

Place du Suliqua[®], une association à ratio fixe d'insuline glargine et de lixisénatide, dans le traitement du diabète de type 2

Martin Buysschaert, Vanessa Preumont (1)

Suliqua[®], a fixed-ratio combination of basal insulin glargine and lixisenatide: role in the management of type 2 diabetes

Suliqua[®] is a new fixed-ratio combination product of the basal insulin glargine 100U/mL and the GLP-1 receptor agonist lixisenatide. This article sought to analyze the recent literature to better identify the product's potential advantages in general and more particularly, in comparison to basal insulin, and to clarify its precise place in the treatment algorithm for Type 2 diabetes in Belgium.

KEY WORDS

Suliqua[®], glargine, lixisenatide, HbA1c, weight, type 2 diabetes, indications

What does this article bring up for us?

Suliqua[®] is a new antihyperglycemic medication combining two antihyperglycemic agents with complementary actions. In Belgium, Suliqua[®] thus proves to be an interesting management option after failure of the association of oral therapies and basal insulin.

Suliqua[®] est une nouvelle association prémélangée, à ratio fixe, d'une insuline basale (glargine 100 U/mL) et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (lixisénatide). Le but de l'article est d'analyser, sur base de la littérature récente, ses avantages potentiels en général et vs. une insuline basale en particulier, et de situer sa place dans le traitement du diabète de type 2 en Belgique.

Que nous apporte cet article ?

Le Suliqua[®] est un nouveau médicament du diabète de type 2, associant deux agents hypoglycémisants (insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1) aux actions complémentaires. Il est une option thérapeutique intéressante en cas d'échec d'un traitement antihyperglycémiant oral et, spécifiquement en Belgique, après échec d'une insuline basale, combinée aux hypoglycémisants oraux.

INTRODUCTION

La prévalence du diabète dans le monde, sur base des estimations récentes de l'*International Diabetes Federation* (IDF), est actuellement de 8.8%, avec une majorité de sujets (80-90%) présentant un diabète de type 2 (non insulino-dépendant) (1,2). Par-delà ce constat épidémiologique préoccupant, il y a consensus dans la littérature pour reconnaître qu'une hyperglycémie chronique est associée chez ces patients au développement quasi inexorable de complications neurologiques, micro - (rétinopathie, néphropathie) et macrovasculaires (3). Plusieurs études ont aussi démontré avec conviction qu'une excellence glycémique, dès lors qu'elle est initiée dès le diagnostic de diabète, permettrait d'éviter de telles lésions y compris, dans une certaine mesure, la macroangiopathie et ses différentes expressions cliniques (3,4). Ce sont ces essais, en particulier dans le diabète de type 2 la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (4), qui ont définitivement validé le concept d'intensification thérapeutique et d'optimisation glycémique qui, décliné en hémoglobine glyquée (HbA1c), implique une valeur-cible inférieure ou égale à 7.0%, même s'il y a d'importantes nuances en termes de « personnalisation », comme récemment édicté par les Associations Européenne et Américaine de diabétologie (EASD/ADA) (5).

Pour atteindre cet objectif d'HbA1c, les cliniciens disposent en 2019 d'un arsenal riche de médicaments hypoglycémisants efficaces, dont certains sont aujourd'hui privilégiés dans les recommandations récentes de l'EASD et de l'ADA (5). Dans ce contexte, le traitement rationnel du

diabète de type 2 est sous-tendu par l'histoire naturelle de la maladie et son stade évolutif, ainsi que par les désordres physiopathologiques qui en rendent compte. Il est admis, dans cet esprit, qu'après 5 à 10 années d'évolution, en raison d'une insulino-déficience progressive, un traitement antihyperglycémique oral, même bien géré dans le cadre d'une tri- (quadri) thérapie peut ne plus être à même d'atteindre les objectifs glycémiques. Par ailleurs, une telle « multithérapie », au-delà de son efficacité « relative » au long cours et de ses effets secondaires potentiels, peut limiter l'adhérence des patients avec les conséquences que ceci implique (6).

Cela étant, l'EASD et l'ADA privilégient aujourd'hui, en cas d'échec de ce traitement oral, le choix d'un agoniste du récepteur du GLP-1, et ce avant l'administration d'une insuline basale, sauf en présence d'une hyperglycémie majeure ($HbA_{1c} > 11\%$) et/ou symptomatique (5). Cette nouvelle approche est justifiée par une équivalence d'efficacité antihyperglycémique pour les agonistes du récepteur du GLP-1 et une insulinothérapie (7,8) ainsi que par la divergence pondérale avec perte vs. gain de poids pour les agonistes du récepteur du GLP-1 par rapport à l'insuline. Les sociétés scientifiques ne gommement cependant pas le coût d'une telle démarche thérapeutique et ses éventuels effets secondaires gastro-intestinaux (5). Ce n'est qu'après l'échec d'une association [traitement oral et agoniste du récepteur du GLP-1, titré aux doses maximales] qu'est alors envisagée, au sein de l'algorithme EASD/ADA, la prescription d'une insuline basale que l'on combine à l'agoniste du récepteur du GLP-1. À ce stade du traitement, l'utilisation par le malade d'un mélange fixe [insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1] (1 injection/jour) vs. 2 injections/jour est une avancée clinique intéressante mentionnée explicitement dans les algorithmes modernes (5). Plusieurs travaux dans ce contexte démontrent l'intérêt potentiel du Suliqua® qui associe, à doses fixes prémélangées, une insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1 (9,10).

Le but de cet article est de proposer, sur base de la littérature récente, un état des lieux sur ce médicament et de situer ainsi la place du Suliqua® dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en Belgique.

SULIQUA® : PRINCIPES ACTIFS

Le Suliqua® est une nouvelle association thérapeutique *a priori* intéressante dans la prise en charge du diabétique de type 2. Ses principes actifs sont l'insuline glargine 100 U/mL (Lantus®) et le lixisénatide (Lyxumia®).

La glargine est une insuline basale moderne de référence, caractérisée par le remplacement de l'asparagine en position 21 de la chaîne A par une glycine et par l'ajout en B30 de deux molécules d'arginine. Après injection dans le tissu sous-cutané à pH 7.4, la glargine précipite en micro-cristaux. Leur lente dissociation en complexes d'hexamères puis de monomères explique l'absorption « retard » de la glargine et son effet prolongé pendant 22 à 24h avec une cinétique « sans pics ni vallées » (3). L'étude ORIGIN (11) a démontré la sécurité cardiovasculaire de la glargine dans

une cohorte de plus de 12 500 sujets avec prédiabète ou diabète de type 2, à haut risque cardiovasculaire, suivis pendant plus de six ans. L'étude DEVOTE a confirmé cette sécurité cardiovasculaire dans un essai comparant la glargine (100 U/mL) et l'insuline degludec (12).

Le lixisénatide est un agoniste du récepteur du GLP-1 dont le T max et la demi-vie sont respectivement de 1-3.5 h et 1.5-4.5 h (13). Comme les autres agonistes du récepteur du GLP-1 à demi-vie courte, il est particulièrement efficace sur les glycémies postprandiales par un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique. Il stimule en outre la sécrétion d'insuline par les cellules B et inhibe celle du glucagon de manière glucodépendante. Parmi d'autres effets, le lixisénatide augmente la satiété et amène une perte pondérale (14). La sécurité cardiovasculaire du lixisénatide a été démontrée dans l'étude ELIXA dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 aux antécédents récents d'infarctus myocardique ou d'angor ayant justifié une hospitalisation, au cours d'un suivi médian de 25 mois. Le hazard ratio (HR) en termes d'événements cardiovasculaires majeurs était de 1.02 (95% CI : 0.89-1.17) par rapport au placebo. En outre, il n'y avait pas de différence dans le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque entre les groupes (HR : 0.96 ; 95% CI : 0.75-1.23) (15).

En résumé, Suliqua® est donc un médicament qui combine deux agents puissants aux mécanismes d'action complémentaires visant à l'optimisation glycémique, avec une insuline basale qui contrôle davantage la glycémie à jeun et le lixisénatide qui agit efficacement sur les glycémies postprandiales principalement.

ÉTUDES LIXILAN : SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

LIXILAN – 0 (9)

Mille cent septante patients diabétiques de type 2, en échec d'une bithérapie antihyperglycémique orale, ont été inclus dans l'essai. Leur âge et la durée du diabète étaient respectivement de 58.4 ± 9.3 et 8.0 ± 5.7 ans (moyenne $\pm$ 1 SD). Le BMI à l'inclusion (T0) était de 31.7 ± 4.4 kg/m². Les patients ont été répartis en trois bras : iGlarLixi (Suliqua®) (groupe 1, n=468) ; iGlar (Lantus®) (groupe 2, n=466) et Lixi (Lyxumia®) (groupe 3, n=233). Au terme de l'étude, après 30 semaines (T30), la réduction de l'HbA_{1c} (objectif primaire de l'étude) était significativement plus importante dans le groupe 1 (-1.6%) que dans les groupes 2 (-1.3%) et 3 (-0.9%) ($p < 0.0001$ iGlarLixi vs. comparateurs) (Tableau). Un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7.0% était retrouvé à T30 chez 74% des patients sous iGlarLixi vs. 59% sous iGlar et 33% sous Lixi ($p < 0.0001$ iGlarLixi vs. comparateurs). Par ailleurs, la diminution de la glycémie à jeun à T30 était significativement plus importante sous iGlarLixi que sous Lixi ($p < 0.0001$). Les excursions glycémiques (2h) faisant suite à un repas test à T30 étaient également réduites vs. T0 sous iGlarLixi (-41.7 mg/dL) et Lixi (-58.1 mg/dL) vs. iGlar (-3.2 mg/dL) ($p < 0.0001$). Comme l'indique le Tableau, l'administration d'iGlarLixi

	LIXILAN - 0			LIXILAN - L	
	iGlarLixi° (n=468)	iGlar (n=466)	Lixi (n=233)	iGlarLixi (n=367)	iGlar (n=369)
HbA1c (%)					
T0	8.1 ^{oo}	8.1	8.1	8.1	8.1
T30	6.5	6.8	7.3	6.0	7.5
Δ	-1.6 ⁺ *	-1.3	-0.9	-1.1 [*]	-0.6
glycémie à jeun (mmol/L)					
T0	9.9	9.8	9.8	7.3	7.3
T30	6.3	6.5	8.3	6.8	6.7
Δ	-3.5 ⁺	-3.3	-1.5	-0.4	-0.5
glycémie postprandiale (mmol/L)					
T0	15.2	14.6	14.7	14.9	15.0
T30	9.2	11.4	10.0	9.9	13.4
Δ	-5.7	-3.3	-4.6	-4.7	-1.4
poids (kg)					
T0	89.4	89.8	90.8	87.8	87.1
T30	89.2	90.7	88.6	87.5	88.0
Δ	-0.3 [*]	+1.1	-2.3	-0.7 [*]	+0.7
hypoglycémies documentées (évènement/patient/an)					
	1.4	1.2	0.3	3.03	4.22
HbA1c < 7.0% (en % des patients) à T30					
	74 ⁺⁺	59	33	55 [*]	30
triple objectif^{ooo} à T30					
	31.8	18.9	26.2	20 [*]	9

° iGlarLixi : Suliqua® ; iGlar : glargine 100 U/mL (Lantus®) ; Lixi : lixisénatide (Lyxumia®)

^{oo} moyenne ;

^{ooo} HbA1c < 7.0% sans hypoglycémie sévère, ni gain de poids à T30

* P < 0.0001 iGlarLixi vs. iGlar

+ p < 0.0001 iGlarLixi vs. Lixi

et celle de Lixi était associée à une perte pondérale vs. un gain de poids dans le groupe iGlar. Les doses d'insuline étaient comparables dans les groupes 1 et 2 (39.8±14.9 et 40.3±14.9 U/jour respectivement). Globalement, le nombre d'hypoglycémies (< 70 mg/dL) était comparable dans les groupes 1 et 2, soit 1.4 et 1.2 évènement/patient/an (vs. 0.3 dans le groupe 3). L'objectif « triple » d'une HbA1c < 7.0%, sans hypoglycémie ni gain pondéral à T30, était atteint plus fréquemment dans le groupe 1 comme illustré dans le Tableau. Enfin, les effets secondaires étaient mineurs dans les trois groupes, avec néanmoins moins de signes gastro-intestinaux dans le groupe 1 que dans le groupe 3 (nausées : 9.6 vs. 24% ; vomissements : 3.2 vs. 6.4%).

LIXILAN - L (10)

Sept cent trente-six patients diabétiques de type 2 au contrôle glycémique insuffisant malgré une insulinothérapie basale associée aux hypoglycémifiants oraux ont été inclus. L'âge médian était de 60 ans. La durée

moyenne du diabète et le BMI étaient respectivement de 12 ans et de 31 kg/m² à l'inclusion (T0). Lixilan - L comporte deux bras : iGlarLixi (groupe 1, n=367) et iGlar (groupe 2, n=369). La titration était basée sur une cible de glycémie à jeun < 100 mg/dL. À T30, la réduction de l'HbA1c (objectif primaire) était significativement plus importante pour iGlarLixi (-1.1%) que pour iGlar (-0.6%) (p < 0.0001) et il y avait davantage de patients sous iGlarLixi atteignant un seuil d'HbA1c inférieur à 7.0% (55 vs. 30%, p < 0.0001). Aucune différence de glycémie à jeun n'était observée dans les deux groupes au terme de l'étude ; en revanche, les excursions glycémiques (2h) après un repas test à T30 vs. T0 étaient significativement moindres dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (Δ : 62 mg/dL ; p < 0.0001). Comme dans Lixilan-0, l'administration de iGlarLixi était associée à une perte de poids significative vs. iGlar (Tableau). Les doses d'insuline à T30 étaient identiques dans les deux groupes (0.54 U/kg/j). Le nombre d'hypoglycémies symptomatiques était cependant réduit dans le groupe 1 (3.03 vs. 4.22 évènement/patient/an). L'objectif « triple » (cf. infra) était atteint chez 20 et 9% des sujets des groupes

1 et 2 respectivement ($p < 0.0001$). Comme attendu, les effets secondaires digestifs étaient davantage observés dans le groupe 1 (17.0 vs. 7.9%).

DISCUSSION

Les deux études LIXILAN démontrent, en termes d'objectif primaire (évolution de l'HbA1c au cours des essais), une supériorité statistique de l'association glargine/lixisénatide vs. chacun de ces deux agents administrés isolément. Cette « amplification » de l'effet hypoglycémiant est logique puisque le Suliqua® combine, à ratio fixe, deux médicaments efficaces dont les actions thérapeutiques respectives sont complémentaires. Suliqua®, comme rapporté par Aroda *et al.* (10) est particulièrement intéressant chez les diabétiques de type 2 au stade de l'insulinorequérance quand ils sont déjà traités par une insuline basale. Par ailleurs, chez ces patients, associer à la glargine un agoniste du récepteur du GLP-1 neutralise également le gain pondéral iatrogène lié à l'administration d'insuline, ce qui permet aussi d'améliorer l'insulinosensibilité. Ces données avec le Suliqua® sont parfaitement en phase avec les résultats antérieurs, démontrant l'intérêt sur le contrôle glycémique et pondéral de l'ajout à une insuline basale de lixisénatide (16,17).

La réduction de l'HbA1c sous iGlarLixi vs. la glargine ou le lixisénatide au cours des deux études LIXILAN était obtenue à doses quasi identiques d'insuline, et sans augmentation du nombre d'hypoglycémies. Il est aussi intéressant de mentionner, comme rapporté en 2018 dans une étude *post hoc* par Frias *et al.* que l'objectif d'HbA1c dans ces deux essais (HbA1c $< 7.0\%$) était atteint plus précocement chez les sujets traités par iGlarLixi que sous glargine, à doses d'insuline identique : dans Lixilan-0 et Lixilan-L, 60 et 45% des patients respectivement avaient une HbA1c à $< 7.0\%$ à la 12^e semaine des études vs. 45 et 24% de ceux sous glargine ($p < 0.0001$). À l'opposé, à la 12^e semaine, l'objectif en termes de glycémie à jeun (< 7.2 mmol/L) était atteint de manière identique dans les deux groupes. Au vu de ces données, la correction plus rapide de l'HbA1c sous Suliqua® était probablement liée au lixisénatide *per se* et à son effet principalement ciblé sur les glycémies postprandiales vs. un effet « comparable » de la glargine sur les glycémies à jeun dans les deux groupes (18). Les résultats rapportés dans les essais LIXILAN sont en phase avec ceux observés chez les patients traités par l'association d'insuline degludec et de liraglutide (19).

Au vu de l'ensemble de ces résultats, il était rationnel pour l'EASD et l'ADA de valider l'administration des « FRC » (*Fixed Ratio Combinations ou associations à ratio fixe*) d'une insuline basale et d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (1 injection/jour) comme approche thérapeutique moderne du diabétique de type 2 nécessitant, dans le cadre de la maîtrise glycémique, à la fois une injection d'insuline et une autre d'un agoniste du récepteur du GLP-1 (soit 2 injections/jour ou 1 injection/jour d'insuline et 1 injection par semaine d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à action prolongée). Cette démarche – et ses

dividendes pluriels observés dans les études – ne peuvent en effet que contribuer à une meilleure adhérence du patient à son traitement – et à un meilleur contrôle.

En pratique, en Belgique, Suliqua® est présenté en deux stylos préremplis (de type Solostar®), l'un, Suliqua® 100/50 (pour 100 U/mL de glargine et 50 µg/mL de lixisénatide) recommandé aux patients nécessitant moins de 30 U d'insuline basale/jour et l'autre, Suliqua® 100/33 (pour 100 U/mL de glargine et 33 µg/mL de lixisénatide) pour ceux traités par plus de 30 U d'insuline/jour. Dans le premier stylo (100/50), le ratio insuline/lixisénatide est de 2/1, soit pour 20 U de glargine, 10 µg de lixisénatide (dose habituelle de départ). La posologie devra être ajustée en fonction de la réponse individuelle évaluée sur les glycémies à jeun. La dose maximale, avec ce stylo, est de 40 U/j (soit 40 U de glargine et 20 µg de lixisénatide). Le ratio dans le deuxième stylo (100/33) est de 3/1, soit pour une injection de 30 U de glargine, l'association à 10 µg de lixisénatide (qui représente la dose conseillée de départ). Avec ce second stylo, la posologie maximale est de 60 U de glargine (soit 20 µg de lixisénatide). L'injection de Suliqua® est quotidienne, par voie sous-cutanée, de préférence dans l'heure qui précède un repas.

Les conditions de prise en charge en Belgique par les organismes assureurs se singularisent, à ce stade, par rapport aux recommandations EASD/ADA, puisque Suliqua® n'est remboursé par les mutuelles que chez les patients diabétiques de type 2 obèses ($BMI \geq 30$ kg/m²), dont la glycémie est insuffisamment contrôlée (HbA1c $> 7.5\%$) par une insuline basale administrée déjà pendant au moins trois mois en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux, dont la metformine. La prolongation du remboursement après 12 mois est sous-tendue par la preuve d'un contrôle glycémique amélioré (HbA1c $< 7.0\%$ ou réduction de $> 1\%$ de la valeur initiale).

En conclusion, avec cette association [insuline basale/agoniste du récepteur du GLP-1], la palette thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est encore enrichie. Sur base des données récentes de la littérature, elle est une option de grand intérêt, en particulier (en Belgique), en cas d'échec d'une insuline basale. Cet alliance de deux médicaments aux actions antihyperglycémiantes complémentaires est une « plus-value » thérapeutique par son efficacité et sa simplicité, amenant ainsi potentiellement une meilleure adhérence et un succès thérapeutique. Bref, elle est une avancée nouvelle dans le combat contre le diabète et ses complications.

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. Atlas du Diabète, Huitième Edition. 2018.
2. Buysschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? Louvain Med 2016 ; 135 (1) : 21-22.
3. Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition. De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
4. Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
6. Currie CJ, Peyrot M, Morgan CL, Poole CD, Jenkins-Jones S, Rubin RR, et al. The impact of treatment noncompliance on mortality in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1279-84. doi: 10.2337/dc11-1277.
7. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):228-238. doi: 10.1111/dom.12805.
8. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Apr 4;10:123-139. doi: 10.2147/DMSO.S130834.
9. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, et al.; for LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2026-2035.
10. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.; for Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):1972-1980.
11. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
12. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):723-732. Epub 2017 Jun 12.
13. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs*. 2009 Aug;12(8):503-13. Review.
14. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):728-42. doi: 10.1038/nrendo.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; for ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
16. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2497-503. doi: 10.2337/dc12-2462.
17. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2014 Nov-Dec;28(6):880-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.007.
18. Frias J, Puig Domingo M, Meneghini L, Napoli R, Liu M, Soltes Rak E, Aroda VR. More patients reach glycaemic control with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) than with basal insulin at 12 weeks of treatment: A post hoc time-to-control analysis of LixiLan-O and LixiLan-L. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2314-2318. doi: 10.1111/dom.13368.
19. Buysschaert M. Xultophy®, une association d'insuline basale et de liraglutide : place dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med*. 2018; 137 (8): 425-431.

AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Endocrino-diabétologie, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique