



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 septembre 2007

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

LEVEMIR FLEXPEN 100 UI/ml, solution injectable
Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 365 119-8)

Laboratoires Novo Nordisk Pharmaceutique SAS

Insuline détémir

Liste II

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

AMM : 1^{er} juin 2004

Rectificatifs de RCP: 29/03/2005 « l'efficacité et la tolérance de Levemir ont été démontrées lors d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans ».

Motif de la demande : examen des modificatifs du RCP relatifs au paragraphe 4.2 « Posologie et mode d'administration » notamment chez les enfants à partir de 6 ans.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline détémir

1.2. Indication

Traitement du diabète.

1.3. Posologie

Levemir est un analogue de l'insuline d'action prolongée, utilisé comme une insuline basale.

Posologie :

En association avec les antidiabétiques oraux, il est recommandé d'initier Levemir en une administration par jour à la dose de 10 U ou 0,1-0,2 U/kg. La dose de Levemir doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient.

D'après les résultats des études, les recommandations pour l'ajustement des doses sont :

Moyenne des auto-contrôles glycémiques avant le petit-déjeuner	Adaptation de la dose de Levemir
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2
Si un seul résultat de l'auto-contrôle est :	
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	- 2
<3,1 mmol/l (<56 mg/dl)	- 4

Lorsque Levemir est utilisé dans le cadre d'un schéma de type basal/bolus Levemir doit être administré une ou deux fois par jour en fonction des besoins du patient. La posologie de Levemir doit être ajustée de façon individuelle.

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 (voir rubrique 4.4).

Comme pour toutes les insulines, il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines.

Il pourra être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique concomitant (posologie et/ou horaires d'administration des antidiabétiques oraux ou des insulines d'action courte/rapide).

Comme pour toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la posologie de l'insuline détémir de façon individuelle chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

L'efficacité et la tolérance de Levemir ont été démontrées lors d'études d'une durée allant jusqu'à 6 mois chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans.

L'efficacité et la tolérance de Levemir n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.

Un ajustement de la posologie peut également être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire ou en cas de maladie concomitante.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION
--

Avis de la Commission du 30 mars 2005

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

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.

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.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2007

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres insulines.

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier l'étude 1379¹, dont l'objectif a été d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique (mesuré par le taux d'HbA1c) de l'insuline détémir versus l'insuline NPH, administrées une ou deux fois par jour en association à des injections d'insuline rapide avant les repas chez des enfants âgés de 6 à 17 ans atteints d'un diabète de type 1.

La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence d'évolution du taux d'HbA1c entre les groupes insuline détémir et insuline NPH (insuline détémir moins insuline NPH) était inférieure à 0,4 %. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était alors prévu au protocole.

Méthodologie : étude ouverte, randomisée en groupes parallèles, réalisée chez 347 enfants, âgés de 6 à 17 ans, traités soit par de l'insuline détémir, soit par de l'insuline NPH pendant 26 semaines.

Critères d'inclusion :

- patients diabétiques de type 1, âgés de 6 à 17 ans ;
- patients traités par insuline depuis au moins 12 mois
- HbA1c ≤ 12,0 %
- IMC : entre 6 et 7 ans : ≤ 19 kg/m² ; entre 8 et 9 ans : ≤ 20 kg/m² ; entre 10 et 11 ans : ≤ 22 kg/m² ; entre 12 et 13 ans : ≤ 24 kg/m² ; entre 14 et 17 ans : ≤ 27 kg/m²

Critère principal d'efficacité : évolution du taux d'HbA1c au cours de l'étude.

Résultats :

Au total, 347 patients ont été inclus dans cette étude, 232 dans le groupe insuline détémir, et 115 dans le groupe insuline NPH. Parmi ces patients, 30 % ont eu 2 injections quotidiennes d'insuline détémir ou d'insuline NPH.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude 1379

	Insuline détémir	Insuline NPH
N (Per Protocole)	220	106
HbA1c moyenne initiale (DS)	8,75 ± 1,16 %	8,77 ± 1,17 %
HbA1c moyenne finale (DS)	8,0 ± 0,3 %	7,9 ± 0,1%
IC 95 % de la différence à 26 semaines	0,06 [- 0,148 ; 0,268]	
Hypoglycémies	223 (96,1 %)	113 (98,3 %)
Risque relatif d'hypoglycémies (insuline détémir/insuline NPH)	0,89 [0,69 ; 1,14] p =0,351	
Hypoglycémies nocturnes	174 (75,0 %)	101 (87,8 %)
Risque relatif d'hypoglycémies nocturnes (insuline détémir/insuline NPH)	0,74 [0,55 ; 0,99] p = 0,041	
Hypoglycémies sévères	37 (15,9 %)	23 (20 %)
Risque relatif d'hypoglycémies sévères (insuline détémir/insuline NPH)	0,91 [0,42 ; 1,95] p = 0,799	

L'efficacité de l'insuline détémir a été significativement non-inférieure à celle de l'insuline NPH pour la baisse de l'HbA1c : la borne supérieure de l'IC 95 % de la différence entre les

¹ Robertson et al. Insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetic Medicine, 2007 (24) : 27-34.

deux groupes a été inférieure à 0,4 % : [-0,148 ;0,268].

Les résultats de l'analyse en ITT ont confirmé les résultats per protocole.

Le risque d'épisodes d'hypoglycémies n'a pas été différent entre les deux groupes : le risque relatif observé a été de 0,89 (IC 95 % [0,69 ; 1,14], p = 0,351).

Le risque relatif d'hypoglycémies nocturnes a été inférieur de 36 % dans le groupe insuline détémir par rapport au groupe insuline NPH.

Le risque d'hypoglycémies sévères n'a pas été différent entre les deux groupes : le risque relatif observé a été de 0,91 ([0,42 ; 1,95], p = 0,799).

Le profil de tolérance de l'insuline détémir n'a pas été différent de celui de l'insuline NPH.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

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

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

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

- Diabète de type 1 :

L'insuline détémir est un médicament de première intention dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1.

- Diabète de type 2² :

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie. Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD)

² Recommandations HAS novembre 2006 : Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations de Bonne Pratique.

ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %.
Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 Diabète de type 2)

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

L'insulinothérapie doit être débutée chez les patients atteints de diabète de type 2, soit en cas de contrôle glycémique insuffisant (HbA1c > 7 %) malgré une bithérapie orale associée à des mesures hygiénodiététiques, soit en cas de contrôle glycémique insuffisant (HbA1c > 8 %) malgré une trithérapie orale associée à des mesures hygiénodiététiques.

Il est recommandé en première intention l'adjonction à une bithérapie orale (en l'absence de glitazone) d'une insuline au coucher en injection unique (insuline intermédiaire ou analogue lent).

En cas d'échec, une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre.

En novembre 2006, l'exénatide, incrétino-mimétique, a eu son AMM dans le traitement du diabète de type 2, et la sitagliptine, inhibiteur de la dipeptidylpeptidase, en mars 2007. Les recommandations de la HAS, publiées en novembre 2006, n'intègrent pas ces deux nouveaux antidiabétiques oraux dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2.

5.3. Population cible³

Selon l'indication de l'AMM, la population cible de Levemir correspond aux patients diabétiques soit :

- les patients diabétiques de type 1,
- les patients diabétiques de type 2 en échec d'une bithérapie (HbA1c > 7 %),
- les patients diabétiques de type 2 en échec d'une trithérapie (HbA1c > 8 %),

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon Permanent des Assurés Sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8 % en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 était de 5,7 %. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait d'environ **2 472 000** patients⁴.

Parmi ceux-ci, 91 % seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006), et donc 9 % seraient des diabétiques de type 1.

3 Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

4 sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2007

Ainsi, le nombre de patients diabétiques de type 1 serait de **222 480** et le nombre de patients diabétiques de type 2 de **2 249 520**.

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007), 31 % des patients diabétiques de type 2 ont une HbA1c comprise entre 7 et 7,9 %, et 20,5 % une HbA1c > 8 %.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 40,8 % des diabétiques de type 2 sont traités par une bithérapie orale et 7,4 % sont traités par au moins 3 antidiabétiques oraux.

Sur ces bases, les patients diabétiques de type 2 en échec d'une bithérapie et avec une HbA1c > 7 % représentent **284 520 personnes**, et les patients diabétiques de type 2 en échec d'une trithérapie et avec une HbA1c > 8 % représentent **34 126 personnes**.

La population cible de Levemir correspondant à l'indication de l'AMM est donc au maximum de 542 000 patients.

Parmi cette population, les enfants âgés de 6 à 17 ans sont dorénavant inclus (rectificatif du RCP 27/02/2007).

La prévalence du diabète varie en fonction du sexe et de la classe d'âge, et d'après le rapport de la CNAMS, les taux de prévalence sont les suivants :

- < 0,1 % chez les hommes et les femmes âgés de 0 à 9 ans,
- 0,2 % chez les hommes de 10 à 19 ans,
- 0,1 % chez les femmes de 10 à 19 ans.

Selon les données de l'INSEE, au 1^{er} janvier 2007 les enfants âgés de 6 à 17 ans étaient au nombre de 8 998 377.

En prenant l'hypothèse que la prévalence maximale du diabète chez les enfants âgés de 6 à 17 ans est de 0,2 %, les enfants susceptibles d'être traités par Levemir sont au maximum au nombre de 18 000.

5.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans.

5.4.1 Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

5.4.2 Taux de remboursement

65 %