



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 janvier 2007

EXUBERA , 1mg de poudre pour inhalation en récipient unidose.

B/90 (CIP: 373 261.4) B/180 (CIP: 373 262.0) B/270 (CIP: 373 263.7)

B/1 : Kit contenant 90X1dose de 1mg (3sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange (CIP : 373 264.3).

EXUBERA , 3mg de poudre pour inhalation en récipient unidose.

B/90 (CIP: 373 368.9) B/180 (CIP: 373 269.5) B/270 (CIP: 373 270.3)

Laboratoires PFIZER

Insuline humaine

Liste II

Date de l'AMM : 24 janvier 2006

Procédure Centralisée (Allemagne)

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline humaine recombinante

1.2. Originalité

EXUBERA est la première insuline humaine inhalée.

1.3. Indications

EXUBERA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux et nécessitant une insulinothérapie.

EXUBERA est également indiqué, en complément d'une insuline sous-cutanée d'action prolongée ou intermédiaire, dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte pour lequel le rapport bénéfice/risque potentiel est en faveur de l'adjonction d'une insuline inhalée (voir rubrique 4.4 du RCP).

1.4. Posologie (Cf RCP)

Le contenu des doses sous plaquettes thermoformées d'EXUBERA à 1 mg et à 3 mg est destiné à être administré par inhalation orale en utilisant exclusivement le dispositif inhalateur réservé à cet effet afin que l'insuline soit absorbée par voie pulmonaire.

L'inhalation consécutive de trois doses de 1 mg entraîne une exposition à l'insuline supérieure à celle provoquée par l'inhalation d'une dose de 3 mg. Par conséquent, trois doses de 1 mg ne doivent pas être substituées à une dose de 3 mg (voir rubriques 2, 4.4 et 5.2 du RCP).

L'insuline humaine inhalée a un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Compte-tenu de sa rapidité d'action, l'insuline humaine inhalée doit être administrée dans les 10 minutes qui précèdent le début du repas.

La posologie initiale et la posologie d'entretien (doses et heures d'administration) seront déterminées de manière individuelle par le médecin, et ajustées en fonction de la réponse individuelle et des besoins du patient (par exemple alimentation, activité physique et mode de vie).

Tableau 1 : Recommandations de dose initiale d'EXUBERA à administrer avant les repas (en fonction du poids corporel du patient)

Poids du patient	Dosage initial par repas	Dose approximative en UI	Nombre de doses de 1 mg sous plaquette thermoformée	Nombre de doses de 3 mg sous plaquette thermoformée
30 à 39,9 kg	1 mg par repas	3 UI	1	-
40 à 59,9 kg	2 mg par repas	6 UI	2	-
60 à 79,9 kg	3 mg par repas	8 UI	-	1
80 à 99,9 kg	4 mg par repas	11 UI	1	1
100 à 119,9 kg	5 mg par repas	14 UI	2	1
120 à 139,9 kg	6 mg par repas	16 UI	-	2

Une dose de 1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Une dose de 3 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 8UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Le tableau 1 ci-dessus présente la dose approximative en UI d'insuline humaine d'action rapide correspondant à des doses initiales d'EXUBERA en mg, administrées avant le repas.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A : Voies digestives et Métabolisme
A10 : Médicaments du diabète
A10A : Insulines et analogues
A10AF : Insulines et analogues par inhalation
A10AF 01 : Insuline humaine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

EXUBERA est la première insuline humaine inhalée. Il n'y a pas de spécialité strictement comparable.

Les insulines injectables d'action rapide (cartouches, stylo pré-remplis, flacons) :

- A10AB01 - insuline humaine
 - o ACTRAPID, ACTRAPID NOVOLET, ACTRAPID PENFILL
 - o INSUMAN INFUSAT, RAPID, RAPID OPTISET
 - o UMULINE RAPIDE, VELOSULIN
- A10AB04 - insuline lispro
 - o HUMALOG, HUMALOG PEN
- A10AB05 - insuline asparte
 - o NOVORAPID, NOVORAPID FLEXPEN, NOVORAPID PENFILL
- A10AB06 - insuline glulisine
 - o APIDRA

solution injectable pour perfusion

INSUMAN INFUSAT, solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Pour les insulines et analogues d'action intermédiaire injectables (classe ATC A10AC)

- A10AC01 - INSULINE HUMAINE D'ACTION INTERMEDIAIRE
 - o INSULATARD, FLEXPEN, INNOLET, PENFILL
 - o INSUMAN BASAL, BASAL OPTISET
 - o UMULINE NPH, NPH PEN

Pour les insulines et analogues d'action lente injectables (classe ATC A10AE)

- A10AE01 - INSULINE HUMAINE D'ACTION LENTE
 - o UMULINE ZINC
- A10AE04 - INSULINE GLARGINE
 - o LANTUS, LANTUS OPTISET, LANTUS OPTICLICK
- A10AE05 - INSULINE DETEMIR
 - o LEVEMIR FLEXPEN, PENFILL

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Pour évaluer l'efficacité de l'insuline inhalée (INH) dans le **diabète de type 1**, la firme a déposé deux études de phase III (#106¹, #107²).

Pour évaluer l'efficacité de l'insuline inhalée dans le **diabète de type 2**, la firme a déposé 4 études de phase III :

- L'étude 108³ réalisée chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par insuline injectable
- L'étude 109⁴ réalisée chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par deux antidiabétiques oraux (ADO).
- Les études 1001⁵ et 1002⁶ réalisées chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés par un antidiabétique oral. Ces études ne sont pas détaillées dans cet avis car elles comparent l'adjonction de l'INH ou d'un ADO chez ces patients. Or selon les recommandations actuelles (cf section 4.3 de l'avis), l'insulinothérapie n'est instaurée qu'après l'échec d'une bithérapie ou trithérapie par ADO.

3.1.1 Diabétiques de type 1 (études 106 et 107):

Méthodologie :

Etudes comparatives, randomisées en groupes parallèles, ouvertes réalisées chez des patients diabétiques de type 1. L'insuline inhalée (INH) devait être considérée comme non-inférieure à l'insuline sous cutanée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de la variation d'HbA1c entre les 2 traitements ne dépassait pas une limite fixée à 0.5 %. La durée des études était de 24 semaines.

Critères d'inclusion : Patients âgés de 12 à 65 ans, avec un diabète de type 1 depuis plus d'un an, une HbA1c entre 6% et 11% à la sélection et avant randomisation, un IMC ≤ 30 kg/m² et un Peptide-C à jeun ≤ 0.2 pmol/ml. Les patients devaient être traités par un schéma d'insuline SC au moins deux fois par jour depuis au moins 2 mois avant la sélection.

Critère principal de jugement : Variation moyenne d'HbA1c.

• Etude 106 :

Objectif :

Démontrer la non infériorité de l'insuline inhalée (3 fois par jour avant les repas associée à une insuline ultralente le soir ; n=170) par rapport à l'insuline SC (2 rapides humaines + 2 NPH par jour ; n=165) chez 335 patients diabétiques de type 1.

Résultats :

1. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJV, Schwartz SL, for the Exubera phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: result of a 6-month, randomized comparative trial. Diabetes Care 2004; 27:2622-7

2. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, et al, on behalf of the Exubera Phase III Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus regimen in type 1 diabetic subjects. Diabetes Care. 2005;28:1630-1635.

3. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, for the Exubera phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: result of a 6-month, randomized comparative trial. Diabetes Care 2004; 27:2356-62

4. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, et al. Inhaled insulin (Exubera®) improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Ann Intern Med. 2005;143:549-558

5. Barnett AH, for the Exubera phase III Study Group. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. Diabetes Care 2006 ; 29:1282-1287

6. Barnett AH, for the Exubera phase III Study Group. An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin. Diabetes Care 2006; 29:1818-1825

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes à l'inclusion. L'âge moyen a été de 38.2 ans et le taux d'HbA1c à l'inclusion a été de 8.23% dans le groupe INH et de 8.24% dans le groupe insuline SC.

Résultats sur le critère principal (HbA1c %,patients ≥ 18 ans, population PP)

Etude	N	Moyenne non ajustée [écart-type]			Différence ajustée (95% IC)*
		Inclusion	Fin d'étude	Variation	
106					
INH	125	7.9 [0.9]	7.7 [1.0]	-0.2 [0.8]	0.15 (-0.02, 0.33)
Insuline SC	126	8.0 [1.0]	7.6 [0.9]	-0.4 [0.7]	

* Différence de la moyenne ajustée à partir de la valeur initiale et 95% IC basé sur le modèle principal

La borne de non-infériorité de l'évolution de l'HbA1c depuis les valeurs initiales ayant été fixée à 0.5%, la non infériorité entre les 2 traitements a été démontrée dans cette étude.

• **Etude 107 :**

Objectif :

Démontrer la non infériorité de l'insuline inhalée (3 fois par jour avant les repas associée à 2 NPH le soir ; n=163) par rapport à l'insuline SC (2 rapides humaines + 2 NPH par jour ; n=165) chez 328 patients diabétiques de type 1.

Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes à l'inclusion. Le taux d'HbA1c à l'inclusion a été de 8.12% dans le groupe INH et de 8.16% dans le groupe insuline SC.

Résultats sur le critère principal (HbA1c %,patients ≥ 18 ans, population PP)

Etude	N	Moyenne non ajustée [écart-type]			Différence ajustée (95% IC)*
		Inclusion	Fin d'étude	Variation	
107					
INH	100	7.8 [0.9]	7.5 [0.9]	-0.3 [0.8]	-0.10 (-0.30, 0.09)
Insuline SC	100	7.8 [1.0]	7.5 [1.0]	-0.2 [0.8]	

* Différence de la moyenne ajustée à partir de la valeur initiale et 95% IC basé sur le modèle principal

La borne de non infériorité de l'évolution de l'HbA1c depuis les valeurs initiales ayant été fixée à 0.5%, la non infériorité entre les 2 traitements a été démontrée dans cette étude.

3.1.2 Diabétiques de type 2 traités par une insuline injectable (étude 108):

Objectif :

Démontrer la non infériorité de l'insuline inhalée (3 fois par jour avant les repas associée à une insuline ultralente le soir ; n=149) par rapport à l'insuline SC (2 rapides humaines + 2 NPH par jour ; n=150) chez des patients diabétiques de type 2.

Méthodologie :

Etude comparative, randomisée en groupes parallèles, ouverte réalisée chez 299 patients. L'insuline inhalée (INH) devait être considérée comme non-inférieure à l'insuline sous cutanée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de la variation d'HbA1c entre les 2 traitements ne dépassait pas une limite fixée à 0.5 %.

La durée de l'étude était de 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients âgés de 35 à 80 ans atteints d'un diabète de type 2 depuis plus d'un an, une HbA1c entre 6 et 11% à la sélection et avant randomisation, un IMC ≤ 35 kg/m²

et un peptide-C à jeun ≥ 0.2 pmol/ml, patients traités par un schéma d'insuline SC au moins deux fois par jour depuis au moins 2 mois avant la sélection.

Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes à l'inclusion. Le taux d'HbA1c à l'inclusion a été de 8.48 % dans le groupe INH et de 8.47 % dans le groupe insuline SC.

Résultats sur le critère principal (HbA1c %, population PP)

Etude	N	Moyenne non ajustée [écart-type]			Différence ajustée (95% CI)*
		Inclusion	Fin d'étude	Variation	
108					
INH	143	8.1 [1.1]	7.4 [1.5]	-0.7 [1.2]	-0.07 (-0.32, 0.17)
Insuline SC	145	8.2 [1.1]	7.6 [1.1]	-0.6 [1.1]	

* Différence de la moyenne ajustée à partir de la valeur initiale et 95% IC basé sur le modèle principal

La borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence étant inférieure à 0.5%, le traitement par INH a montré sa non infériorité par rapport au traitement par insuline SC.

3.1.3 Diabétiques de type 2 traités par ADO (étude 109):

Objectifs:

Chez 580 patients non équilibrés par 2 ADO (sulfamide (SU) ou répaglinide et metformine (MET) ou glitazone, démonstration de la supériorité d'un traitement par insuline inhalée en monothérapie ou par une trithérapie (insuline inhalée + 2 ADO) par rapport à la thérapeutique antérieure (ADO).

La durée de l'étude était de 12 semaines.

Critères d'inclusion : patients âgés de 35 à 80 ans atteints d'un diabète de type 2 depuis plus d'un an, ayant une HbA1c entre 8%-11% à la sélection et avant randomisation, un IMC ≤ 35 kg/m² et un peptide-C à jeun ≥ 0.2 pmol/ml, patients non équilibrés par 2 ADO dont un insulinosécrétagogue (sulfamide ou glinide) et un autre agent (metformine ou glitazone) pendant au moins 2 mois

Le critère principal de jugement était la variation moyenne d'HbA1c.

Résultats :

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes à l'inclusion.

Résultats sur le critère principal (HbA1c %, population ITT)

Analyse en ITT	Etude	Moyenne non ajustée [SD]			Différence* ajustée (95% IC)	p
		N	Inclusion	Fin d'étude Variation		
109						
INH	102	9.3 [0.9]	7.9 [1.0]	-1.5 [1.0]	- 1.18 (-1.41, -0.95)^a	<0.0001^a
INH + ADO	100	9.2 [1.0]	7.3 [0.6]	-1.9 [0.9]		
ADO	96	9.3 [1.0]	9.1 [1.1]	-0.3 [0.9]	- 1.67 (-1.90, -1.44)^b	<0.0001^b

^a Comparaison entre INH seule au groupe ADO; ^b Comparaison entre INH + ADO au groupe ADO

L'insuline inhalée a réduit significativement l'HbA1c par rapport au traitement par antidiabétiques oraux seuls chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par 2 ADO (HbA1c entre 8% et 11%).

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) observés dans les études cliniques contrôlées (ayant inclus plus de 1970 patients exposés à EXUBERA) ont été l'hypoglycémie et la toux. Une toux généralement peu sévère pouvait apparaître quelques secondes à quelques minutes après l'inhalation d'insuline. Cette toux diminuait avec le temps mais a nécessité l'arrêt du traitement par EXUBERA chez 1 % des patients.

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) observés ont été une dyspnée, une toux productive, une irritation de la gorge, une sécheresse de la gorge. La majorité (>95%) des dyspnées observées a été considérée comme d'intensité légère à modérée. Chez les patients traités par EXUBERA, 0,4% ont arrêté le traitement en raison d'une dyspnée.

Les effets indésirables peu fréquents ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) observés ont été des pharyngites, des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (épistaxis, bronchospasme, respiration sifflante, dysphonie, douleur pharyngolaryngienne, affections des amygdales) et des douleurs thoraciques. Deux cas d'épanchement pleural pour lesquels un lien avec le traitement n'a pu être exclu ont été observés au cours des études cliniques.

Différents symptômes thoraciques ont été rapportés en tant qu'effets indésirables liés au traitement et ont été regroupés sous le terme de douleurs thoraciques non spécifiques. La majorité (>95%) de ces événements a été considérée comme légers à modérés. Un patient traité par EXUBERA et un patient traité par un comparateur ont arrêté le traitement en raison de douleurs thoraciques.

Une diminution du VEMS $\geq 15\%$ par rapport à l'état initial a été observée chez 1,3% des diabétiques de type 1 traités par EXUBERA et chez 5,0% des diabétiques de type 2 traités par EXUBERA. Dans les études cliniques d'une durée jusqu'à 2 ans, aucune diminution brutale du VEMS n'a été constatée au-delà de 3-6 mois. Après 2 ans de traitement, l'arrêt d'EXUBERA a entraîné une disparition des différences entre les groupes de traitement en moins de 6 semaines.

Une évaluation initiale de la fonction pulmonaire (par ex. spirométrie pour mesurer le VEMS) et une mesure de suivi après les 6 premiers mois de traitement doivent être effectuées chez tous les patients démarrant un traitement par EXUBERA.

3.3. Conclusion

Diabétiques de type 1 :

Dans les études 106 et 107, la non-infériorité de l'INH par rapport à l'insuline SC a été démontrée sur le critère principal de jugement (variation de la HbA1c%). Cependant, les schémas thérapeutiques comparés ne correspondent pas aux schémas de référence ni à la pratique de l'insulinothérapie actuelle chez les diabétiques de type 1.

La tolérance générale d'EXUBERA a été comparable à celle de l'insuline SC. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous EXUBERA ont été l'hypoglycémie, la toux. Il a également été observé une augmentation du taux d'anticorps anti-insuline.

Diabétiques de type 2 :

Chez les patients diabétiques de type 2 traités préalablement par insuline injectable (Etude 108), la non-infériorité de l'INH a été démontrée sur le critère principal de jugement (variation de la HbA1c%).

La tolérance générale d'EXUBERA a été comparable à celle de l'insuline SC. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous EXUBERA ont été l'hypoglycémie, la toux et l'augmentation du taux d'anticorps anti-insuline.

Chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous 2 antidiabétiques oraux (étude 109), l'insuline inhalée a réduit le taux d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés (HbA1c entre 8,0%-11%) par rapport au traitement par antidiabétiques oraux seuls. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous EXUBERA ont été l'hypoglycémie, la toux, la prise de poids et l'augmentation du taux d'anticorps anti-insuline.

La limite de ces études réside dans le choix du comparateur. La Commission aurait souhaité une comparaison à une insulinothérapie sous cutanée, de type basal, qui est la référence actuelle en primo insulinothérapie chez le diabétique de type 2.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

EXUBERA est un médicament de deuxième intention dans le diabète de type 1.

EXUBERA est un médicament de deuxième intention lorsque l'insulinothérapie est recommandée dans le diabète de type 2.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le diabète représente un fardeau de santé publique majeur. La sous population de patients concernée par les indications (notamment les diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux et nécessitant une insulinothérapie) représente un fardeau de santé publique modéré.

Améliorer la prise en charge thérapeutique des diabétiques est un besoin de santé publique (c'est une des priorités identifiée du GTNDO*). Disposer d'une insuline par voie non injectable, notamment pour les patients diabétiques de type 2 refusant d'être traités par insuline sous-cutanée, pourrait contribuer à répondre à ce besoin en raccourcissant le délai de mise sous insuline et en améliorant l'équilibre glycémique au long cours de cette population.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, cette estimation n'est pas suffisamment établie (le bénéfice escompté n'est qu'hypothétique) et il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité ni de qualité de vie.

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

De plus, la transposabilité des résultats des essais à la pratique réelle n'est pas assurée en raison :

- d'un doute sur la commodité d'emploi de ce dispositif et donc sur son acceptabilité en vie réelle
- des incertitudes sur la tolérance de cette spécialité en vie réelle (hypoglycémie, baisse du VEMS à long terme notamment).

Les données actuelles sont donc insuffisantes pour permettre de conclure que la mise à disposition de la spécialité EXUBERA puisse répondre au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu de cette spécialité d'intérêt de santé publique.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le diabète de type 1 et 2.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Diabète de type 1 :

EXUBERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux insulines injectables.

Diabète de type 2 :

EXUBERA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge, notamment chez les patients diabétiques de type 2 en échec à une bithérapie ou trithérapie par antidiabétique oral optimale (HbA1c > 8%) et réfractaires à une insulinothérapie sous-cutanée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Diabète de type 1⁷ :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- L'équilibre glycémique : il représente le principal objectif de la prise en charge pour prévenir les complications vasculaires à long terme et éviter les complications métaboliques aiguës. L'objectif est de maintenir l'HbA1c à moins de 7,5 % (glycémie considérée comme bien équilibrée, à moduler par le spécialiste selon les patients et les situations particulières), en prenant en compte le risque hypoglycémique.
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

Les patients diabétiques de type 1 sont traités par insuline.

L'autosurveillance glycémique est systématique, pluriquotidienne.

Divers schémas posologiques ont été étudiés. Le schéma posologique doit être adapté en fonction des objectifs thérapeutiques, du mode de vie, de l'alimentation, de l'âge, de l'état de santé, de la motivation, de la capacité de ressentir et de corriger l'hypoglycémie et de la situation socioéconomique du patient. Les schémas à doses fixes (traitement classique) étaient dans le passé les plus courants et sont toujours employés à l'occasion, mais ils ne sont pas privilégiés. L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁸ a démontré de façon décisive que le traitement intensif du diabète de type 1 retarde de façon significative la survenue des complications microvasculaires et en ralentit l'évolution. Les protocoles qui réussissent le mieux en présence de diabète de type 1 sont dits «basal-bolus» : ils prévoient une ou deux injections par jour d'insuline semi lente ou lente ou d'un analogue de l'insuline à très longue durée d'action comme insuline de base et l'injection à

7 HAS.Prise en charge du diabète : Diabète de type 1 de l'adulte - Guide du médecin-Affection de Longue Durée, Mai 2006

8 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.

chaque repas d'un bolus d'insuline à action rapide ou d'un analogue de l'insuline à action rapide (traitement intensif). Ces protocoles visent à reproduire la sécrétion normale d'insuline par le pancréas, soit sécrétion de base et sécrétion postprandiale⁹.

La place d'EXUBERA dans le diabète de type 1 se limite aux patients phobiques aux injections ou ayant une dermopathie rendant difficile les multi-injections quotidiennes.

Diabète de type 2¹⁰ :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c en l'absence d'hypoglycémie sévère, à adapter en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète, des situations particulières et du risque hypoglycémique.
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques oraux (4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone) a lieu lorsque les mesures hygiénodététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %. Les différentes étapes de traitement du diabète découvert à un stade précoce, sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 Diabète de type 2)¹⁰

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par insulinosécréteur ou metformine ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

Insulinothérapie du diabète de type 2 :

L'adjonction d'une insuline semi-lente au coucher ou d'un analogue lent à une bithérapie orale, en respectant la contre-indication de l'association des glitazones et de l'insuline, est recommandée en première intention.

En cas d'échec, une insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en oeuvre : par exemple 2 ou 3 mélanges semi-lente + rapide ou une basale lente + 3 rapides préprandiales. À ce stade, les insulinosécréteurs seront arrêtés. En revanche, la metformine

⁹ Association canadienne du diabète, comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique. Insulinothérapie et diabète de type 1. lignes directrices de pratique clinique 2003.

¹⁰ HAS. Prise en charge du diabète : Diabète de type 2- Guide du médecin-Affection de Longue Durée, Mai 2006

peut être poursuivie, en l'absence d'intolérance et de contre-indication, dans l'objectif de limiter la prise de poids.

La place d'EXUBERA dans le diabète de type 2 se limite aux patients insuffisamment contrôlés par une bi ou trithérapie d'antidiabétiques oraux (HbA1c>8%), et qui sont réfractaires à la mise en place d'une insulinothérapie par injection.

4.4. Population cible

La population cible d'EXUBERA correspond à l'ensemble des patients qui pourraient bénéficier du produit dans le cadre de ses indications thérapeutiques.

Le nombre de diabétiques traités en 2006 serait de 2,158 millions (BEH n°10, mars 2006). Environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline, 15 % seraient traités par insuline seule et 5 % par l'association insuline + antidiabétiques oraux (Ricordeau 2000).

Sur la base de ces données, la population des diabétiques insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est estimée en 2006 à 432 000 patients, dont il faut retirer les 8 000 enfants traités par insuline.

La population de diabétiques adultes insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est donc estimée en 2006 à **424 000 patients**.

Parmi ces patients, compte tenu de la stratégie thérapeutique,

Diabétiques de type 1 : ils représentent environ 6 % à 8 % des diabétiques traités dans l'étude Entred. En extrapolant ces données à l'ensemble des diabétiques traités (2,158 millions), on peut estimer qu'ils représentent **130 000 à 173 000** patients en France.

Diabétiques de type 2 : 251 000 à 294 000 insulino-traités parmi le **1,727** million de diabétiques de type 2.

La cible spécifique de l'insuline inhalée correspond :

- à moins de 5% des diabétiques de type 1 soit moins de 7500 patients , l'indication relève du spécialiste.
- à moins de 5% des diabétiques de type 2 soit moins de 100 000 patients c'est à dire les patients :
 - o ayant une HbA1c supérieure à 8% malgré l'intensification du traitement
 - o ne présentant pas de prise de poids récente
 - o refusant le recours à une injection d'insuline retard
 - o après avis spécialisé.

Il n'existe aucune donnée épidémiologique fiable permettant de quantifier les patients diabétiques pour lesquels ce médicament est contre-indiqué (fumeurs, patients asthmatiques...).

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

La prescription initiale est réservée aux spécialistes en diabétologie.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%