

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

13 avril 2005

APIDRA 100 U/ml, solution injectable en cartouche
5 cartouches en verre de 3 ml : 365 694-2

APIDRA 100 U/ml, solution injectable en flacon
1 flacon en verre : 365 180-9

APIDRA 100 U/ml, solution injectable en stylo pré-rempli
5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli : 365 702-5

Laboratoire AVENTIS

Insuline glulisine

Liste II

Date de l'AMM : 27 septembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline glulisine

1.2. Originalité

Nouvel analogue recombinant de l'insuline humaine, d'action rapide.

1.3. Indications

Traitement du diabète de l'adulte.

1.4. Posologie

Apidra doit être administré un peu avant (0-15 minutes) ou juste après les repas. Apidra s'utilise dans des schémas qui l'associent soit à une insuline humaine d'action intermédiaire ou d'action prolongée soit à un analogue de l'insuline d'action prolongée soit à des hypoglycémifiants oraux. La posologie d'Apidra doit être ajustée individuellement.

Administration

Apidra doit être administré en injection sous-cutanée ou en perfusion sous-cutanée continue par pompe.

Apidra doit être administré en injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse ou la région deltoïde ou par perfusion continue dans la paroi abdominale. Dans une même zone d'injection (abdomen, cuisse ou deltoïde), il convient de varier, d'une injection à l'autre, les sites d'injection et les sites de perfusion. Le taux d'absorption et, par conséquent, le début et la durée d'action peuvent être modifiés par le site d'injection, par l'exercice physique et par d'autres facteurs. L'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale entraîne une absorption légèrement plus rapide qu'à partir des autres sites d'injection.

Il faut s'assurer de ne pas pénétrer dans un vaisseau sanguin. Après l'injection, il ne faut pas masser le site d'injection. Les patients doivent être éduqués sur les bonnes techniques d'injection.

Mélange avec des insulines

Apidra ne doit être mélangé avec aucune autre préparation que l'insuline humaine NPH (NeutralProtamine Hagedorn).

Perfusion sous-cutanée continue par pompe

En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, Apidra ne doit pas être mélangé à des diluants ou à aucune autre insuline.

Populations particulières : Cf. § 4.2 et 4.6 du RCP

Il n'existe pas d'information clinique suffisante concernant l'utilisation d'Apidra chez l'enfant et l'adolescent.

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de l'insuline glulisine chez la femme enceinte.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A : Voies digestives et métabolisme
10 : Médicaments du diabète
A : Insulines et analogues
B : Insulines et analogues d'action rapide
06 : Insuline glulisine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les autres analogues de l'insuline humaine d'action rapide et l'insuline humaine :

★ pour APIDRA en cartouche de 3 ml :

insuline lispro : HUMALOG
insuline aspart : NOVORAPID PENFILL
insuline humaine : ACTRAPID Penfill
UMULINE RAPIDE

★ pour APIDRA en stylo pré-rempli jetable de 3 ml :

insuline lispro : HUMALOG PEN
insuline aspart : NOVORAPID FLEXPEN
insuline humaine : ACTRAPID NOVOLET
INSUMAN RAPID OPTISET
LILLYPEN RAPIDE

★ pour APIDRA en flacon de 10 ml :

insuline lispro : HUMALOG
insuline aspart : NOVORAPID
insuline humaine : ACTRAPID
INSUMAN RAPID
UMULINE RAPIDE

★ solution injectable pour perfusion
INSUMAN INFUSAT :

2.2.2. Evaluation concurrentielle

★ cartouches de 3 ml :

Le premier en nombre de journées de traitement : NOVORAPID PENFILL

Les plus économiques en coût de traitement : ACTRAPID PENFILL

UMULINE RAPIDE

Le dernier inscrit : NOVORAPID PENFILL (JO du 30 septembre 2000)

★ pour stylo pré-rempli jetable de 3 ml :

Le premier en nombre de journées de traitement : HUMALOG PEN

Le plus économique en coût de traitement : LILLYPEN RAPIDE

Le dernier inscrit : ACTRAPID FLEXPEN (JO du 3 avril 2003)

★ pour flacon de 10 ml :

Le premier en nombre de journées de traitement : HUMALOG

Le plus économique en coût de traitement : ACTRAPID

Le dernier inscrit : NOVORAPID (JO du 30 septembre 2000)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres insulines.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité a été évaluée à partir de 4 études cliniques : 3 études chez des diabétiques de type 1 (3001, 3004 et 3006) et une étude chez des diabétiques de type 2 (3002). Le laboratoire a souhaité comparer, chez les diabétiques de type 2, l'efficacité de l'insuline glulisine à celle des autres analogues, par comparaison indirecte.

Toutes ces études étaient contrôlées, randomisées, ouvertes en groupes parallèles, multicentriques, et le critère principal était la modification de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) entre la fin et le début du traitement, sauf pour l'étude 3006 dont l'objectif était de vérifier la compatibilité de l'insuline glulisine avec le matériel d'infusion. Le critère principal de cette étude était le nombre d'occlusions des cathéters.

Il s'agissait d'études de non infériorité et les analyses ont été conduites en intention de traiter. La non infériorité était prouvée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de variations (après – avant traitement) de l'HbA1c entre les groupes de traitement en valeur absolue était inférieure à 0,4%.

Dans les études 3001 et 3004, les doses d'insuline rapide étaient augmentées progressivement pour obtenir une glycémie post prandiale (2 heures après le repas) comprise entre 6,7 et 8,9 mmol/l, en évitant les hypoglycémies. Dans les 3 études dans le diabète de type 1, les patients devaient être sous insuline depuis au moins 1 an pour être inclus.

Dans l'étude 3002, les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par antidiabétique oral, à la même dose et devaient être sous insuline depuis au moins 6 mois.

Tous les patients ont été traités selon un schéma « basal-bolus ».

Descriptif des études :

	Diabète de type 1			Diabète de type 2
	3001	3004	3006	3002
Nombre de bras	2	3	2	2
glulisine	0-15 mn avant repas	0-15 mn avant repas ou immédiatement après repas	0-15 mn avant repas	0-15 mn avant repas
comparateur	Lispro 0-15 mn avant repas	Insuline rapide humaine 30-45 mn avant repas	Aspart immédiatement avant repas	Insuline rapide humaine 30-45 mn avant repas
fréquence	A tous les repas	A tous les repas	A tous les repas	Au moins avant dîner et petit déj.
Voie d'administration	SC avec stylo	SC avec seringue ou stylo	SC en perfusion continue par pompe	SC avec seringue
Insuline basale	Glargine 1 fois par jour	Glargine 1 fois par jour	Glulisine ou aspart en perfusion continue	NPH 2 fois par jour
Durée du traitement (semaines)	26	12	12	26
Nombre de sujets traités	Glulisine : 339 Lispro : 333	Glulisine avant repas : 286 Glulisine après repas : 296 Insuline rapide humaine : 278	Glulisine : 29 Aspart : 30	Glulisine : 435 Insuline rapide humaine : 441

SC : injection sous cutanée

3.1. Efficacité

3.1.1. Diabète de type 1

Résultats des études :

ITT	3001		3004			3006	
	glulisine	lispro	Glulisine avant repas	Glulisine après repas	Insuline rapide humaine	glulisine	aspart
n	339	333	286	296	278	29	30
Dose moyenne par jour des bolus au début du traitement	29,9	30,9	29,2	28,3	27,3	Non renseignée	
Modification entre le début et la fin du traitement	-1,07	-0,81	-0,88 p=0,0001 (différence finale glulisine-IHR)	-0,47 p=0,001 (différence finale glulisine-IHR)	+1,75	Non renseignée	
Dose moyenne par jour de l'insuline basale au début du traitement	23,9	24,6	28,6	28,6	28	Non renseignée	
Modification entre le début et la fin du traitement	+0,12	+1,82 p=0,0001 (différence finale glulisine-lispro)	+0,99	+0,24	+0,65	Non renseignée	
n	331	322	268	276	257	29	30
HbA1c (%) avant traitement	7,60	7,58	7,73	7,70	7,64	6,78	7,08
HbA1c (%) après traitement	7,46	7,45	7,46	7,58	7,52	6,98	7,18
Différence entre les traitements de l'évolution de l'HbA1c	Glulisine-lispro 0,00		Glulisine avant repas – insuline rapide humaine -0,13			Glulisine – aspart 0,11	
IC	95% [-0,09 ; 0,10]		98,33 % [-0,26 ; 0,01]			95% [-0,09 ; 0,31]	

Critère principal :

Dans les 3 études réalisées chez des diabétiques de type 1, l'insuline glulisine a été non inférieure à l'insuline aspart, à l'insuline lispro ou à l'insuline rapide humaine pour l'évolution de l'HbA1c, lorsqu'elle était utilisée selon un schéma basal-bolus.

Dans l'étude 3006, le critère principal était le nombre d'occlusions des cathéters (4 patients ont eu au moins une occlusion sous glulisine et 8 patients sous aspart - NS).

Critères secondaires :

Dans l'étude 3001, il y a eu une augmentation significativement plus importante des doses d'insuline basale chez les patients sous insuline lispro que chez les patients sous insuline glulisine. Les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Il n'a pas été observé de différence entre les traitements pour les autres critères de jugement : profils glycémiques en 7 points, épisodes d'hypoglycémies, variabilité des glycémies, nombre de patients ayant une HbA1c $\leq 7\%$ et prise de poids.

Dans l'étude 3004, l'administration de glulisine avant les repas a été non inférieure à la glulisine après les repas pour l'évolution de l'HbA1c. Il y a eu une augmentation significativement plus importante des doses d'insuline en bolus chez les patients sous insuline rapide humaine que chez les patients sous insuline glulisine. Les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Les glycémies 2 heures après le petit déjeuner ou le dîner ont été statistiquement plus faibles sous glulisine administrée 15 minutes avant le repas que sous insuline rapide humaine. Les résultats des autres critères de jugement n'ont pas été détaillés.

3.1.2. Diabète de type 2

Etude 3002 :

Dans l'étude 3002, 58 % des patients ont poursuivi, après l'inclusion, un traitement antidiabétique oral. Ils étaient sous insuline, en moyenne, depuis plus de 6 ans. Le BMI moyen des patients à l'inclusion était proche de 35 kg/m².

Evolution de l'HbA1c après 26 semaines de traitement :

ITT	Insuline glulisine	Insuline rapide humaine
n	404	403
HbA1c (%) avant traitement	7,57	7,50
HbA1c (%) après traitement	7,11	7,22
Différence après - avant	-0,46	-0,30
Différence glulisine – insuline rapide humaine	-0,16 IC 95% [-0,26 ; -0,005] p=0,0029	

Dans le traitement du diabète de type 2, l'insuline glulisine a été statistiquement supérieure à l'insuline rapide humaine sur l'évolution de l'HbA1c. La pertinence clinique de cette différence (0,16 %) reste à démontrer.

La variabilité des glycémies post-prandiales a été moins importante avec l'insuline glulisine qu'avec l'insuline rapide humaine (p=0,046). Les glycémies post-prandiales 2 heures après les repas ont été plus basses sous glulisine que sous insuline rapide humaine, dans l'analyse en intention de traiter mais pas dans l'analyse per protocole. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes pour les doses d'insuline utilisées, le nombre de patients ayant des épisodes d'hypoglycémie et la variation du

poids (Poids initial moyen de 100,8 kg dans le groupe insuline glulisine et de 99,5 kg dans le groupe insuline humaine rapide et respectivement + 1,8 kg et + 2,0 kg en fin de traitement.).

Comparaison indirecte :

Le laboratoire a eu recours à une analyse de la littérature pour comparer indirectement entre eux des analogues de l'insuline, aucun essai de comparaison directe n'étant disponible. Deux publications ont été retenues (Mc Gill et al Diabetologia 1999 ; 42(1) : A238 (abstract 894) et Anderson Jr et al Clin. Ther. 1997 ; 19(1) : 62-72).

Evolution de l'HbA1c :

étude	traitement	Durée (semaines)	n	HbA1c initiale (i) (%)	HbA1c finale (f) (%)	Différence HbA1c(f) – HbA1c(i)	p analogue – insuline humaine rapide
Mc Gill	Aspart + NPH au coucher	26	91	8,1	7,8	Nr	NS
	Insuline rapide humaine + NPH au coucher		91	7,9	7,7	Nr	
Anderson	Lispro + insuline basale	52	145	8,7	8,2	Nr	NS
	Insuline rapide humaine + insuline basale		150	8,9	8,4	Nr	
3002	glulisine	26	404	7,6	7,1	-0,5	0,0029
	Insuline rapide humaine		403	7,5	7,2	-0,3	

Nr : non renseigné

NS : non significatif

L'étude 3002 est la première étude clinique réalisée avec un analogue rapide de l'insuline humaine ayant montré une amélioration significative du contrôle glycémique sur l'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à l'insuline humaine rapide.

3.2. Effets indésirables

Au total, 1617 patients ont reçu de l'insuline glulisine au cours d'essais cliniques. Parmi ceux ci, 728 diabétiques de type 1 et 416 diabétiques de type 2 ont été traités sur une période de 1 an ou plus.

Au cours des études cliniques décrites ci-dessus, le profil de tolérance de l'insuline glulisine a été similaire à celui des comparateurs.

Globalement, il n'y a pas eu d'élévation des taux d'anticorps (Ac) anti-insuline. Néanmoins, les patients ayant une élévation de plus de 95% de leur taux d'Ac avaient plus fréquemment reçu de l'insuline glulisine qu'un des comparateurs. Il n'y a pas eu de conséquences sur l'équilibre glycémique.

3.3. Conclusion

Dans le traitement du diabète de type 1, l'insuline glulisine a été non inférieure aux autres analogues de l'insuline humaine d'action rapide et à l'insuline rapide humaine pour l'évolution de l'HbA1c. Il n'a pas été observé de différence entre les traitements pour les épisodes d'hypoglycémie.

Dans une étude dans le traitement du diabète de type 2, l'insuline glulisine a été statistiquement supérieure à l'insuline rapide humaine sur l'évolution de l'HbA1c. Le profil de tolérance de l'insuline glulisine a été comparable à celui des autres insulines utilisées dans les études cliniques, notamment pour les hypoglycémies.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 du traitement de l'hyperglycémie.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans le diabète de type 1 et sont des médicaments de deuxième voire de troisième intention dans le diabète de type 2.

Il existe des alternatives.

Compte tenu de la gravité des pathologies associées au diabète insulino-traité et de la prévalence élevée du diabète de type 2, le fardeau induit par le diabète est important en termes de santé publique.

Compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, il n'existe pas d'impact attendu de la spécialité APIDRA en termes de morbi-mortalité.

En conséquence au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité APIDRA.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le diabète de type 1 :

APIDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux insulines déjà commercialisées.

Dans le diabète de type 2 :

APIDRA apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à l'insuline humaine rapide, chez les diabétiques de type 2 nécessitant un traitement optimisé de leur diabète selon un schéma basal/bolus.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le diabète de type 1

L'insuline glulisine, associée à une insuline intermédiaire ou d'action prolongée, est un médicament de première intention, essentiellement chez les patients nécessitant un traitement optimisé de leur diabète (schéma basal/bolus).

Tout changement d'insuline doit être soigneusement pesé avant d'être envisagé chez un patient équilibré.

Dans le diabète de type 2

La mise sous insuline est indiquée si l'HbA1c est, de façon répétée, supérieure à 8 % malgré des mesures hygiéno-diététiques et un traitement oral maximal. Mais elle peut être envisagée et discutée avec le patient pour des valeurs plus basses d'HbA1c.

L'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline semi-lente (d'une durée d'action de 12h à 15 h environ) au coucher ou d'une insuline lente (durée d'action de 20 à 24h environ) permettant une injection au dîner voire plus tôt dans la journée, peut constituer la première étape de la mise à l'insuline du diabétique de type 2.

En cas d'échec, une insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre chez les patients nécessitant un traitement optimisé de leur diabète (schéma basal/bolus).

*Références médicales opposables relatives à la prescription des antidiabétiques oraux :
Conventions Médicales de 1998 (arrêté du 13 novembre 1998, J.O. du 14 novembre 1998).*

Recommandations de bonne pratique de l'afssaps (février 1999, en cours de mise à jour)

C'est dans ce cadre que l'insuline glulisine peut être utilisée en association à une insuline basale, chez le diabétique de type 2.

4.4. Population cible

Il s'agit des diabétiques relevant d'un traitement par insuline.

Selon deux études CNAMTS (Ricordeau 2000 et 2002)* réalisées à partir des demandes de remboursement des assurés sociaux et extrapolées à la population générale en France :

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998, soit environ 1,8 millions de diabétiques (CNAMTS 2000)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000 (CNAMTS 2002). L'hypothèse retenue est que cette augmentation de la prévalence reste constante au cours du temps.
- environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline, 15 % seraient traités par insuline seule et 5 % par l'association insuline + antidiabétiques oraux.

En extrapolant ces données on peut estimer que, en 2004, le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux seuls serait de l'ordre de 1,73 million, le nombre de patients traités par insuline seule serait de l'ordre de 324 000 et que 108 000 patients seraient sous l'association insuline + antidiabétiques oraux .

Sur la base de ces données, la population des diabétiques insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est estimée en 2004 à 432 000 patients, dont il faut retirer les 7 500 enfants traités par insuline. La population de diabétiques adultes insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est donc estimée en 2004 à 424 500 patients

Parmi ces patients, compte tenu de la stratégie thérapeutique, les patients qui relèvent d'une insulinothérapie intensifiée selon un schéma basal/bolus sont :

- les diabétiques de type 1
- une partie des diabétiques de type 2.

Les **diabétiques de type 1** représentent environ 6 % à 8 % des diabétiques traités dans l'étude Entred. En extrapolant ces données à l'ensemble des diabétiques traités (2,2 millions), on peut estimer qu'ils représentent **130.000 à 173.000** patients en France.

Parmi les 260 à 300.000 diabétiques de type 2 insulino-traités, 17,4 à 25, 4 % selon les études A+A (étude menée par la firme, non publié) et Schéma (Charbonnel et al. 2001) sont traités par 3 injections ou plus d'insuline, soit **45.000 à 76.000** patients.

Sur ces bases, la population cible d'APIDRA serait de l'ordre de **175.000 à 250.000** patients diabétiques adultes.

* Les publications de la CNAMTS portent sur les demandes de remboursement et ne permettent pas de différencier les demandes de remboursement faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 1 de celles faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 2. L'hypothèse faite par la suite est que les antidiabétiques oraux concernent les diabètes de type 2.

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.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté à la posologie

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %