

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TRESIBA (insuline degludec), analogue lent de l'insuline**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement du diabète****L'essentiel**

- ▶ TRESIBA a l'AMM dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2 de l'adulte.
- ▶ Le contrôle glycémique obtenu avec TRESIBA est comparable à celui observé avec l'insuline glargine (LANTUS) dans le diabète de type 1 et de type 2 et avec l'insuline détémir (LEVEMIR) dans le diabète de type 1.
- ▶ La pertinence clinique d'un éventuel avantage en termes de réduction de survenue d'hypoglycémies, notamment nocturnes, au vu des différences très faibles observées par rapport aux autres analogues lents, est difficilement appréciable.

Stratégie thérapeutique

- Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que le choix du patient, les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre, le profil glycémique, l'autonomie du patient et son mode de vie.
 - Dans le diabète de type 1, les patients doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :
 - traitement à 2, 3, 4 ou 5 injections/j d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou un analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire ;
 - traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j avec une « insuline basale » d'action intermédiaire (ou un analogue à longue durée d'action) associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou un analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas ;
 - traitement par pompe portable SC (utilisation d'insuline d'action rapide ou analogue d'action rapide).
 - Dans le diabète de type 2, lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie orale, de commencer par une insuline d'action intermédiaire (NPH) au coucher, ou par un analogue à longue durée d'action si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont le schéma basal-bolus et le schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline d'action rapide ou ultrarapide et d'insuline d'action intermédiaire ou lente).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Au même titre que les autres analogues à longue durée d'action, TRESIBA peut être utilisé :

 - dans le diabète de type 1, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide).
 - dans le diabète de type 2 :
 - lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux) ;
 - lors de la mise en place d'un schéma insulinaire intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide).

Lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, TRESIBA permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline.

Données cliniques

■ Efficacité

- Dans le diabète de type 1, la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine à 52 semaines et par rapport à l'insuline détémir à 26 semaines a été démontrée, mais pas sa supériorité sur la variation du taux d'HbA1c (critère principal). A 26 semaines, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante qu'à 52 semaines, mais ces diminutions sont faibles (comprises entre 0,4% et 0,6%).

- Dans le diabète de type 2, après 52 semaines de traitement, la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée dans deux études en termes de variation du taux d'HbA1c. La supériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine n'est pas établie.

- On ne dispose pas du taux de répondeurs donc de la réponse aux objectifs thérapeutiques.

■ L'ensemble des études (chez les diabétiques de type 1 et de type 2) n'ont pas inclus les patients à risque cardiovasculaire et ceux ayant présenté au préalable des hypoglycémies majeures, alors que sous insulinothérapie intensive les hypoglycémies sont majorées.

■ Les principaux événements indésirables ont été : rhinopharyngites, maux de tête liés à une hypoglycémie, infections des voies respiratoires supérieures, affections gastro-intestinales (principalement diarrhée).

- A contrôle glycémique équivalent, les résultats à court terme, malgré leur bonne évaluation sur un plan méthodologique, ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'avantage d'une insuline par rapport à l'autre en terme de risque survenue d'hypoglycémies car les différences en valeur absolue entre les traitements sont très faibles. Les résultats à long terme sont à interpréter avec prudence.

- Dans une méta-analyse évaluant le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs sous insuline degludec par rapport aux comparateurs utilisés dans l'ensemble des études, il n'a pas été rapporté de différence entre les groupes de traitement. Aucune conclusion ne peut être tirée de ce résultat qui doit être interprété avec prudence, compte tenu des biais méthodologiques inhérents à cette méta-analyse. De même, les analyses post-hoc réalisées pour la FDA sur l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs sous insuline degludec n'ont pas, pour des raisons méthodologiques, été retenues par la Commission de la transparence.

Intérêt du médicament

■ Le service médical rendu* par TRESIBA est important.

■ TRESIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR) des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

■ Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

