



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 juin 2012

**LEVEMIR PENFILL 100 UI/ml, solution injectable**  
B/5 cartouches de 3 ml - (CIP : 365 118-1)

**LEVEMIR FLEXPEN 100 UI/ml, solution injectable**  
B/5 stylos pré-remplis de 3 ml - (CIP : 365 119-8)

**LEVEMIR INNOLET 100 UI/ml, solution injectable**  
B/5 stylos pré-remplis de 3 ml - (CIP : 365 120-6)

**Laboratoire NOVO NORDISK PHARMAEUTIQUE SAS**

insuline détémir

Code ATC : A10AE05 (insulines et analogues d'action lente)

Liste II

Date de l'AMM : 1<sup>er</sup> juin 2004 (procédure centralisée)

Extensions d'indication :

- 29 mars 2005 : utilisation chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans
- 24 octobre 2011 : utilisation chez les enfants âgés de 2 à 5 ans

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement du diabète de l'enfant de 2 à 5 ans ».

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Insuline détémir

### 1.2. Indication

« Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

La Commission a déjà évalué LEVEMIR dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans<sup>1</sup>.

### 1.3. Posologie

« Population pédiatrique

**L'efficacité et la tolérance de Levemir ont été démontrées lors d'études d'une durée allant jusqu'à 12 mois chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.**

Comme pour toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de Levemir de façon individuelle chez les enfants et les adolescents.

Levemir n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. »

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence LEVEMIR PENFILL et FLEXPEN 100 UI/mL du 30 mars 2005 (inscription) et du 26 septembre 2007 (données chez l'adolescent et l'enfant de 6 à 17 ans).

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

A	Voies digestives et métabolisme
A10	Médicaments du diabète
A10A	Insulines et analogues
A10AE	Insulines et analogues d'action lente par voie injectable
A10AE05	Insuline détémir

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

LEVEMIR (PENFILL / FLEXPEN / INNOLET) est le premier analogue de l'insuline humaine d'action lente ayant une AMM dans le traitement du diabète chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

Les insulines d'action lente ou intermédiaire utilisées comme insulines basales sont :

- Analogue de l'insuline humaine d'action lente indiqué dans le traitement du « diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans » :

- cartouches pour stylo injecteur rechargeable (3 ml)

Insuline glargine : LANTUS

- stylo pré-rempli jetable (3 ml)

Insuline glargine : LANTUS OPTISET, LANTUS SOLOSTAR

- flacon multidose (10 ml)

Insuline glargine : LANTUS

- Insulines humaines d'action intermédiaire indiquées dans « le traitement du diabète » :

- cartouches pour stylo injecteur rechargeable (3 ml)

Insuline NPH: UMULINE NPH, INSULATARD PENFILL

- stylo pré-rempli jetable

Insuline NPH : INSULATARD INNOLET, INSULATARD FLEXPEN, INSUMAN BASAL OPTISET, UMULINE NPH PEN

- flacons multidose

Insuline NPH : INSULATARD, INSUMAN BASAL, UMULINE NPH

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres insulines.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de LEVEMIR (insuline détémir) chez les enfants de 2 à 5 ans repose sur :

- une étude de phase III (NN304-1689)<sup>2</sup>, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline basale LEVEMIR (insuline détémir) à celles de l'insuline NPH pendant 52 semaines, administrées une ou deux fois par jour en association à l'insuline rapide asparte selon un schéma « basal-bolus », réalisée chez les enfants et les adolescents de 2 à 16 ans atteints de diabète de type 1.
- l'étude NN304-1690, phase d'extension d'une durée de 52 semaines de l'étude NN304-1689, ayant évalué le développement des anticorps avec réaction croisée avec l'insuline basale LEVEMIR et l'insuline rapide asparte à l'issue de 104 semaines de traitement. Cette étude incluait uniquement les patients traités par LEVEMIR durant l'étude NN304-1689.

#### 3.1. Données d'efficacité

##### 3.1.1. Etude NN304-1689

Objectif : démontrer la non-infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH en termes de contrôle glycémique (mesuré par l'HbA1c), en association à des injections d'insuline rapide (insuline asparte), chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans atteints de diabète de type 1.

Méthodologie : étude de phase III, comparative LEVEMIR versus insuline NPH<sup>3</sup> (INSULATARD), randomisée en groupe parallèles, ouverte<sup>4</sup>.

##### Critères d'inclusion :

- enfants de 2 à 16 ans
- Diabète de type 1 depuis au moins un an
- recevant une dose totale quotidienne d'insuline  $\leq 2.00$  UI/kg
- HbA1c  $\leq 11$  %
- n'ayant jamais reçu d'insuline détémir
- IMC maximum par âge et par sexe (pour les 2-7 ans : IMC  $\leq 20$  kg/m<sup>2</sup>)

##### Critères de non inclusion :

- Maladie concomitante importante : endocrine, hépatique, rénale, cardiaque, respiratoire, neurologique, gastro-intestinale, maladie maligne ou pancréatique et celle-ci jugée par l'investigateur
- Episodes hypoglycémiques majeurs récurrents ou méconnaissance des symptômes de l'hypoglycémie selon l'investigateur

<sup>2</sup> Thalange N., Bereket A., Larsen J. et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. Paediatric Diabetes 2011; Mar 21:1399-5448.

<sup>3</sup> L'insuline NPH a été choisie comme comparateur car elle est habituellement utilisée chez les adolescents et les enfants diabétiques traités selon un schéma basal-bolus et son profil de tolérance ainsi que son efficacité sont bien établis.

<sup>4</sup> Cette étude a été réalisée en ouvert car ces insulines sont facilement distinguables par leur aspect visuel (l'insuline détémir est limpide tandis que l'insuline NPH est une suspension d'aspect trouble).

### Traitements :

Les patients éligibles ont été randomisés après stratification sur leur âge (groupe 2-5 ans et groupe 6-16 ans) pour recevoir selon un schéma basal-bolus :

- insuline basale NPH une ou deux fois par jour<sup>5</sup> et bolus d'insuline aspartate aux principaux repas,
- insuline basale LEVEMIR une ou deux fois par jour<sup>5</sup> et bolus d'insuline aspartate aux principaux repas.

La durée prévue de l'étude était de 52 semaines.

Critère principal de jugement : taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée) après 52 semaines de traitement.

La non-infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) de la différence du taux d'HbA1c entre les deux traitements (insuline détémir – insuline NPH) à 52 semaines était  $\leq 0,4\%$ .

Si la non-infériorité était démontrée, une analyse de supériorité était prévue au protocole.

### Principaux critères secondaires de jugement :

- Variation de l'HbA1c entre l'inclusion et la fin de l'étude à 52 semaines
- Glycémie à jeun
- Patients ayant atteint une valeur cible de glycémie<sup>6</sup>

Analyse statistique : les données présentées pour les sous-groupes d'âge (dont le sous-groupe 2-5 ans) sont uniquement descriptives en raison des effectifs limités et du manque de puissance statistique.

Les analyses statistiques n'ont été effectuées que sur la population totale de l'étude.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans les tableaux 1 (population globale) et 2 (sous-groupe de patients âgés de 2-5 ans).

**Tableau 1 : caractéristiques principales de la population globale à l'inclusion**

		<b>LEVEMIR n=177</b>	<b>Insuline NPH n=170</b>
Age (ans)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	10,0 (4,09) 10,8 [2 ; 16]	9,8 (3,90) 10,2 [2 ; 16]
Stratification par âge	Groupe 2-5 ans n (%) Groupe 6-16 ans n (%)	42 (23,7) 135 (76,3)	40 (23,5) 130 (76,5)
Sexe	Fille n (%) Garçon n (%)	94 (53,1) 83 (46,9)	73 (42,9) 97 (57,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	18,00 (2,74) 17,5 [13,10 ; 26,96]	17,99 (2,65) 17,6 [13,36 ; 25,42]
Ancienneté du diabète (années)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	3,70 (2,66) 2,8 [1,01 ; 14,27]	3,68 (2,51) 3,0 [1,03 ; 15,49]
HbA1c (%)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	8,41 (1,11) 8,3 [5,6 ; 11,2]	8,40 (1,10) 8,4 [6,1 ; 11,0]
Glycémie à jeun (mmol/L)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	8,36 (4,38) 7,8 [1,61 ; 20,76]	8,70 (4,59) 7,6 [1,33 ; 20,42]

\* ET : Ecart-Type

<sup>5</sup> En fonction du schéma d'administration suivi par les patients avant leur inclusion.

<sup>6</sup> Les valeurs de glycémie cible définies sont celles recommandées par l'ISPAD (Société internationale pour le diabète de l'enfant et de l'adolescent) :

- glycémie préprandiale : 4,0 à 7,0 mmol/L
- glycémie postprandiale (1 à 3h après un repas) : 5,0 à 11,0 mmol/L
- glycémie nocturne :  $\geq 3,6$  mmol/L

Dans la population globale, les caractéristiques des patients inclus étaient similaires dans chaque groupe de traitement, excepté pour le sexe et pour la glycémie à jeun.

La majorité des patients inclus avait un âge  $\geq 6$  ans. La proportion de patients âgés de 2 à 5 ans était de 23,7% (42/177) dans le groupe LEVEMIR et de 23,5% dans le groupe NPH (40/170).

**Tableau 2 : caractéristiques principales du sous-groupe 2 à 5 ans à l'inclusion**

		<b>LEVEMIR n=42</b>	<b>Insuline NPH n=40</b>
Age (ans)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	4,3 (1,19) 4,3 [2 ; 5]	4,5 (1,03) 4,5 [2 ; 5]
Sexe	Fille n (%) Garçon n (%)	24 (57,1) 18 (42,9)	19 (47,5) 21 (52,5)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	15,73 (1,27) 15,4 [13,10 ; 19,14]	16,18 (1,24) 16,2 [13,36 ; 19,22]
Ancienneté du diabète (années)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	2,20 (1,01) 1,9 [1,03 ; 5,04]	2,08 (0,82) 2,1 [1,03 ; 4,28]
HbA1c (%)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	8,16 (1,12) 8,2 [6,60 ; 10,90]	8,14 (1,17) 8,2 [6,10 ; 11,00]
Glycémie à jeun (mmol/L)	Moyenne (ET*) Médiane [min ; max]	8,44 (4,86) 7,4 [2,22 ; 18,26]	8,56 (4,09) 7,4 [2,50 ; 19,20]

\*ET : Ecart-Type

Concernant le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans, les caractéristiques des patients inclus étaient similaires dans chaque groupe de traitement, excepté pour le sexe.

#### Résultats sur le critère principal de jugement :

Au total, 348 patients ont été randomisés dans cette étude, dont 177 dans le groupe LEVEMIR et 171 dans le groupe insuline NPH.

Parmi les 82 patients du sous-groupe d'âge 2-5 ans, 42 ont été inclus dans le groupe LEVEMIR et 40 dans le groupe insuline NPH.

Les résultats sur le critère principal sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : taux d'HbA1c à 52 semaines dans la population globale (population PP)**

	LEVEMIR (n=167)	insuline NPH (n=159)	LEVEMIR-NPH Différence de la moyenne ajustée [IC 95%]
HbA1c moyenne ajustée**, % (ET*)	8,75 (0,11)	8,62 (0,11)	0,13 [-0,12 ; 0,37]

\*ET : Ecart Type

\*\* analyse de covariance (ANCOVA) : ajustement en fonction du statut pubertaire à l'inclusion, du pays et de l'âge, et HbA1c comme co-variable.

Dans la population globale de l'étude, la non-infériorité de LEVEMIR a été démontrée par rapport à l'insuline NPH en termes de taux d'HbA1c après 52 semaines de traitement dans la population per protocole.

Ces résultats ont été confirmés dans la population FAS<sup>7</sup> (8,75 $\pm$ 0,11% versus 8,64 $\pm$ 0,11%, différence entre les traitements: 0,12 [-0,12 ; 0,36]).

La supériorité n'a pas été démontrée.

<sup>7</sup> FAS pour « Full Analysis Set ». La population FAS est définie comme la population ITT, c'est-à-dire les sujets randomisés et exposés à au moins une dose des produits de l'essai et avec au moins une mesure après inclusion.

Dans le sous-groupe de patients de 2 à 5 ans, l'HbA1c moyenne observée à 52 semaines a été de 8,1±1,2% dans le groupe LEVEMIR et de 8,3±1,1% dans le groupe insuline NPH (population FAS).

Résultats sur les critères secondaires (population FAS) :

- Variation de l'HbA1c entre l'inclusion et la fin de l'étude

Dans la population globale, la variation de l'HbA1c moyenne ajustée par rapport à l'inclusion a été de +0,34% dans le groupe LEVEMIR et de +0,22% dans le groupe insuline NPH. La non-infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH a été démontrée (différence moyenne ajustée : 0,12%, IC<sub>95%</sub> [-0,12 ; 0,36]).

Dans le sous-groupe de patients de 2 à 5 ans, l'HbA1c moyenne observée a été relativement stable au cours de l'étude (résultats présentés tableau 4).

**Tableau 4 : évolution du taux d'HbA1c observé dans le sous-groupe 2-5 ans (population FAS)**

	LEVEMIR n=42	insuline NPH n=40
HbA1c moyenne initiale (ET*)	8,16 (1,1)	8,14 (1,2)
HbA1c moyenne à 52 semaines (ET)	8,1 (1,2)	8,3 (1,1)
Variation entre l'inclusion et la 52 <sup>ème</sup> semaine :		
HbA1c moyenne (ET)	0,0 (1,0)	0,2 (0,9)
HbA1c médiane [min ; max]	-0,2 [-1,8 ; 2,4]	0,4 [-1,7 ; 2,4]

\*ET : Ecart Type

- Glycémie à jeun à 52 semaines

Au cours de l'étude, la valeur de glycémie à jeun a diminué dans les deux groupes de traitements.

Dans la population globale, il n'a pas été observé de différence entre les traitements à 52 semaines (7,99±0,42 mmol/L versus 8,61±0,43 mmol/L, différence de la moyenne ajustée LEVEMIR – insuline NPH : -0,63 mmol/L, IC<sub>95%</sub> [-1,56 ; 0,36], p=0,19).

Dans le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans, une diminution de la glycémie à jeun de -1,00 mmol/L dans le groupe LEVEMIR et de -0,45 mmol/L dans le groupe insuline NPH a été observée à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

- Patients ayant atteint une valeur cible de glycémie

La proportion de patients ayant atteint une glycémie cible prédéfinie a varié en fonction des groupes d'âge.

Dans le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans, la proportion de patients ayant atteint une glycémie cible préprandiale comprise entre 4,0 et 7,0 mmol/L a été de:

- avant le petit déjeuner : 47,6% (20/42) dans le groupe LEVEMIR et 35% (14/40) dans le groupe insuline NPH,

- avant le dîner : 21,4% (9/42) dans le groupe LEVEMIR et 22,5% (9/40) dans le groupe insuline NPH.

Dans ce sous-groupe, la proportion de patients ayant atteint une glycémie nocturne cible ≥ 3,6 mmol/L a été de 90,5% (38/42) dans le groupe LEVEMIR et de 85,0% (34/40) dans le groupe insuline NPH.

### 3.1.2. Etude NN304-1690 : phase d'extension de l'étude NN304-1689

Objectif et méthode : Il s'agit d'une étude de phase III non comparative, ayant pour objectif d'étudier le développement des anticorps avec réaction croisée avec l'insuline basale LEVEMIR et l'insuline rapide aspartate, à l'issue d'une période de traitement de 104 semaines, chez des enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 16 ans.

A l'issue de l'étude NN304-1689, les patients du groupe LEVEMIR avaient la possibilité de participer à cette phase d'extension de 52 semaines.

Au total 146 patients ont été inclus, dont 37 patients dans le groupe 2-5 ans, et ont continué de recevoir selon un schéma basal-bolus LEVEMIR une ou deux fois par jour et l'insuline rapide aspartate au moment des principaux repas.

#### Critères de jugement :

Le critère principal de jugement était le taux d'anticorps avec réaction croisée avec les insulines LEVEMIR / aspartate. Les critères secondaires incluaient la variation de l'HbA1c.

#### Résultats :

Le taux d'anticorps avec réaction croisée a augmenté à l'issue de la première année (taux maximal observé à 52 semaines), puis diminué au cours de la seconde année pour atteindre au terme des 104 semaines de traitement un taux légèrement supérieur au taux initial. Cette évolution a été observée dans tous les sous-groupes d'âge.

A l'issue des 104 semaines de traitement, dans la population globale de l'étude il a été observé une variation de l'HbA1c moyenne de +0,36% par rapport à l'inclusion de l'étude NN304-1689. Dans le sous-groupe 2-5 ans, la variation observée a été de +0,08%.

Il n'a pas été établi de corrélation entre le développement des anticorps anti-insuline et l'équilibre glycémique en termes de taux d'HbA1c, après 104 semaines de traitement.

## **3.2. Données de tolérance**

### 3.2.1 Données de tolérance à 52 semaines issues de l'étude NN304-1689

#### Episodes hypoglycémiques<sup>8</sup>

Dans la population globale de l'étude, l'incidence des hypoglycémies sur 24h (symptomatiques ou biologiques) a été de 95% (168/177) dans le groupe LEVEMIR et de 98% (166/170) dans le groupe insuline NPH.

Concernant les hypoglycémies symptomatiques (tableau 5), le taux d'épisodes légers par patient/année a été plus faible dans le groupe LEVEMIR que dans le groupe insuline NPH (35,5 versus 44,1 ; taux ratio ajusté<sup>9</sup> : 0,71, IC<sub>95%</sub> [0,52 ; 0,96], p=0,027). Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes de traitement pour les épisodes d'hypoglycémies sévères et modérées.

<sup>8</sup> La classification des épisodes hypoglycémiques utilisée dans l'étude distinguait les épisodes biochimiques (glycémie < 3,6 mmol/L sans signe clinique) et les épisodes symptomatiques. Les hypoglycémies symptomatiques étaient classées en hypoglycémies légères (patient capable de traiter seul son épisode), modérées (patient ne pouvant pas traiter son épisode seul et qui répond à un traitement oral) ou sévères (semi-conscience ou inconscience ou coma et convulsion, pouvant nécessiter un traitement parentéral).

<sup>9</sup> Taux ratio : risque d'épisode hypoglycémique = nombre d'épisodes/patient/année avec détémir divisé par le nombre d'épisodes/patient/année avec insuline NPH.

**Tableau 5 : épisodes hypoglycémiques symptomatiques dans la population globale**

Type d'épisode hypoglycémique	LEVEMIR N =177		Insuline NPH N =170	
	n* (%)	Taux (épisodes/patient/année)	n* (%)	Taux (épisodes/patient/année)
Sévères sur 24h	3 (2)	0,0	12 (7)	0,1
Modérés sur 24h	30 (17)	2,2	28 (16)	5,8
Légers sur 24h	148 (84)	35,5	151 (89)	44,1
Sévères nocturnes	0 (0)	0,0	5 (3)	0,0

\* n : nombre de patients avec au moins un épisode hypoglycémique durant l'étude

Dans le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans, l'incidence des hypoglycémies sur 24h (symptomatiques ou biologiques) a été similaire dans les deux groupes (95% dans le groupe LEVEMIR versus 98%). Le taux de ces épisodes hypoglycémiques sur 24h a été plus faible dans le groupe LEVEMIR (50,6 par patient/année versus 78,3).

Concernant les épisodes symptomatiques survenus dans ce sous-groupe de patients (tableau 6), aucune hypoglycémie sévère n'a été observée dans le groupe LEVEMIR. Dans le groupe insuline NPH, 3/40 des patients ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (6 épisodes au total, dont 3 nocturnes).

**Tableau 6 : épisodes hypoglycémiques symptomatiques dans le sous-groupe 2-5 ans**

Type d'épisode hypoglycémique	LEVEMIR N = 42		Insuline NPH N =40	
	n* (%)	Taux (épisodes/patient/année)	n* (%)	Taux (épisodes/patient/année)
Sévères sur 24h	0 (0)	0,0	3 (8)	0,2
Modérés sur 24h	17 (40)	5,8	16 (40)	14,4
Légers sur 24h	28 (67)	12,7	27 (68)	25,1
Sévères nocturnes	0 (0)	0,0	2 (5)	0,1

\* n : nombre de patients avec au moins un épisode hypoglycémique durant l'étude

#### - Doses d'insuline

En fin d'étude, il n'a pas été observé de différence entre les doses moyennes d'insuline basale LEVEMIR ( $0,60 \pm 0,26$  UI/kg/j) et d'insuline basale NPH ( $0,58 \pm 0,22$  UI/kg/j) administrées aux patients. Les doses d'insuline rapide administrées aux patients traités par LEVEMIR ont été de  $0,48 \pm 0,18$  UI/kg/j et de  $0,45 \pm 0,17$  UI/kg/j pour ceux traités par NPH.

Dans le sous-groupe 2-5 ans, les doses d'insuline basale administrées aux patients ont été similaires dans les deux groupes de traitement :  $0,48 \pm 0,24$  UI/kg/j dans le groupe LEVEMIR versus  $0,48 \pm 0,21$  UI/kg/j dans le groupe NPH, et celles d'insuline rapide de  $0,48 \pm 0,16$  UI/kg/j versus  $0,46 \pm 0,15$  UI/kg/j.

#### - Poids

Dans la population globale, la prise de poids moyenne entre l'inclusion et la fin de l'étude a été plus faible dans le groupe LEVEMIR (3,2 kg ;  $SDS^{10} = -0,07$ ) que dans le groupe NPH (4,1 kg ;  $SDS = 0,07$ ). La différence moyenne du score-SD estimé entre les deux traitements a été significative, différence LEVEMIR - insuline NPH de -0,15, IC95% [-0,23 -0,07].

Dans le sous-groupe de patients âgé de 2 à 5 ans, la prise de poids moyenne entre l'inclusion et la fin de l'étude a été de 1,7 kg ( $SDS = -0,17$ ) dans le groupe LEVEMIR et de 2,5 kg ( $SDS = 0,03$ ) dans le groupe insuline NPH.

#### - Evènements indésirables

Dans la population globale, 74,6% (132/177) des patients du groupe LEVEMIR et 79,4% (135/170) du groupe insuline NPH ont présenté au moins un évènement indésirable. L'incidence des EI possiblement ou probablement liés au traitement ont été comparables

<sup>10</sup> Score de déviation standard : permet de comparer l'évolution du poids d'enfants d'âge et de sexe différent, par rapport à une population de référence. Un SDS de 0 représente la valeur moyenne dans le groupe d'âge de la population de référence, un SDS de -2 représente une valeur se situant à 2 DS sous la valeur moyenne du groupe de même tranche d'âge dans la population de référence.

dans les deux groupes : 10,2% (18/177) dans le groupe LEVEMIR et 9,4% (16/170) dans le groupe insuline NPH. Les plus fréquents ont été les réactions au site d'injection, le prurit, la lipodystrophie acquise et les désordres métaboliques.

Concernant le groupe d'âge 2-5 ans, 69% (29/42) des patients du groupe LEVEMIR et 77,5% (31/40) des patients du groupe insuline NPH ont eu au moins un événement indésirable, majoritairement non liés au traitement. Au moins un EI grave est survenu chez 11,9% (5/42) des patients du groupe LEVEMIR et chez 15% (6/40) des patients du groupe insuline NPH. Les EI graves les plus fréquents ont été les infections (gastroentérites), les désordres gastro-intestinaux (dyspepsie) et les désordres métaboliques.

Aucun décès ou arrêt de traitement pour cause d'EI n'a été observé durant l'étude.

### 3.2.2 Données de tolérance à 104 semaines issues de l'étude NN304-1690

#### - Episodes hypoglycémiques

Après 104 semaines de traitement, au moins un épisode hypoglycémique (symptomatique ou biologique) a été rapporté chez 99,3% (145/146) des patients, majoritairement diurnes, et de sévérité légère ou asymptomatiques, soit un taux de 55,6 épisodes par patient année.

Dans le sous-groupe des patients âgés de 2 à 5 ans, un épisode d'hypoglycémie sévère diurne et un nocturne ont été rapportés. Les hypoglycémies symptomatiques observées étaient majoritairement de sévérité légère.

#### - Poids

A l'issue des 104 semaines de traitement, la prise de poids moyenne a été de 6,8kg dans la population globale et la variation du score-SD par rapport à l'inclusion de -0,07.

Dans le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans, la prise de poids moyenne a été de 4,1kg et la variation du score-SD par rapport à l'inclusion de -0,17.

#### - Evènements indésirables

Dans la population globale et sur les 104 semaines de traitement, l'incidence des évènements indésirables a été de 79,5% (116/146) dans la population globale à l'issue des 104 semaines de traitement.

Les EI au moins possiblement liés au traitement par LEVEMIR les plus fréquents ont été le prurit, la lipodystrophie acquise, l'érythème au site d'injection et l'hypoglycémie. L'incidence des EI graves totaux a été de 8,2% (12/146 patients). Parmi ces EI graves, 4 concernaient des cas d'hypoglycémie et 3 des cas d'acidocétose diabétique.

Dans le sous-groupe de patients âgés de 2 à 5 ans et sur les 104 semaines de traitement, l'incidence des EI toutes sévérités confondues a été de 78,4% (29/37 patients). Celle des EI graves a été de 8,1% (3/37 patients) et concernait des cas d'hypoglycémie.

Aucun décès ou arrêt de traitement pour cause d'évènement indésirable n'a été observé durant l'étude.

### 3.3. Conclusion

LEVEMIR a été évalué chez les jeunes enfants âgés de 2 à 5 ans à partir des données de deux études l'une comparative versus insuline NPH (NN304-1689) et l'autre (NN304-1690) qui est la phase d'extension de la précédente. Ces études ont été réalisées chez des patients atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 16 ans, stratifiés en fonction de leur âge. En raison du manque de puissance lié aux faibles effectifs, les données de cette sous-population âgée de 2 à 5 ans sont uniquement descriptives.

L'étude NN304-1689 randomisée, ouverte, versus insuline NPH, réalisée chez 348 enfants et adolescents dont 82 jeunes enfants de 2 à 5 ans, était une étude de non-infériorité. A 52 semaines, la non-infériorité de LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH, en association à l'insuline rapide aspartate selon un schéma « basal-bolus », a été démontrée en termes de taux d'HbA1c (critère de jugement principal) dans la population globale. La supériorité n'a pas été démontrée.

Dans la sous-population de patients âgés de 2 à 5 ans, l'HbA1c moyenne observée à 52 semaines a été de  $8,1 \pm 1,2\%$  dans le groupe LEVEMIR et de  $8,3 \pm 1,1\%$  dans le groupe insuline NPH. Sa variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de  $0,0 \pm 1,0\%$  avec LEVEMIR versus  $0,2 \pm 0,9\%$  avec l'insuline NPH.

L'étude NN304-1690, phase d'extension non comparative de 52 semaines de l'étude NN304-1689, avait pour objectif d'étudier le développement des anticorps avec réaction croisée avec l'insuline basale LEVEMIR et l'insuline rapide aspartate. A l'issue des 104 semaines de traitement, il n'a pas été établi de corrélation entre le développement des anticorps et le contrôle glycémique en termes d'HbA1c moyenne.

Le profil de tolérance de LEVEMIR dans ces études a été comparable à celui déjà connu pour cette spécialité.

Dans l'étude NN304-1689, l'incidence des EI chez les enfants âgés de 2 à 5 ans a été de 69% (29/42) dans le groupe LEVEMIR et de 77,5% (31/40) dans le groupe insuline NPH. La plupart de ces EI n'étaient pas liés au traitement.

Concernant les hypoglycémies symptomatiques survenues chez les 2-5 ans, aucun épisode sévère n'a pas été observé dans le groupe LEVEMIR au cours de l'étude NN304-1689. Dans le groupe insuline NPH, 3/40 des patients ont rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (6 épisodes au total, dont 3 nocturnes).

Dans le sous-groupe 2-5 ans, les doses d'insuline basale administrées aux patients au cours de cette première phase de 52 semaines ont été similaires :  $0,48 \pm 0,24$  UI/kg/j dans le groupe LEVEMIR versus  $0,48 \pm 0,21$  UI/kg/j dans le groupe NPH, et celles d'insuline rapide de  $0,48 \pm 0,16$  UI/kg/j dans le groupe LEVEMIR versus  $0,46 \pm 0,15$  UI/kg/j dans le groupe NPH.

La prise de poids moyenne à 52 semaines, chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, a été de 1,7 kg (SDS = -0,17) dans le groupe LEVEMIR et de 2,5 kg (SDS = 0,03) dans le groupe insuline NPH.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques (insulines humaines d'action intermédiaire utilisées comme insuline basale). L'insuline glargine, analogue de l'insuline humaine d'action lente, ne dispose pas d'une AMM dans la population des jeunes enfants âgés de 2 à 5 ans.

Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge des enfants de 2 à 5 ans atteints de diabète de type 1.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans cette extension d'indication.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données cliniques limitées, reposant sur des résultats d'efficacité descriptifs issus d'un sous-groupe, la Commission considère que la spécialité LEVEMIR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'insuline NPH dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 5 ans

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>11</sup>

L'équilibre glycémique représente le principal objectif de la prise en charge, avec maintien de l'HbA1c < 7,5% (à moduler par le spécialiste selon les patients et les situations particulières), en prenant en compte le risque hypoglycémique.

La prise en charge consiste en :

- une éducation thérapeutique et une modification du mode de vie
- des traitements pharmacologiques :
  - traitement du contrôle glycémique par insulines, avec autosurveillance glycémique fréquente systématique
  - contrôle lipidique et de la tension artérielle (même si l'hypertension artérielle et les dyslipidémies sont rares chez l'enfant)
  - contrôle du poids (mesures hygiéno-diététiques systématiques, avec un objectif IMC < 95<sup>ème</sup> percentile des courbes de référence pour l'enfant)
  - sevrage tabagique chez les adolescents
  - traitement des infections.

Le suivi s'effectue par un centre spécialisé à un rythme qui est fonction de la nature et de la sévérité de l'atteinte, et de la thérapeutique suivie.

Place de LEVEMIR dans la stratégie thérapeutique :

LEVEMIR est le premier analogue de l'insuline humaine d'action lente disposant d'une AMM dans la prise en charge des enfants de 2 à 5 ans atteints de diabète de type 1.

<sup>11</sup> Guide ALD HAS : Diabète de type 1 de l'enfant et l'adolescent. Juillet 2007

#### 4.4. Population cible<sup>12,13</sup>

La population cible de LEVEMIR, dans son extension d'indication, est représentée par les enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 5 ans nécessitant un traitement par insuline relevant d'un traitement par insuline. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- La prévalence du diabète varie en fonction du sexe et de la classe d'âge. D'après les données du Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM)<sup>14</sup>, en 2009 la prévalence était < 0,1 % chez les hommes et les femmes âgés de 0 à 4 ans et de 0,1 % chez les hommes et les femmes de 5 à 9 ans.
- Selon les données de l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2012 le nombre d'enfants âgés de 2 à 5 ans était de l'ordre de 3 216 300.

En faisant l'hypothèse que la prévalence maximale du diabète chez les enfants âgés de 2 à 5 ans est de 0,1 %, le nombre d'enfants âgés de 2 à 5 ans et susceptibles d'être traités par LEVEMIR serait de l'ordre de 3200 au maximum.

#### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis *favorable* à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

---

<sup>12</sup> Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2010, 12 p. Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

<sup>13</sup> Ricci P, Blotière PO, Weill A, et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France? BEH du 9 novembre 2010 - n°42-43

<sup>14</sup> Données pour le régime général, de 2006 à 2009 sur la France entière.