

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TRESIBA (insuline dégludec), analogue lent de l'insuline



Progrès thérapeutique mineur en termes de tolérance par rapport à LANTUS, chez les adultes diabétiques de type 1 ou 2, à haut risque d'hypoglycémie.

L'essentiel

- ▶ TRESIBA a l'AMM dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an.
- ▶ TRESIBA 100 unités/ml a provoqué moins d'épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques que l'insuline glargine 100 unités/ml (LANTUS), dans une étude chez l'adulte diabétique de type 1 et dans une autre étude chez l'adulte diabétique de type 2.
- ▶ Une étude de tolérance cardiovasculaire sur une large population de patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire a mis en évidence la non infériorité de TRESIBA 100 unités/ml par rapport à l'insuline glargine 100 unités/ml sur le taux d'événements cardiovasculaires et une moindre fréquence d'hypoglycémies avec TRESIBA 100 unités/ml par rapport à l'insuline glargine 100 unités/ml.

Stratégie thérapeutique

- Les patients diabétiques de type 1 (DT1) doivent bénéficier d'une prise en charge nutritionnelle et d'un traitement par l'insuline avec auto-surveillance glycémique systématique et pluriquotidienne. L'objectif principal du traitement est le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. Le traitement du DT1 a pour objectif de maintenir l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à moins de 7 ou 7,5%, en prenant garde au risque d'hypoglycémie.
- Une cible d'HbA1c $\leq 7\%$ est recommandée pour la plupart des patients diabétiques de type 2 (DT2). Dans le cas général, l'insulinothérapie est recommandée si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec les antidiabétiques oraux ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ceux-ci. Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé de débiter de préférence 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. En cas de non atteinte de l'objectif glycémique malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les analogues du GLP-1 sont une alternative à l'insuline en cas d'indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Dans le diabète de type 1, TRESIBA peut être utilisé comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide) au même titre que les autres analogues à longue durée d'action, l'insuline glargine (LANTUS, ABASAGLAR, TOUJEO) et l'insuline détémir (LEVEMIR).
Dans le diabète de type 2, les schémas insuliniques intensifiés ne sont plus systématiquement recommandés. TRESIBA, comme les autres analogues à longue durée d'action, peut être utilisé :
 - lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux). Il est préconisé de débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher. La prescription d'un analogue lent de l'insuline, en alternative à l'insuline intermédiaire, est à discuter si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
 - lors de la mise en place d'un schéma insulinique 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.

Chez les adultes diabétiques de type 1 ou de type 2 à haut risque d'hypoglycémie, l'éducation thérapeutique a une place primordiale dans la prévention des hypoglycémies. TRESIBA est un traitement insulinique basal d'action lente adapté aux patients adultes diabétiques à haut risque d'hypoglycémie.

Données cliniques

- Une étude a randomisé 501 patients DT1 (1:1) entre 2 périodes de traitement en schéma croisé et entre les horaires de prise d'insuline (la moitié le matin et l'autre le soir), avec seulement 395 patients (78,8%) qui ont reçu le traitement complet sur les 2 périodes. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,6% [min 4,1 ; max 9,8]. Parmi les 5 898 épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques confirmés sur l'ensemble de la journée durant les 2 phases d'entretien de 16 semaines (critère de jugement principal), 2 772 ont été observés sous TRESIBA 100 unités/ml (soit 77,3% des patients) et 3 126 sous insuline glargine 100 unités/ml (soit 79,9% des patients). Le taux (nombre d'événements divisé par PYE (Patient Years Of Exposure) multiplié par 100) relatif aux épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques confirmés durant la phase d'entretien était de 2 200,8 sous TRESIBA versus 2 462,68 sous insuline glargine, avec une différence absolue de -130,31 [-193,5 ; -67,16]. Le ratio TRESIBA/insuline glargine en termes de taux d'épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques confirmés durant la phase d'entretien était de 0,89 [0,85 ; 0,94] confirmant la non infériorité et la supériorité de TRESIBA par rapport à l'insuline glargine sur le critère principal.
- Une étude a randomisé 721 patients DT2 (1:1) entre les 2 périodes de traitement en schéma croisé et entre les horaires de prise d'insuline (50,1 % le matin et 49,9 % le soir), avec seulement 580 patients (80,4%) qui ont reçu le traitement complet sur les 2 périodes. Le taux moyen d'HbA1c à l'inclusion était de 7,6% [min 4,7 ; max 10,8]. Parmi les 849 épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques confirmés sur l'ensemble de la journée durant les 2 phases d'entretien de 16 semaines (critère de jugement principal) 353 ont été observés sous TRESIBA 100 unités/ml (soit 22,5 % des patients) et 496 sous insuline glargine 100 unités/ml (soit 31,6% des patients). Le taux relatif aux épisodes hypoglycémiques sévères ou symptomatiques confirmés était de 185,6 sous TRESIBA versus 265,36 sous insuline glargine, soit une différence absolue de -23,66 IC95% [-33,98 ; -13,33]. Le ratio TRESIBA/Insuline glargine en termes de taux d'épisodes était de 0,70 IC95% [0,61 ; 0,80] confirmant la supériorité de TRESIBA par rapport l'insuline glargine.
- Une étude de tolérance cardiovasculaire a randomisé 7 637 patients entre les 2 groupes : TRESIBA 100 unités/ml (3 818 patients) ou insuline glargine 100 unités/ml (3 819 patients). En moyenne, les patients ont été suivis sur une durée de 2 ans. Sur les 7 637 patients randomisés, 85,2% étaient âgés de plus de 50 ans avec un diagnostic de maladie cardiovasculaire ou de maladie rénale chronique alors que 14,5% étaient âgés de plus de 60 ans avec des facteurs de risques cardiovasculaires à l'inclusion. Le temps de survenue d'un premier événement adjudiqué du critère composite MACE en 3 points (critère de jugement principal) a mis en évidence 681 événements, dont 325 dans le groupe TRESIBA versus 356 dans le groupe insuline glargine. Le hazard ratio était de 0,91 IC95% [0,78 ; 1,06] ($p < 0,001$) pour TRESIBA comparé à l'insuline glargine, confirmant la non-infériorité de TRESIBA / par rapport à l'insuline glargine sur la tolérance cardiovasculaire. Il a été mis en évidence moins d'épisodes hypoglycémiques sévères (critère secondaire hiérarchisé) avec TRESIBA : 280 épisodes hypoglycémiques sévères survenus chez 187 patients pour le groupe TRESIBA versus 472 épisodes survenus chez 252 patients pour le groupe insuline glargine, soit un risque relatif de 0,60 IC95% [0,48 ; 0,76] ($p < 0,001$) pour TRESIBA comparé à insuline glargine.

Intérêt du médicament

- TRESIBA apporte une amélioration du service médical rendu* mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à l'insuline glargine 100 unités/ml, chez les patients adultes diabétiques de type 1 ou 2, à haut risque d'hypoglycémie.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 février 2019 (CT-17265)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »