

AVIS DE LA COMMISSION

30 mars 2005

LEVEMIR PENFILL 100U/ml, solution injectable en cartouches ; B/5
LEVEMIR FLEXPEN 100U/ml, solution injectable en stylos pré-remplis ; B/5

Laboratoire NOVO NORDISK

Insuline détémir

Liste II

Date de l'AMM : 1er juin 2004

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline détémir

1.2. Originalité

Nouvel analogue de l'insuline humaine, d'action prolongée.

1.3. Indication

Traitement du diabète.

1.4. Posologie

LEVEMIR est un analogue de l'insuline d'action prolongée, utilisé comme insuline basale en association avec une insuline d'action courte ou rapide administrée lors des repas.

Posologie :

La posologie doit être ajustée de façon individuelle.

LEVEMIR doit être administré une ou deux fois par jour, en fonction des besoins du patient.

Chez les patients nécessitant deux injections par jour pour optimiser le contrôle glycémique, la dose du soir peut être administrée dans la soirée ou au coucher.

En remplacement d'autres insulines : le remplacement d'insulines d'action intermédiaire ou prolongée par LEVEMIR pourra nécessiter un ajustement de la posologie et des horaires d'administration.

L'efficacité et la tolérance de LEVEMIR n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

Administration :

Voie sous cutanée.

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
A	:	Insulines et analogues
E	:	Insulines et analogues d'action lente
05	:	Insuline détémir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les insulines d'action intermédiaire :

★ *cartouches pour stylo injecteur rechargeable*

INSULATARD NPH Penfill, cartouches de 3 ml :

INSUMAN BASAL OPTIPEN, cartouches de 3 ml

UMULINE PROTAMINE ISOPHANE NPH, cartouches de 3 ml

★ *pour stylo pré-rempli jetable ou seringue pré-remplie*

INSULATARD INNOLET

INSULATARD FLEXPEN

INSUMAN BASAL OPTISET

UMULINE NPH PEN

★ *pour flacon multidose*

INSULATARD NPH :

INSUMAN BASAL

ORGASULINE NPH

UMULINE NPH

Ce sont aussi les insulines d'action lente :

★ *cartouches pour stylo injecteur rechargeable*

LANTUS

★ *pour stylo pré-rempli jetable*

LANTUS OPTISET

★ *pour flacon multidose*

LANTUS

MONOTARD

ULTRATARD

UMULINE ZINC

UMULINE ZINC COMPOSE

2.2.2 Evaluation concurrentielle

★ cartouches de 1,5 et 3 ml pour stylo injecteur rechargeable

Le premier en nombre de journées de traitement (Base Taxe 2003) :

INSULATARD NPH PENFILL

Le plus économique en coût de traitement :

INSULATARD NPH PENFILL

INSUMAN BASAL OPTIPEN

UMULINE PROTAMINE ISOPHANE NPH

Le dernier inscrit :

LANTUS (JO : 26 juillet 2003)

★ pour stylo pré-rempli jetable - 3 ml

Le premier en nombre de journées de traitement (Base Taxe 2003) :

UMULINE NPH PEN

Les plus économiques en coût de traitement :

INSUMAN BASAL OPTISET

UMULINE NPH PEN

Le dernier inscrit :

LANTUS OPTISET (JO : 26 juillet 2003)

★ pour flacon

Le premier en nombre de journées de traitement (Base Taxe 2003) :

UMULINE NPH PEN

Les plus économiques en coût de traitement :

INSULATARD NPH

Le dernier inscrit :

LANTUS (JO : 26 juillet 2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres insulines.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité de LEVEMIR a été évaluée à partir des 14 études suivantes :

- 9 études et une méta-analyse réalisées chez 3188 patients diabétiques de type 1 ayant à l'inclusion une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) ≤ 12 % (sauf dans l'étude 1375 : HbA_{1c} ≤ 9 %).

Il est à noter que les études 1374, 1375, 1385, 1530 et la méta-analyse de Heller n'ont pas été soumises lors de la demande d'AMM.

- 4 études réalisées chez 1841 patients diabétiques de type 2.

L'objectif de ces études était de comparer l'insuline LEVEMIR à l'insuline NPH.

Traitement :

L'insuline basale (LEVEMIR ou INSULINE NPH) était administrée 1 ou 2 fois par jour, avec, dans 12 des 14 études, des bolus d'insuline rapide lors des repas. L'insuline rapide utilisée était soit de l'insuline soluble humaine, soit un analogue de l'insuline d'action rapide (insuline asparte).

Dans 2 études chez des diabétiques de type 2, les patients ne recevaient pas de bolus d'insuline rapide : Dans l'étude 1337 ils étaient traités par metformine. Dans l'étude 1530 (Hermansen et al. EASD 2004 poster 754 : PS 64), les patients poursuivaient leur traitement habituel par anti-diabétiques oraux (sauf glitazones).

La présentation de LEVEMIR a été modifiée au cours du développement. Les études 1181, 1243 (extension de l'étude 1181), 1205, 1316 (extension de l'étude 1205) ont été réalisées avec LEVEMIR à la concentration de 1200 nmol/ml. Les autres études (1335, 1447, 1448, 1374, 1336, 1337, 1375, 1385 et 1530) ont utilisé LEVEMIR à la concentration de 2400 nmol/mL qui est la spécialité ayant eu l'AMM.

Pour être inclus, les patients devaient avoir été traités par insuline depuis au moins 2 mois (4 mois dans l'étude 1375). Ils devaient être traités par antidiabétiques oraux depuis au moins 4 mois dans l'étude 1530.

Méthodologie :

La méthodologie a été identique dans 12 études : randomisée, ouverte, en 2 groupes parallèles, pendant 4 à 6 mois, et jusqu'à 1 an pour les patients inclus dans les extensions de 2 des études. La réalisation en ouvert de ces études a été imposée par l'aspect de l'insuline détémir qui est limpide, alors que les insulines NPH réalisent une suspension d'aspect trouble.

Pour une étude chez le diabétique de type 1, la méthodologie a été différente :

L'étude 1375 (Kolendorf K Diabetologia 2004 ; 47 (suppl 1) : A32) : étude randomisée, en cross-over, ouverte, dont l'objectif était de comparer la fréquence des épisodes hypoglycémiques après 16 semaines sous LEVEMIR et après 16 semaines sous insuline NPH chez 131 patients diabétiques de type 1 bien contrôlés par un traitement de type basal-bolus.

Le laboratoire a également déposé les résultats d'une méta-analyse (Heller S. et al. EASD 2004 poster 841 : PS 76) réalisée à partir des études 1448, 1335, 1374 et 1447. L'objectif de cette méta-analyse était de déterminer s'il existait une corrélation entre la variabilité intra-individuelle de la glycémie à jeun et l'incidence des hypoglycémies. Elle a inclus 1336 patients traités par LEVEMIR et 814 patients sous NPH.

Critère principal :

Le critère principal de jugement pour les études d'efficacité était la valeur de l'HbA_{1c} après traitement. Le critère principal pour les études d'extension (1243 et 1316) était la tolérance, et pour l'étude 1375, l'incidence des hypoglycémies.

LEVEMIR était considérée comme non inférieure à l'insuline NPH si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les valeurs de l'HbA_{1c} dans chaque groupe en fin de traitement en valeur absolue était inférieure à 0,4 %. La supériorité était affirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les groupes était inférieure à 0%. L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

Critères secondaires :

Les critères secondaires étaient la glycémie à jeun et les variations intra-individuelles de la glycémie à jeun.

La variation intra-individuelle de la glycémie à jeun a été évaluée par la mesure de la glycémie à jeun, par le patient, de manière répétée, pendant les 7 jours précédant la fin du traitement.

3.1. Efficacité

Résultats chez les diabétiques de type 1:

Dans chaque étude, les populations à l'inclusion ont été comparables pour l'HbA1c et les principaux critères démographiques.

Les patients traités par LEVEMIR ont reçu des doses d'insuline en bolus plus élevées que les patients traités par insuline NPH.

HbA1c à l'inclusion :

Etudes	Durée du traitement (mois)	Nombre d'injections par jour	LEVEMIR		NPH	
			N	HbA1c au début du traitement (%)	N	HbA1c au début du traitement (%)
1181*	6	2	210	7,63	206	7,68
1243* (ext. 1181)	6	2	139	7,64	124	7,67
1205*	6	2	280	8,18	139	8,11
1316* (ext.1205)	6	2	210	8,15	96	8,04
1335	6	1	464	8,35	236	8,35
1447	4	2	256	8,07	125	8,09
1448	4	2	267	8,64	125	8,51
1374	18 semaines	2	298	8,48	297	8,29
1375	16 semaines	2	131	7,9	131	7,9

- Résultats du critère principal :

HbA1c en fin de traitement :

Etudes	LEVEMIR		NPH		Différence LEVEMIR-NPH sur la valeur de l'HbA1c à la fin du traitement [IC 95%]	
	Dose en U/kg	HbA1c à la fin du traitement (%)	Dose en U/kg	HbA1c à la fin du traitement (%)		
1181*	0,29	7,68	0,38	7,59	0,09 [-0,05, 0,22]	NI
1243* (ext. 1181)	0,30	7,88	0,39	7,78	0,10 [-0,08, 0,27]	NI
1205*	0,42	7,60	0,44	7,64	-0,04 [-0,22, 0,13]	NI
1316* (ext.1205)	0,43	7,53	0,46	7,59	-0,06 [-0,30, 0,17]	NI
1335	0,27	8,46	0,33	8,58	-0,11 [-0,24, 0,02]	NI
1447	0,43	7,66	0,38	7,73	-0,07 [-0,22, 0,08]	NI
1448	0,49	7,76	0,45	7,94	-0,18 [-0,34, -0,02]	S
1374	0,44	7,88	0,38	8,11	-0,22 [-0,34, -0,10]	S
1375	0,5	7,551	0,4	7,550	0,001 [-0,106, 0,108]	NS

IC : intervalle de confiance

NI : non infériorité de LEVEMIR par rapport à NPH

S : test significatif

* études réalisées avec LEVEMIR à une concentration de 1200nmol/mL

NS : test non significatif

Dans 7 des 9 études réalisées chez les patients diabétiques de type 1, LEVEMIR a été non inférieure à NPH ou n'a pas différé (étude 1375), pour la valeur de l'HbA1c à la fin du traitement.

Dans les études 1448 et 1374, l'HbA1c a été significativement plus basse à la fin du traitement chez les patients traités par LEVEMIR que chez les patients traités par insuline NPH.

Les résultats de l'analyse per protocole vont dans le sens de ceux de l'analyse en intention de traiter.

Dans la méta-analyse de Heller, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante sous LEVEMIR que sous insuline NPH (-0,46 % versus -0,32 % : $p < 0,001$)

- Résultats des critères secondaires :

La glycémie à jeun a diminué aux cours de toutes les études chez les patients traités par LEVEMIR. Dans les études 1335, 1447, 1448 et 1375, la glycémie à jeun en fin de traitement a été significativement plus basse chez les patients du groupe LEVEMIR que chez les patients traités par insuline NPH.

Le coefficient de variation intra-individuelle de la glycémie à jeun a été significativement plus faible sous LEVEMIR que sous NPH, (études 1205, 1335, 1447, 1448, 1374, 1375 et méta-analyse de Heller).

Résultats chez les diabétiques de type 2 :

Dans les études, les populations à l'inclusion ont été comparables pour l'HbA1c et les principaux critères démographiques.

HbA1c au début du traitement :

Etude	Nombre d'injection par jour	Durée du traitement	LEVEMIR		NPH	
			N	HbA1c au début du traitement (%)	N	HbA1c au début du traitement (%)
1336	1 ou 2	6 mois	315	7,87	155	7,76
1337	1	6 mois	261	9,43	134	9,37
1385	1 ou 2	22 semaines	195	8,16	199	8,08
1530	2	24 semaines	237	8,5	238	8,3

- Résultats du critère principal :

HbA1c à la fin du traitement :

Etude	LEVEMIR		NPH		Différence LEVEMIR-NPH sur la valeur de l'HbA1c à la fin du traitement [IC 95%]
	N	HbA1c à la fin du traitement (%)	N	HbA1c à la fin du traitement (%)	
1336	315	7,63	155	7,48	0,16 [0,00, 0,31] NI
1337	261	8,40	134	7,89	0,51 [0,28, 0,74] S
1385	195	7,46	199	7,52	-0,062 [-0,249, 0,125] NS
1530	237	6,6	238	6,5	IC 95% non précisé NS

Dans les études 1336 et 1385, LEVEMIR, en association avec des bolus d'insuline rapide, a été non inférieure à l'insuline NPH sur la valeur de l'HbA1c en fin de traitement.

Dans l'étude 1337, la non infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH, en association avec de la metformine, n'a pas été montrée et l'HbA1c chez les patients sous insuline NPH a été significativement plus faible en fin de traitement.

Dans l'étude 1530, LEVEMIR en association avec le traitement antidiabétique oral habituel, a été non inférieur à l'insuline NPH sur la valeur de l'HbA1c en fin de traitement.

- Résultats des critères secondaires :

Chez les patients diabétiques de type 2, la glycémie à jeun a diminué dans les études 1336 et 1337. Cette donnée n'est pas précisée pour les 2 autres études.

Dans les 4 études, la glycémie à jeun en fin de traitement, n'a pas été inférieure chez les patients traités par LEVEMIR par rapport à celle sous NPH.

Chez les patients diabétiques de type 2, le coefficient de variation intra-individuelle de la glycémie à jeun a été significativement plus faible sous LEVEMIR dans 3 études sur 4 (études 1336, 1385 et 1530) que sous insuline NPH. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes dans l'étude 1337.

3.2. Tolérance :

La tolérance générale de LEVEMIR a été évaluée sur l'ensemble des études cliniques, soit chez 3 159 patients exposés dont 1732 patients pendant plus de 6 mois. Les patients se répartissaient comme suit : 388 non diabétiques, 1 782 diabétiques de type 1 et 989 diabétiques de type 2.

Les hypoglycémies et la prise de poids ont été observées sur la même population que celle ayant servi à évaluer l'efficacité.

3.2.1 Tolérance générale

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, en termes de nature et d'incidence, ont été similaires dans les 2 groupes LEVEMIR et NPH.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections des voies aériennes supérieures, des pharyngites, des céphalées, de la diarrhée et des syndromes grippaux.

3.2.2 Hypoglycémies chez les diabétiques de type 1

Seuls les épisodes d'hypoglycémie survenus après le premier mois de traitement ont été pris en compte.

Selon les protocoles des études, les hypoglycémies étaient définies comme suit : « majeures » nécessitant le recours à une tierce personne, « mineures » glycémie < 2,8 mmol/l ou « symptomatiques » pas de mesure de la glycémie ou glycémie > 2,8 mmol/l. Dans l'étude 1375, le seuil était fixé à 3,1 mmol/l.

- Hypoglycémies :

Le pourcentage de patients diabétiques de type 1 ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie au cours des différentes études, a été comparable dans les 2 groupes de traitement :

Dans 3 études (1205, 1374 et 1375), il a été observé une diminution significative du risque relatif du nombre d'épisodes d'hypoglycémies par patient sous LEVEMIR versus NPH.

Etude	LEVEMIR		NPH		Risque relatif de survenue d'un épisode :
	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	LEVEMIR/NPH [IC95 %]
1181**	184 (80)	3 213	169 (77)	3 731	0,83 [0,62, 1,12]
1243** (ext. 1181)	135 (88)	4 096	113 (84)	5 129	0,71 [0,44, 1,12]
1205**	271 (91)	7 522	138 (96)	4 820	0,78 [0,62, 0,97]*
1316** (ext.1205)	207 (96)	11 490	96 (97)	6 849	0,78 [0,56, 1,08]
1335	448 (93)	9 922	229 (93)	5 367	0,94 [0,79, 1,13]
1447	192 (77)	1 881	100 (79)	842	1,10 [0,80, 1,51]
1448	265 (97)	5 930	120 (94)	2 144	0,94 [0,75, 1,18]
1374	219 (75)	2 497	238 (83)	3 192	0,79 [0,63, 0,98]*
1375	116 (93)	1281	118 (92)	1592	0,82 [0,73, 0,92]*

*p<0,05

** études réalisées avec LEVEMIR à la concentration de 1200 nmol/mL

Dans la méta-analyse de Heller, l'incidence des hypoglycémies a été moindre sous LEVEMIR (47 épisodes par patient année) que sous insuline NPH (52 épisodes par patient année) : p<0,05. La corrélation entre la variabilité intra-individuelle de la glycémie à jeun et l'incidence des hypoglycémies a été trouvée positive (p<0,001) et indépendante du traitement.

- Hypoglycémies nocturnes :

Dans 5 études (1205, 1316, 1335, 1374 et 1375), il a été noté une diminution significative du risque relatif du nombre d'épisodes d'hypoglycémies nocturnes par patient sous LEVEMIR versus NPH.

Etude	LEVEMIR		NPH		Risque relatif de survenue d'un épisode : LEVEMIR/NPH [IC95 %]
	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	
1181**	134 (59)	601	137 (62)	721	0,82 [0,61, 1,09]
1243** (ext. 1181)	102 (66)	757	94 (70)	934	0,71 [0,49, 1,02]
1205**	198 (67)	923	110 (76)	689	0,66 [0,50, 0,87]*
1316** (ext.1205)	180 (83)	1378	87 (88)	926	0,68 [0,50, 0,93]*
1335	339 (71)	1552	180 (73)	1062	0,74 [0,60, 0,90]*
1447	111 (42)	326	60 (48)	167	0,95 [0,65, 1,41]
1448	178 (65)	606	83 (65)	342	0,84 [0,64, 1,12]
1374	113 (39)	271	173 (60)	608	0,45 [0,35, 0,58]*
1375	58 (46)	145	81 (63)	295	0,50 [0,38, 0,65]*

*p<0,05

** études réalisées avec LEVEMIR à la concentration de 1200 nmol/mL

- Hypoglycémies majeures :

Neuf pour cent des patients diabétiques de type 1 ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie majeure, pendant le traitement par LEVEMIR.

Le risque relatif d'épisode d'hypoglycémie majeure a été similaire sous NPH et sous LEVEMIR.

Le risque relatif d'épisodes d'hypoglycémies majeures nocturnes a été similaire sous NPH et sous LEVEMIR.

3.2.3 Hypoglycémies chez les diabétiques de type 2

- Hypoglycémies :

Le pourcentage de patients diabétiques de type 2 ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie, au cours des différentes études, figure dans le tableau qui suit :

Etude	LEVEMIR		NPH		Risque relatif de survenue d'un épisode : LEVEMIR/NPH [IC95 %]
	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	Nombre de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémie	
1336	152 (46)	1218	80 (50)	708	0,84 [0,52, 1,36]
1337	63 (20)	225	59 (37)	171	0,72 [0,41, 1,25]
1385	65 (35)	269	70 (36)	317	0,89 [0,54, 1,45]

Dans l'étude 1530, le risque global d'hypoglycémie a été diminué de 47 % sous LEVEMIR versus NPH ($p < 0,001$). Dans les 3 autres études, le risque relatif du nombre d'épisodes d'hypoglycémies par patient a été similaire sous NPH et sous LEVEMIR.

- Hypoglycémies nocturnes :

Dans l'étude 1530, le risque global d'hypoglycémie nocturne a été diminué de 55 % sous LEVEMIR versus NPH ($p < 0,001$). Dans les 3 autres études réalisées chez les patients diabétiques de type 2, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes pour les épisodes d'hypoglycémies nocturnes.

- Hypoglycémies majeures :

Dans les études 1336 et 1337 (diabétiques de type 2), aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes pour les épisodes majeurs d'hypoglycémie.

Dans l'étude 1385, 2 patients ont eu une hypoglycémie majeure sous LEVEMIR versus 1 sous NPH, et dans l'étude 1530, 1 patient a eu une hypoglycémie majeure sous LEVEMIR versus 8 sous NPH.

Au total, moins de 2 % des patients diabétiques de type 2 ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie majeure, pendant le traitement par LEVEMIR.

3.2.4 Prise de poids chez les diabétiques de type 1

Etude	LEVEMIR			NPH			Différence LEVEMIR-NPH pour la variation de poids [IC 95%]
	N	Poids moyen au début du traitement (kg)	poids moyen à la fin du traitement (kg)	N	poids moyen au début du traitement (kg)	poids moyen à la fin du traitement (kg)	
1181**	209	76,5	76,1	206	75,6	76,3	-1,12 [-1,68, -0,56]*
1243** (ext. 1181)	132	76,6	76,3	118	75,8	77,2	-1,58 [-2,61, -0,56]*
1205**	278	71,5	71,2	136	71,0	71,7	-1,01 [-1,57, -0,45]*
1316** (ext. 1205)	209	71,4	71,3	96	71,5	72,7	-1,44 [-2,19, -0,68]*
1335	460	76,5	76,3	234	76,1	76,5	-0,61 [-1,05, -0,17]*
1447	253	76,3	76,2	122	74,5	75,3	-0,95 [-1,46, -0,44]*
1448	263	75,0	75,1	122	75,7	76,4	-0,73 [-1,26, -0,21]*
1374	298	73,5	73,0	297	74,2	74,1	-1,01 [-1,37, -0,66]*

*p<0,05

** études réalisées avec LEVEMIR à la concentration de 1200 nmol/mL

Dans toutes les études décrites ci-dessus chez les diabétiques de type 1, la variation moyenne de poids a été significativement plus faible dans le groupe LEVEMIR que dans le groupe NPH. Dans toutes les études sauf une (étude 1448), les patients ont perdu du poids sous LEVEMIR et en ont pris sous NPH.

Dans l'étude 1375, en cross-over, pour l'évolution du poids, c'est l'ordre d'administration des traitements (effet période) qui est intervenu plus que le traitement lui-même et aucune conclusion cliniquement significative n'a pu en être tirée.

3.2.5 Prise de poids chez les diabétiques de type 2

Chez les diabétiques de type 2, la prise de poids moyenne a été significativement plus faible dans le groupe LEVEMIR que dans le groupe NPH, dans les études 1336, 1337 et 1385.

Etude	LEVEMIR			NPH			Différence LEVEMIR-NPH pour la variation de poids [IC 95%]
	N	Poids moyen au début du traitement (kg)	poids moyen à la fin du traitement (kg)	N	Poids moyen au début du traitement (kg)	poids moyen à la fin du traitement (kg)	
1336	314	85,4	85,8	155	89,7	91,0	-0,77 [-1,41, -0,12]*
1337	257	90,4	90,4	133	91,4	92,0	-0,82 [-1,51, -0,13]*

*p<0,05

Dans l'étude 1385, après 22 semaines de traitement, la prise de poids a été significativement moins importante sous LEVEMIR (0,51 kg) que sous NPH (1,13 kg - p=0,038).

Dans l'étude 1530, la prise de poids moyenne après 24 semaines de traitement a été significativement plus faible sous LEVEMIR (1,2 kg) que sous NPH (2,8 kg – p<0,001).

3.2.6 Réaction au site d'injection

Une réaction au site d'injection a été observée chez 1,3% des diabétiques de type 1 sous LEVEMIR, contre 0,2% des patients sous NPH.

Une réaction au site d'injection a été observée chez 2,4 % des diabétiques de type 2 sous LEVEMIR et chez 1,7 % des patients sous NPH.

3.2.7 Décès

Parmi les 13 décès survenus au cours des essais cliniques, 11 ont concerné des patients du groupe LEVEMIR dont un possiblement lié au traitement et un autre considéré comme une hypoglycémie.

Dans la plupart des cas il s'agissait de patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

La différence observée entre les groupes n'a pas été expliquée.

3.2.8 Ac anti insuline LEVEMIR

L'apparition d'anticorps anti insuline LEVEMIR a été observée après 6 mois et 1 an de traitement, sans que cela modifie l'équilibre glycémique. Des données à plus long terme ont été demandées par l'EMA.

3.3. Conclusion

La commission dispose de données (efficacité, tolérance) jusqu'à 1 an de traitement. Cependant, toutes ces données ne concernent pas le dosage de LEVEMIR ayant fait l'objet de l'AMM.

La commission ne dispose pas de données chez le sujet âgé.

Efficacité

- HbA1c :

Chez les diabétiques de type 1, LEVEMIR associée à des bolus d'insuline rapide a été non inférieure à NPH sur l'HbA1c, après 4 à 6 mois de traitement basal, dans 7 études sur 9. Dans 2 des études où LEVEMIR a été utilisé au dosage de l'AMM, l'HbA1c a été significativement plus basse sous LEVEMIR que sous NPH, en fin de traitement.

Dans une métaanalyse reprenant 4 de ces études, toutes au dosage de l'AMM, la diminution de l'HbA1c a été plus importante sous LEVEMIR que sous NPH.

Chez les diabétiques de type 2, l'insuline LEVEMIR, associée à des bolus d'insuline rapide, dans 2 études, a été non inférieure à l'insuline NPH sur l'HbA1c, après 22 à 26 semaines de traitement basal. En association à la metformine, la non infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH n'a pas été prouvée et l'HbA1c en fin de traitement a été significativement plus faible dans le groupe NPH.

Dans une 4^e étude chez des diabétiques de type 2, LEVEMIR, en association avec le traitement antidiabétique oral habituel a été non inférieure à la NPH sur la valeur de l'HbA1c après 24 semaines de traitement.

- Glycémie à jeun :

Chez les diabétiques de type 1, la glycémie à jeun a diminué aux cours de toutes les études chez les patients sous LEVEMIR. Dans 4 études sur 9, la glycémie à jeun en fin de traitement a été significativement plus faible sous LEVEMIR, que sous NPH.

Chez les diabétiques de type 2, la glycémie à jeun a été comparable, en fin de traitement, chez les patients sous LEVEMIR et chez ceux sous NPH, dans les 4 études.

Chez les diabétiques de type 1, le coefficient de variation intra-individuelle de la glycémie à jeun a été, dans 6 études sur les 9, significativement plus faible chez les patients traités par LEVEMIR que chez ceux traités par insuline NPH.

Chez les patients diabétiques de type 2, le coefficient de variation intra-individuelle de la glycémie à jeun a été significativement plus faible chez les patients traités par LEVEMIR, dans 3 des 4 études, que chez ceux traités par insuline NPH.

Tolérance

En dehors de réactions au site d'injection plus fréquentes chez les patients traités par LEVEMIR, la tolérance de l'insuline LEVEMIR a été globalement comparable à celle de l'insuline NPH.

Le nombre de patients ayant eu au moins 1 épisode d'hypoglycémie a été similaire sous LEVEMIR et sous insuline NPH. Il y a eu diminution du risque relatif de survenue d'un épisode d'hypoglycémie nocturne sous LEVEMIR par rapport à NPH dans 5 études chez le diabétique de type 1 et dans 1 étude chez le diabétique de type 2.

Dans toutes les études, la variation de poids moyenne a été significativement plus faible dans le groupe traité par LEVEMIR que dans le groupe traité par insuline NPH.

Dans toutes les études sauf une (étude 1448) chez les diabétiques de type 1, les patients ont perdu du poids sous LEVEMIR et en ont pris sous NPH. Treize décès sont survenus au cours des essais cliniques, 11 ont concerné des patients du groupe LEVEMIR. Cette différence n'a pas été expliquée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le diabète est une maladie chronique qui engage le pronostic vital, immédiatement ou par suite des complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le diabète de type 1 et de deuxième intention dans le diabète de type 2.

Il existe des alternatives.

Compte tenu de la gravité des pathologies associées au diabète insulino-traité et de la prévalence élevée du diabète de type 2, le fardeau de la maladie est important en termes de santé publique.

LEVEMIR n'apporte pas de bénéfice supplémentaire démontré en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour les spécialités LEVEMIR.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu des faits suivants :

- LEVEMIR, comme LANTUS, entraîne moins d'hypoglycémies nocturnes que la NPH,
 - LANTUS peut le plus souvent être administrée en 1 seule injection par jour,
 - La variation moyenne de poids a été plus faible, dans les études cliniques, chez les patients sous LEVEMIR que chez les patients sous NPH,
- La Commission a considéré que LEVEMIR partage l'Amélioration du Service Médical Rendu de LANTUS versus NPH.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le diabète de type 1

L'insuline détémir est un médicament de première intention, essentiellement chez les patients nécessitant un traitement optimisé de leur diabète.

Tout changement d'insuline doit être soigneusement pesé avant d'être envisagé chez un patient équilibré.

Dans le diabète de type 2

En cas d'échec d'une bithérapie orale à doses maximales associée à des mesures hygiéno-diététiques, la mise sous insuline est recommandée lorsque l'HbA1C est supérieure à 8 %. Lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 % et 8 %, la mise sous insuline est laissée à l'appréciation du rapport bénéfices/inconvénients par le clinicien.

La prescription d'une insuline intermédiaire (NPH) au coucher peut constituer la première étape de la mise à l'insuline du diabétique de type 2.

*Références médicales opposables relatives à la prescription des antidiabétiques oraux :
Conventions Médicales de 1998 (arrêté du 13 novembre 1998, J.O. du 14 novembre 1998).*

Recommandations de bonne pratique de l'afssaps (février 1999, en cours de mise à jour)

C'est dans ce cadre que l'insuline détémir peut se substituer à une insuline intermédiaire chez le patient diabétique de type 2, à condition d'être associée à des bolus d'insuline rapide.

4.4. Population cible

Il s'agit des diabétiques relevant d'un traitement par insuline basale (insuline à durée d'action prolongée).

Selon deux études CNAMTS (Ricordeau 2000 et 2002)* réalisées à partir des demandes de remboursement des assurés sociaux et extrapolées à la population générale en France :

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998, soit environ 1,8 millions de diabétiques (CNAMTS 2000)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000 (CNAMTS 2002). L'hypothèse retenue est que cette augmentation de la prévalence reste constante au cours du temps.
- environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline, 15 % seraient traités par insuline seule et 5 % par l'association insuline + antidiabétiques oraux.

En extrapolant ces données on peut estimer qu'en 2004 le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux seuls aurait été de l'ordre de 1,73 million, le nombre de patients traités par insuline seule aurait été de l'ordre de 324 000 et que 108 000 patients aurait été sous l'association insuline + antidiabétiques oraux .

La population cible de LEVEMIR peut se décomposer en 2 sous-populations :

4.4.1 diabétiques insulino-traités :

Sur la base de ces données, la population de diabétiques insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est estimée en 2004 à 432 000 patients, dont il faut retirer les 7 500 enfants traités par insuline. La population de diabétiques adultes insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est donc estimée en 2004 à **424 500** patients

4.4.2 Les diabétiques de type 2, traités uniquement par antidiabétiques oraux à dose maximale et non équilibrés (HbA1c >8%) :

Cette population est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 1 728 000 diabétiques de type 2 traités uniquement par antidiabétiques oraux,
- 3 % de diabétiques de type 2 sont traités par deux antidiabétiques oraux et plus, à dose maximale et ont une HbA1c > 8% (Etude DIASTEP).

Sur ces bases, selon les recommandations de l'ANAES, **52 000 patients** diabétiques de type 2 traités uniquement par antidiabétiques oraux à dose maximale et non équilibrés seraient susceptibles d'être traités par insuline.

Il est à noter qu'en France, le pourcentage de diabétiques de type 2 traités par insuline est inférieur à celui observé dans les autres pays d'Europe.

Il faudrait exclure de la population cible de LEVEMIR les diabétiques traités par pompe à insuline, soit 6 500 à 8 500 malades.

* Les publications de la CNAMTS portent sur les demandes de remboursement et ne permettent pas de différencier les demandes de remboursement faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 1 de celles faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 2. L'hypothèse faite par la suite est que les antidiabétiques oraux concernent les diabètes de type 2.

CONCLUSION :

Sur ces bases, la population dans laquelle LEVEMIR rend un service médical important serait de l'ordre de **470 000** patients diabétiques adultes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de la Transparence demande que la firme mette en place une étude multicentrique, nationale, de type observatoire de prescription sur 1500 patients, couplée à un suivi de cohorte d'une durée d'un an.

Cette étude permettrait de décrire le niveau du contrôle glycémique des patients traités par LEVEMIR, l'incidence des hypoglycémies et l'évolution du poids pendant la durée du suivi. Les objectifs secondaires seraient de décrire :

- la relation entre le niveau de contrôle glycémique et le taux d'hypoglycémie,
- les caractéristiques des sujets traités par LEVEMIR et les motifs d'initiation de LEVEMIR,
- la stratégie de prise en charge du diabète avant et depuis la mise sous LEVEMIR.

4.5.1 Conditionnement : Le conditionnement est adapté à la posologie

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %