

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 avril 2014
a fait l'objet d'une audition le 1^{er} octobre 2014.*

INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL, solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 10 mL (CIP : 3400958574849)

Boîte de 5 flacons de 10 mL (CIP : 3400958574900)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Insuline humaine
Code ATC (2013)	A10AB01 (insulines et analogues d'action rapide)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Insuman Implantable est indiqué dans le traitement des patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. »

SMR	Le service médical rendu par INSUMAN IMPLANTABLE est <u>important</u> .
ASMR	Compte tenu, d'une part, de l'inclusion dans les études cliniques d'une population différente de la population de l'indication, ne permettant pas d'apprécier l'effet de la spécialité chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée, et, d'autre part, des explantations de tout ou partie du système d'administration pour complications infectieuses ou mécaniques liées à ce type de traitement, la Commission considère que la spécialité INSUMAN IMPLANTABLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (multi-injections quotidiennes ou pompe externe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal est un traitement de dernière intention chez les patients adultes diabétiques de type 1 qui, malgré une éducation et un suivi médical renforcé, sont en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (pompe externe ou multi-injections quotidiennes) et présentent des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19 septembre 2013 (procédure centralisée) ; Engagements dans le cadre de l'AMM : - Soumission à l'EMA du rapport d'étude HUBIN_L_05335 en octobre 2015 (préconisé dans le CHMP Assessment Report) - PGR avec mise en place du registre PASS (« Post-Authorization Safety Study »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament réservé à l'usage hospitalier

Classification ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AB Insulines et analogues pour injection d'action rapide A10AB01 Insuline humaine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription aux Collectivités de la spécialité INSUMAN IMPLANTABLE. Cette spécialité est une formulation galénique d'insuline humaine d'action rapide et courte, concentrée à 400 UI/mL, développée pour être administrée avec le système de pompe à insuline implantable Medtronic MiniMed, munie d'un cathéter intrapéritonéal.

INSUMAN IMPLANTABLE, obtenue par la technique de l'ADN recombinant par E. Coli, a été fabriquée en remplacement d'INSUPLANT 400 UI/mL, fabriquée par la technique de modification enzymatique de l'insuline porcine et dont la commercialisation a été arrêtée le 30/06/2011. La spécialité INSUPLANT était produite par Sanofi et commercialisée par OTL Pharma puis Prostrakan Pharma.

L'évaluation de l'insuline est conjointe à l'évaluation du système de pompe implantable par voie intrapéritonéale Medtronic MiniMed 2007D (seul modèle disponible en France) par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, dans le cadre d'une demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Le système de pompe Medtronic Minimed 2007D est spécifique de l'insuline 400UI/mL.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Insuman Implantable est indiqué dans le traitement des patients adultes diabétiques de type 1 non contrôlés par insuline administrée par voie sous-cutanée (y compris via une pompe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués. »

04 POSOLOGIE

« L'utilisation d'Insuman Implantable doit s'effectuer sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diabète et habilité à utiliser l'insuline par voie intrapéritonéale.

Posologie

L'objectif glycémique ainsi que la posologie de l'insuline doivent être déterminés pour chaque patient et adaptés à son régime alimentaire, à son activité physique et à son mode de vie. De fréquents ajustements posologiques, nécessitant une surveillance médicale stricte, sont souvent requis pendant plusieurs semaines après l'implantation de la pompe.

La pompe n'est pas reliée à un glucomètre, il est par conséquent recommandé aux patients d'avoir une bonne auto-gestion de leur diabète et de mesurer leur glycémie au moins 4 fois par jour afin de détecter un éventuel dysfonctionnement de la pompe, de surveiller leur glycémie et de déterminer les doses d'insuline requises.

Doses quotidiennes et horaires d'administration

Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Une partie de la dose quotidienne d'insuline (« débit basal ») est perfusée en continu par la pompe implantable tandis que la partie restante de la dose quotidienne est administrée par le patient, à l'aide de la même pompe, sous forme de bolus avant les repas. Le besoin métabolique basal représente généralement 40 à 60 % des besoins quotidiens totaux d'insuline. Les modifications de doses basales et de bolus sont réalisées au moyen d'une petite unité portative (Communicateur Personnel de la Pompe (PPC)) qui communique avec la pompe par ondes radio. Le mode d'emploi détaillé de la pompe implantable, ses fonctions et les précautions de sécurité nécessaires sont fournis dans le Manuel médecin fourni avec la pompe à perfusion.

Intervalle de temps entre deux remplissages de la pompe à insuline

La procédure de remplissage doit être réalisée tous les 40 à 45 jours. Pour des raisons de stabilité de l'insuline, l'intervalle de temps entre deux remplissages ne doit pas excéder 45 jours. Chez certains patients, en fonction de leurs besoins en insuline, des procédures de remplissage plus fréquentes pourront être nécessaires.

Passage à Insuman Implantable

Un ajustement du schéma posologique peut être nécessaire lorsque les patients passent d'un type d'insuline à un autre. Cela est notamment le cas lors d'un passage :

- d'une insuline animale (en particulier l'insuline bovine) à une insuline humaine,
- d'une préparation d'insuline humaine à une autre préparation d'insuline humaine,
- d'un traitement uniquement par insuline rapide à un traitement par insuline ayant une plus longue durée d'action.

La nécessité d'un ajustement (par exemple réduction) des doses peut se manifester immédiatement après le changement. Sinon, elle peut apparaître progressivement sur une période de plusieurs semaines.

Après le passage d'une insuline animale à une insuline humaine, une réduction de la posologie peut être nécessaire, en particulier chez les patients :

- déjà équilibrés avec une glycémie relativement basse,

- ayant une tendance à l'hypoglycémie,
- ayant nécessité antérieurement des doses élevées d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Chez les patients nécessitant des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline, il faut envisager d'effectuer le passage sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un cadre de soins similaire.

Ajustement posologique ultérieur

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Population âgée (≥ 65 ans)

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être réduits en raison d'une diminution du métabolisme de l'insuline.

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques sévères, les besoins en insuline peuvent être réduits en raison d'une diminution de la capacité de la néoglucogénèse et d'une diminution du métabolisme de l'insuline.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité d'Insuman Implantable (voie intrapéritonéale) dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Insuman Implantable est contre-indiqué chez les patients n'ayant pas atteint leur taille adulte (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Insuman Implantable doit être utilisé uniquement avec la pompe implantable Medtronic Minimed. Insuman Implantable est réservé à une utilisation par voie intrapéritonéale. Les autres modes d'administration (par exemple, injection) sont contre-indiqués.

Insuman Implantable a été exclusivement conçu pour une utilisation intrapéritonéale avec la pompe implantable Medtronic MiniMed fournie par Medtronic qui délivre l'insuline directement dans la cavité péritonéale.

Insuman Implantable ne doit pas être utilisé avec d'autres pompes (externes ou implantables) que la pompe implantable Medtronic MiniMed, ni avec d'autres dispositifs médicaux, y compris des seringues (voir rubrique 6.6 du RCP).

Remplissage de la pompe (cf RCP)

Rinçage de la pompe (cf RCP)

Insuman Implantable est une formulation fortement concentrée en insuline.

Insuman Implantable contient 400 UI d'insuline par ml.

L'étiquette du flacon d'insuline doit être vérifiée avant utilisation afin de s'assurer qu'il s'agit de l'insuline adaptée au mode d'administration prévu.

Les patients doivent être informés de la forte concentration d'insuline d'Insuman Implantable (400 UI/ml) par rapport aux autres insulines en flacon ou en cartouche (généralement 100 UI/ml).

Mélange d'insulines

Insuman Implantable ne doit pas être mélangé avec une autre insuline ou avec des analogues de l'insuline.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La qualité de la prise en charge du diabète de type 1 est importante à court terme en raison de la survenue de décompensations métaboliques (acidocétose) et de complications microvasculaires sur le long terme (rétinopathie, néphropathie, maladie cardiovasculaire). La prévention et l'amélioration de ces complications sont les objectifs majeurs de la prise en charge du diabète de type 1. Elles passent par l'obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant au moyen d'une insulinothérapie, tout en limitant les hypoglycémies, effets indésirables de ce traitement. Cet équilibre est satisfaisant lorsque l'hémoglobine glyquée se situe entre 6,5 et 7,5 % (48-58 mmol/L), selon les recommandations des différentes autorités. Néanmoins, selon l'étude ENTRED de 2007 en France métropolitaine, 63 % patients ayant un diabète de type 1 traité, avaient un taux d'HbA1c supérieur à 7,5 % (n=166 patients)¹.

Chez les patients n'ayant pas atteint ces objectifs glycémiques, il a été démontré qu'une insulinothérapie intensive (au moins quatre injections quotidiennes ou pompe à insuline) améliorait significativement le contrôle glycémique et diminuait le risque de complications, après plusieurs années de traitement, par rapport à une insulinothérapie conventionnelle (deux injections quotidiennes)².

L'insulinothérapie intensive se distingue par deux principaux modes d'administration :

- les injections sous-cutanées quotidiennes multiples,
- la perfusion continue d'insuline via les pompes à insuline externe (perfusion sous-cutanée) ou implantable (perfusion via un cathéter intrapéritonéal).

Il apparaît que la perfusion continue d'insuline par pompe externe améliore modestement le contrôle glycémique et la satisfaction du patient envers le traitement par rapport aux injections quotidiennes multiples³. Peu de différences en termes de survenue d'hypoglycémies sévères sont retrouvées dans la littérature entre les deux modalités de traitement³.

En France, l'insulinothérapie par voie intrapéritonéale a notamment été évaluée (avec INSUPANT) et comparée à la perfusion d'insuline sous-cutanée, par les professionnels de santé du groupe EVADIAC (Evaluation dans le Diabète du Traitement par Implants Actifs). Une revue de la littérature récente rapporte une diminution du taux d'HbA1c avec la voie intrapéritonéale, ainsi qu'une diminution du nombre d'hypoglycémies sévères⁴. Toutefois, ces études sont de faible niveau de preuve et ont été réalisées sur de petits effectifs.

Système de pompe à insuline implantable :

Contrairement à la pompe externe, la pompe implantable est placée au cours d'une intervention chirurgicale sous la peau de l'abdomen, et le cathéter, dans la cavité péritonéale où l'insuline est instillée. Le patient dispose d'un communicateur personnel de pompe pour programmer les débits et activer les bolus. La pompe est remplie tous les 45 jours environ en centre spécialisé par piqure percutanée. Une procédure de rinçage de la pompe doit être effectuée tous les six mois.

¹ Dossou Y, Roudier C, Penfornis A and al. Diabète de type 1 en France métropolitaine : caractéristiques, risque vasculaire, fréquence des complications et qualité des soins. Entred 2001 et Entred 2007.2013;37-38: 477-484

² DCCT/EDIC writing Team. Effect of Intensive Therapy on Microvascular Complications of Type 1 diabetes Mellitus. JAMA. 2002;287:2563-69.

³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN, Management of diabetes. A national clinical guideline.2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

⁴ Spaan N, Teplova A, Stam G and al. Systematic review : continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. Acta Diabetologica. 2014;doi10.1007

Il est à noter que l'implantation de la pompe à insuline est associée à un risque de complications mécaniques, dont les obstructions de cathéters, et infectieuses au site d'implantation, à l'origine d'une sous-délivrance d'insuline ou aboutissant à une explantation de la pompe. Le groupe EVADIAC a néanmoins retrouvé une diminution de l'incidence de ces complications depuis 1990 (premières expériences avec des pompes à insuline implantables) à partir d'une revue de la littérature et de leur registre (inclusion de patients avec diabète de type 1)⁵. Ces complications demeurent néanmoins.

⁵ Renard E, Schaepelynck-Bélicar P; EVADIAC Group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. Diabetes Metab. 2007;33:158-66.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- Insuline administrable par pompe implantable : depuis l'arrêt de commercialisation d'INSUPLANT, il n'existe pas d'autre insuline strictement comparable, administrable par pompe implantable munie d'un cathéter intrapéritonéal.
- Insulines d'action rapide ou ultra-rapide administrables par pompes à insuline externes : insulines humaines (INSUMAN INFUSAT), (UMULINE RAPIDE), insuline lispro (HUMALOG), insuline aspart (NOVORAPID), insuline glulisine (APIDRA),
- Insulines d'action rapide ou ultra-rapide administrables par voie sous-cutanée dans le cadre de multi-injections quotidiennes (complétées par des insulines basales ou intermédiaires).

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
INSUPLANT (insuline humaine) OTL Pharma puis Prostrakan Pharma	Oui	« Diabète nécessitant un traitement à l'insuline et lorsque l'utilisation d'une pompe implantable est indiquée »	31 mai 2006	Important	« INSUPLANT n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR de niveau V) mais représente un moyen thérapeutique supplémentaire, en association avec la pompe implantable MiniMed munie d'un cathéter intrapéritonéal, dans la prise en charge de certains cas de diabète de type 1. »	Oui
INSUMAN INFUSAT (insuline humaine) Sanofi-Aventis France	Oui	« Diabète nécessitant un traitement à l'insuline. »	5 mai 1999	Important	« Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à celles à laquelle elle se substitue (INSUMAN 100 UI/mL pour pompes, solution injectable en cartouche : insuline humaine hémisynthétique d'origine porcine). »	Oui
UMULINE RAPIDE (insuline humaine) Lilly	Oui	« Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. UMULINE est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète et pour le traitement du diabète au cours de la grossesse. »	ND	Important	ND	Oui
HUMALOG (insuline lispro) Lilly	Oui	« Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. »	22 janvier 1997	Important	« HUMALOG représente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux insulines à courte durée d'action. »	Oui

NOM <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NOVORAPID (insuline aspart) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	« Traitement du diabète sucré. »	29 mars 2000	Important	« En l'absence de comparaison directe NOVORAPID versus HUMALOG, aucune ASMR ne peut être proposée : ASMR de niveau V versus HUMALOG. »	Oui
APIDRA (insuline glulisine) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	« Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline ».	13 avril 2005	Important	« APIDRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux insulines déjà commercialisées. »	Oui

* Classe PharmacoThérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Pompes à insuline externes (avec administration sous-cutanée d'insulines rapides ou ultra-rapides).

► Conclusion

En l'absence d'insuline strictement comparable, l'ensemble des comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Des demandes de prise en charge sont en cours en Suède, en Belgique et aux Pays-Bas.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription d'INSUMAN IMPLANTABLE, le laboratoire a fourni deux études de non-infériorité :

- la phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335 (étude de phase III), ayant comparé la tolérance et l'efficacité d'INSUMAN IMPLANTABLE à INSUPLANT, délivrés par les systèmes de pompe Medtronic MiniMed 2007 ;
- l'étude MIP 310, ayant comparé la tolérance et l'efficacité de la perfusion continue d'insuline par voie intrapéritonéale (délivrée par la pompe Medtronic Minimed 2007C) à l'insulinothérapie intensive sous-cutanée (perfusion continue ou injections multiples quotidiennes).

L'étude clinique HUBIN_L_05335 se décompose en trois phases de schémas différents :

- une phase randomisée de non-infériorité, en groupe parallèle et simple aveugle ayant comparé l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL à celle d'INSUPLANT 400 UI/mL, sur quatre cycles de remplissage (soit six mois) chez des patients recrutés dans 12 centres en France ;
- une phase en ouvert, non comparative, de suivi de patients sous INSUPLANT 400 UI/mL, se déroulant dans le même temps que la phase comparative ayant inclus des patients français n'ayant pas participé à l'étude comparative et des patients européens ;
- une phase en ouvert, non comparative, de suivi des patients recevant INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL, incluant tous les patients des deux phases décrites ci-dessus.

Seuls les résultats de la phase comparative de non-infériorité ont été fournis. Le rapport final intégrant les deux autres phases sera soumis à l'EMA en octobre 2015.

8.1.1 Phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335

Méthodes

La phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335 consiste en une étude de non-infériorité randomisée, comparative, en groupe parallèle et simple aveugle. Elle a été menée de novembre 2010 à juillet 2011. Elle avait pour double objectif principal de comparer l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE à celle d'INSUPLANT en termes de précision du remplissage de la pompe et d'efficacité sur le contrôle glycémique mesurée par la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion de l'étude comparative étaient :

- être traité par INSUPLANT 400 UI/mL avec une pompe implantable Medtronic MiniMed 2007,
- avoir une HbA1c $\leq 9,0$ %,
- avoir un pourcentage d'erreur de remplissage de la pompe ≤ 20 %.

Traitements administrés

Les traitements INSUPLANT 400 UI/mL ou INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/mL (selon le groupe de randomisation) ont été administrés par perfusion continue intrapéritonéale d'insuline par la pompe implantable : Medtronic MiniMed 2007A, 2007C ou 2007D. Avant inclusion et administration de l'un ou l'autre des traitements, une procédure de rinçage de la pompe était effectuée chez les patients n'ayant pas eu de réimplantation d'une nouvelle pompe.

La posologie à l'inclusion devait être la même que la posologie préalable à l'inclusion dans l'étude et était ensuite adaptée de sorte qu'elle respecte les recommandations de l'American Diabetes Association sur l'objectif glycémique :

- Glycémie préprandiale : 90-130 mg/dL (5,0 à 6,7 mmol/L)
- Glycémie postprandiale (2 heures après le repas) : <180 mg/dL (<10,0 mmol/L)

Le cycle de remplissage de la pompe devait être effectué tous les 40 ± 5 jours.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :

- la variation d' HbA1c après quatre cycles de remplissage, par rapport à la valeur initiale,
- la précision du remplissage de la pompe pendant quatre cycles de remplissage, définie par la différence de pourcentage entre le volume théorique de remplissage calculé par le communicateur personnel de la pompe, et la mesure du volume de remplissage utilisé ; ce critère étant inhérent à la pompe implantable, ses résultats ne seront pas commentés.

Parmi les critères de jugements secondaires pertinents :

- les doses moyennes d'insuline quotidiennes,
- la fréquence d'utilisation de l'insuline sous-cutanée.

Démonstration de la non-infériorité :

La non infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de variation d'HbA1c (INSUMAN IMPLANTABLE – INSUPLANT) était inférieure à 0,4 %. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé pour chacun des co-critères et était de 160 pour montrer une limite de non-infériorité de 0,4 % en posant l'hypothèse d'un écart-type de la variation d'HbA1c de 1%.

Résultats

Cette étude comparative a inclus 169 patients correspondant à la population en intention de traiter (ITT), avec 84 patients dans le groupe INSUMAN IMPLANTABLE et 85 patients inclus dans le groupe INSUPLANT. L'un des patients n'ayant pas reçu le traitement, a été exclu de l'analyse en ITT modifiée (ITTm).

Caractéristiques des sujets inclus

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 53,4 ans ($\pm 10,9$) pour des patients âgés de 20 à 80 ans, avec 16 % de sujets âgés de plus de 65 ans, et 49,4 % étaient de sexe masculin. A l'inclusion, les patients étaient sous traitement par INSUPLANT depuis 8,9 ans en moyenne ($\pm 6,2$) et avec une pompe implantable depuis 2,4 ans en moyenne ($\pm 1,8$). Avant l'implantation, 72 % des patients étaient déjà traités par perfusion continue. Les raisons ayant conduit à l'implantation d'une pompe à cathéter intrapéritonéal étaient : un diabète instable pour 62,7 % des patients et des hypoglycémies pour 29,2 % d'entre eux. La majorité des patients (95 %) n'avait pas eu d'hypoglycémie sévère dans les six mois précédant l'inclusion. A l'inclusion, l'HbA1c était en moyenne de 7,7 % ($\pm 1,0$) avec un minimum de 5,4 % et un maximum de 13,2 %.

Critères de jugement

La durée moyenne de traitement a été de 161,9 jours ($\pm 21,5$) et la durée moyenne entre chaque remplissage de 40,8 jours ($\pm 2,8$). La variation d'HbA1c après quatre cycles de remplissage (critère de jugement principal) a été évaluée sur 144 patients disposant de résultats finaux (population per protocole). En considérant le seuil de non infériorité de 0,4 %, la non-infériorité d'INSUMAN IMPLANTABLE comparé à INSUPLANT a été démontrée pour cette étude (Tableau 1).

La dose moyenne d'insuline administrée par pompe a été similaire dans les deux groupes. La dose moyenne d'insuline administrée a été de 61,5±24,6 UI à la fin du premier cycle de remplissage de la pompe et de 56,0±22,5UI à la fin du dernier cycle.

Un total de 21 patients de l'étude (12,5 %) a reçu au moins une dose d'insuline sous-cutanée, dont 16 suite à un dysfonctionnement de la pompe, sans différence entre les deux groupes de traitement.

Tableau 1. Résultats de la variation d'HbA1c

	INSUMAN	INSUPLANT	Différence intergroupe	Intervalle de Confiance à 95 %
Population per protocole (n=144)				
HbA1c à l'inclusion (moy± écart-type)	7,70 (±0,85)	7,61 (±1,02)		
HbA1c après 4 cycles de remplissage (moy± écart-type)	7,45 (±0,88)	7,49 (±1,02)		
Différence d'HbA1c	-0,25 (± 0,67)	-0,12 (± 0,74)	-0,13 (± 0,12)	[-0,36;0,11]
Population en ITT modifiée (n=168)				
HbA1c à l'inclusion (moy± écart-type)	7,76 (±0,92)	7,72 (±1,15)		
HbA1c après quatre cycles de remplissage	7,49 (±0,89)	7,45 (±1,02)		
Différence d'HbA1c	-0,27 (± 0,74)	-0,20 (± 0,79)	-0,07 (± 0,12)	[-0,30;0,16]

8.1.2 Etude MIP 310

Méthode

L'étude MIP 310 est une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte, en groupe parallèle et multicentrique. Elle a été conduite de juin 2002 à août 2004. Elle avait pour objectif de comparer la tolérance et l'efficacité de l'insulinothérapie administrée par voie intrapéritonéale à l'insulinothérapie intensive sous-cutanée.

Critères d'inclusion

Les patients âgés entre 18 et 65 ans, avec un diabète de type 1 et une valeur d'HbA1c supérieure ou égale à 7,5 %, et traités par insulinothérapie intensive⁶ étaient inclus. N'étaient pas inclus les patients traités par plus de 66 unités d'insuline par jour, ainsi que les patients ayant eu des complications sévères dans les six mois précédant l'inclusion.

Traitements administrés

Les patients inclus étaient randomisés en deux groupes :

- un groupe de patients destinés à avoir une implantation de la pompe Medtronic MiniMed (modèle 2007C) à cathéter intrapéritonéal, dans les deux semaines suivant la randomisation ; l'administration d'insuline par voie intrapéritonéale débutait le jour de l'implantation avec l'insuline INSUPLANT administrée pendant 180 jours, puis l'insuline INSUMAN IMPLANTABLE administrée pendant les 180 jours suivants ;
- un groupe de patients traités par insuline par voie sous-cutanée, sans restriction de choix de l'insuline et de mode d'injection (multi-injections ou perfusion continue)

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux étaient :

- la variation d'HbA1c à un an, mesurée à l'inclusion puis tous les 90 jours,

⁶ L'insulinothérapie intensive est définie par des injections quotidiennes multiples ou par une perfusion sous-cutanée continue d'insuline pendant au moins trois mois avant l'inclusion.

- l'incidence des hypoglycémies sévères définies par des hypoglycémies symptomatiques avec convulsions ou coma, et nécessitant une hospitalisation, une injection intraveineuse de glucose ou glucagon ou toute hypoglycémie requérant l'assistance d'une autre personne. Ce co-facteur sera traité dans la rubrique « 08.2 Tolérance/Effets indésirables ».

Démonstration de la non-infériorité :

La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de variation d'HbA1c entre l'administration intrapéritonéale et sous-cutanée d'insuline était inférieure à 0,5 %. Pour chaque mode d'administration, la variation d'HbA1c était calculée entre la mesure à l'inclusion et la mesure à 360 jours de traitement. La supériorité était démontrée si cette borne supérieure était inférieure à 0,0%.

La variation d'HbA1c a été également calculée entre la mesure à 180 jours et à 360 jours (patients sous INSUMAN) et entre l'inclusion et 180 jours (patients sous INSUPLANT) afin d'analyser la différence entre les deux modes d'administration en distinguant l'insuline administrée (dans le groupe intrapéritonéal).

En considérant un écart-type de la variation d'HbA1c de 1 %, le nombre de sujets nécessaires a été calculé à 50 par groupe, pour mettre en évidence une différence cliniquement pertinente du taux d'HbA1c de 0,5 % entre l'administration intrapéritonéale et sous-cutanée (puissance à 79 %). Ce nombre était identique au nombre de sujets requis pour mettre en évidence une différence de 20 % d'incidence de survenue d'hypoglycémies sévères (10 % pour l'administration intrapéritonéale et 30 % pour l'administration sous-cutanée). Néanmoins, ce nombre a été fixé à 55 en prévision des sorties d'étude.

Résultats

Cette étude comparative a inclus 107 patients correspondant à la population en intention de traiter (ITT), avec 53 patients dans le groupe d'administration intrapéritonéale et 54 patients inclus dans le groupe d'administration sous-cutanée. Trois des patients dont un dans le groupe intrapéritonéal n'ayant pas reçu le traitement, ont été exclus de l'analyse en ITT modifiée (ITTm).

Caractéristiques des sujets inclus

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 41,4 ans ($\pm 11,7$) pour des patients âgés entre 18 et 66 ans, et 38 % étaient de sexe masculin. Le diagnostic de diabète avait été posé depuis en moyenne 20 ans ($\pm 11,6$). Les patients étaient traités par perfusion continue pour 54,8 % d'entre eux, et par injections multiples quotidiennes pour 45,2 %. A l'inclusion, l'HbA1c était en moyenne de 8,1 % ($\pm 0,8$) avec un minimum de 6,5 % et un maximum de 10,3 %, et la dose quotidienne d'insuline moyenne était de 45,5 UI ($\pm 13,6$) dans le groupe intrapéritonéal et de 44,5 UI ($\pm 13,1$) dans le groupe sous-cutané.

Critère de jugement

La variation d'HbA1c à 360 jours a été évaluée sur 96 patients disposant de résultats finaux définissant la population per protocole (Tableau 2). En considérant le seuil de non infériorité de 0,5 %, la non-infériorité de la voie intra-péritonéale par rapport à la voie sous-cutanée a été démontrée pour cette étude et pour chacune des périodes de temps étudiées (Tableau 3).

La dose moyenne d'insuline quotidienne à la fin de l'étude était de 49,9 UI ($\pm 19,1$) pour le groupe intrapéritonéal et de 45,4 UI ($\pm 15,2$) pour le groupe sous-cutané, ce critère ne faisant toutefois pas partie des critères de jugement définis dans l'étude.

Tableau 2. Résultats de la variation d'HbA1c

	Voie intrapéritonéale	Voie sous-cutanée
Population per protocole (n=96)		
HbA1c à l'inclusion (moy. $\pm$ écart-type)	8,06 $\pm$ 0,77	8,12 $\pm$ 0,76
HbA1c à J180 (moy. $\pm$ écart-type)	7,75 $\pm$ 0,85	8,00 $\pm$ 0,66
HbA1c à la fin de l'étude 360 jours (moy. $\pm$ écart-type)	7,78 $\pm$ 1,04	8,19 $\pm$ 0,87
Population en ITTm (n=104)		
HbA1c à l'inclusion (moy $\pm$ écart-type)	8,06 $\pm$ 0,77	8,15 $\pm$ 0,77
HbA1c à J180 (moy. $\pm$ écart-type)	7,99 $\pm$ 0,99	8,18 $\pm$ 0,81
HbA1c à la fin de l'étude (moy. $\pm$ écart-type)	7,78 $\pm$ 1,04	8,19 $\pm$ 0,87

Tableau 3. Différence de variation d'HbA1c entre le traitement par voie intrapéritonéale et le traitement par voie sous-cutanée

	Différence intergroupe	Intervalle de Confiance à 95 %
Population per protocole (n=96)		
Différence d'HbA1c (J360 – J0)	-0,41 $\pm$ 0,19	[-0,79; -0,03]
Différence d'HbA1c (J180 – J0)	-0,32 $\pm$ 0,17	[-0,66; 0,02]
Différence d'HbA1c (J360 – 180)	-0,09 $\pm$ 0,18	[-0,43; 0,26]
Population en ITTm (n=104)		
Différence d'HbA1c (J360 – J0)	-0,41 $\pm$ 0,19	[-0,78; -0,04]
Différence d'HbA1c (J180 – J0)	-0,33 $\pm$ 0,17	[-0,66; -0,01]
Différence d'HbA1c (J360 – 180)	-0,08 $\pm$ 0,17	[-0,41; 0,26]

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Phase comparative de l'étude HUBIN L 05335

Au total, 84 patients ont reçu au moins une dose d'INSUMAN IMPLANTABLE pendant une durée moyenne de 162 jours.

Parmi les 168 patients inclus dans l'étude, 88 patients ont eu au moins un événement indésirable correspondant à 56 % des patients traités par INSUMAN IMPLANTABLE et 48,8 % des patients traités par INSUPLANT.

Le profil de tolérance était similaire dans les deux groupes.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 3 % des patients) ont été :

- hyperglycémie (7 patients (4,2 %)),
- perte de conscience hypoglycémique (6 patients (3,6 %)),
- acétonémie (6 patients (3,6 %)),
- occlusion de la pompe (6 patients (3,6 %)),
- cétose (5 patients (3,0 %)),
- bronchite infectieuse (6 patients (3,6 %)).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes, concernant 16,7 % des patients sous INSUMAN IMPLANTABLE (n=14) et 14,3 % des patients sous INSUPLANT (n=12). Dans le groupe INSUMAN IMPLANTABLE, les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été des occlusions de pompes (4 patients (4,8 %)), pertes de conscience hypoglycémiques (3 patients (3,6 %)), ainsi que des comas hypoglycémiques (2 patients (2,4 %)).

Le pourcentage de patients avec au moins un évènement indésirable lié au traitement (pompe ou insuline) a été de 14,3 % (n=12) sous INSUMAN IMPLANTABLE et de 8,3 % sous INSUPLANT (n=7) : il s'agissait principalement d'hyperglycémie (3 patients sous INSUMAN IMPLANTABLE (3,6 %) contre 2 patients sous INSUPLANT (2,4%)), de pertes de conscience hypoglycémiques (2 patients (2,4 %) contre 1 patient (1,2 %)), et d'occlusion de pompe (3 patients (3,6 %) contre 2 patients (2,4 %)). Il est à noter que l'un des patients a eu une stéatose hépatique dans le groupe INSUPLANT, imputée au traitement.

Un patient dans chaque groupe de traitement a arrêté l'étude en raison d'évènements indésirables liés à l'implantation de la pompe (souhait de grossesse et défaut de cicatrisation de la peau).

Hyperglycémie et hypoglycémie sévère

Au cours de l'étude HUBIN_L_05335, 69 patients (82,1%) sous INSUMAN IMPLANTABLE contre 67 patients (79,8%) sous INSUPLANT ont présenté au moins une hyperglycémie, et 13 patients (15,5%) contre 15 patients (17,9%) respectivement ont présenté au moins une hyperglycémie avec cétose. La cétonémie était supérieure à 0,5 mmol/L pour deux patients dans le groupe INSUMAN et quatre patients dans le groupe INSUPLANT.

Une hypoglycémie sévère⁷ est survenue chez 14,3 % des patients traités par INSUMAN IMPLANTABLE au cours de l'étude (n=12) contre 13,1 % des patients sous INSUPLANT (n=11). Il n'y a pas eu de différence de survenue d'hyper- ou d'hypoglycémies sévères entre les deux groupes de traitement.

Anticorps anti-insuline

Dans l'étude HUBIN_L_05335, le taux d'anticorps anti-insuline libre était supérieur à 2,5 % pour 90,3 % des patients à l'inclusion, et pour 84,9 % lors de la dernière visite de l'étude et supérieur à 5 kU/L (technique ELISA) pour 56,7 % à l'inclusion et 53,5 % lors de la dernière visite.

Etude MIP 310

Au total, 104 patients ont été inclus et la tolérance a été étudiée sur 96 patients-années, dont 49 pour le groupe intrapéritonéal.

Parmi les patients inclus, 92 patients ont eu au moins un évènement indésirable correspondant à 55,4 % des patients traités par pompe à cathéter intrapéritonéal et 44,6 % des patients traités par voie sous-cutanée.

Le tableau 4 présente les évènements indésirables les plus fréquemment retrouvés, en distinguant pour le groupe intrapéritonéal la période de 0 à 180 jours durant laquelle les patients étaient sous INSUPLANT et la période de 181 à 360 jours durant laquelle les patients étaient sous INSUMAN IMPLANTABLE. Le profil de tolérance était similaire dans les deux groupes en dehors des hypoglycémies, plus fréquentes dans le groupe intrapéritonéal que dans le groupe sous-cutané, ainsi que la douleur post-procédure et l'hydrocèle qui n'étaient retrouvés que dans le groupe intrapéritonéal.

Le pourcentage de patients avec au moins un évènement indésirable grave a été de 17,3 % (n=9) dans le groupe intrapéritonéal et de 13,5 % (n=7) dans le groupe sous-cutané. Il s'agissait le plus fréquemment d'hypoglycémies sévères (n=2), liées à l'insulinothérapie (voir infra). Dans le groupe péritonéal, six évènements indésirables graves étaient liés à la pompe pour six patients (érosion cutanée au site d'implantation, infection de la poche de la pompe et du cathéter, intervention sur le cathéter et hyperglycémie).

Au cours de l'étude, 15 composants de pompes ont été explantés ou remplacés, dont neuf en lien avec le dispositif lui-même (pompe, cathéter et PPC). Quatre pompes ont été explantées, en lien

⁷ Dans l'étude HUBIN_L_05335, les hypoglycémies sévères n'ont pas été systématiquement classées en évènements indésirables graves, ce qui a été le cas dans l'étude MIP 310.

avec une érosion cutanée, une infection de la poche de la pompe, une occlusion de cathéter ainsi qu'un problème électrique.

Douze patients ont arrêté l'étude, dont cinq dans le groupe intrapéritonéal, en lien principalement avec des complications du dispositif, d'infection de la poche de la pompe et d'occlusion du cathéter.

Tableau 4. Evènements indésirables les plus fréquents

Evènements indésirables	Groupe intrapéritonéal (n=52)			Groupe sous-cutané (n=52) (n,%)	Total (n=104) (n,%)
	0 à 180 jours (n)	181 à 360 jours (n)	Total (n,%)		
Infection des voies respiratoires hautes	10	3	11 (21,2)	8 (15,4)	19 (18,3)
Nasopharyngite	4	6	9 (17,3)	6 (11,5)	15 (14,4)
Hyperglycémie	7	4	10 (19,2)	4 (7,7)	14 (13,5)
Hypoglycémie	9	4	10 (19,2)	1 (1,9)	11 (10,6)
Infection urinaire	3	2	5 (9,6)	6 (11,5)	11 (10,6)
Douleur post-procédure	8	0	8 (15,4)	0	8 (7,7)
Allergie saisonnière	4	3	5 (9,6)	2 (3,8)	7 (6,7)
Hydrocèle	5	1	6 (11,5)	0	6 (5,8)
Bronchite	1	1	2 (3,8)	4 (7,7)	6 (5,8)
Hypertension artérielle	3	0	3 (5,8)	3 (5,8)	6 (5,8)
Douleur du dos	2	2	3 (5,8)	2 (3,8)	5 (4,6)
Perte de sensibilité	4	0	4 (7,7)	1 (1,9)	5 (4,6)
Congestion sinusale	4	0	4 (7,7)	1 (1,9)	5 (4,6)

Hypoglycémie sévère

Pour rappel, l'incidence de survenue des hypoglycémies sévères étaient un co-facteur du critère de jugement principal. Au total, quatre patients ont eu six hypoglycémies sévères, à raison de deux patients par groupe : les deux hypoglycémies rapportées dans le groupe intrapéritonéal ont été liées à INSUPLANT; une hypoglycémie sévère sur les quatre rapportées dans le groupe sous-cutanée a été liée au traitement. Compte tenu du faible effectif, la non-infériorité de la voie intrapéritonéale par rapport à la voie sous-cutanée n'a pu être testée.

8.2.2 Données issues du RCP

Les données de tolérance issues du RCP proviennent de l'étude HUBIN_L_05335 ainsi que de l'expérience clinique avec l'insuline humaine 100 UI/ml et 40 UI/ml. Les effets indésirables suivants, classés par fréquence de survenue, ont été observés :

- Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : hyperglycémie, hypoglycémie, convulsion hypoglycémique, perte de connaissance hypoglycémique, cétose, œdème, coma hypoglycémique ;
- Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : choc anaphylactique ;
- De fréquence indéterminée : réactions évoquant une hypersensibilité immédiate (hypotension, œdème de Quincke, bronchospasme, réactions cutanées généralisées), anticorps anti-insuline, rétention sodée, rétinopathie diabétique, rétinopathie proliférative, troubles visuels, stéatose hépatique focale (avec une insuline humaine hémi-synthétique).

Le système d'administration est à l'origine d'effets indésirables d'ordre :

- cutané et infectieux au niveau du site d'implantation de la pompe,
- chirurgicaux en cas de dysfonctionnement du dispositif,
- gastro-intestinaux (douleur abdominale et hernie ombilicale),
- généraux (douleur au site du cathéter).

L'administration d'insuline peut être impactée par une occlusion du dispositif.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'INSUMAN IMPLANTABLE repose sur des données d'efficacité et de tolérance de deux études de non-infériorité, randomisées, comparatives, en groupes parallèles et multicentriques :

- la phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335 (étude de phase III) qui a comparé en simple aveugle la tolérance et l'efficacité de l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE à INSUPLANT,
- l'étude MIP 310 qui a comparé la perfusion continue d'insuline par voie intrapéritonéale à l'insulinothérapie intensive sous-cutanée.

Dans la phase comparative de l'étude HUBIN_L_05335, après randomisation, les patients recevaient INSUMAN IMPLANTABLE 400 UI/ml ou INSUPLANT 400 UI/ml administrés via une pompe implantable à cathéter intrapéritonéal Medtronic Minimed 2007. Cette étude a inclus 169 patients, implantés depuis 2 ans en moyenne et sous INSUPLANT. Les patients inclus ont été traités pendant en moyenne 162 jours ($\pm 21,5$). La majorité des sujets inclus n'avait pas eu d'hypoglycémies sévères dans les six mois précédant l'inclusion. A l'inclusion, le taux d'HbA1c était en moyenne de 7,7 % (± 1), et la réduction moyenne d'HbA1c a été de 0,25 % dans le groupe INSUMAN IMPLANTABLE. La différence de variation d'HbA1c entre les deux groupes de traitement, définie comme critère de jugement principal, a été de -0,13 (IC à 95 % : [-0,36;0,11] démontrant la non-infériorité d'INSUMAN IMPLANTABLE par rapport à INSUPLANT (marge de non-infériorité à 0,4 %).

Dans l'étude MIP 310, les patients inclus étaient randomisés en deux groupes :

- un groupe de patients destinés à être implantés avec la pompe Medtronic Minimed 2007C, à cathéter intrapéritonéal, recevant INSUPLANT pendant les 180 jours post-implantation puis INSUMAN IMPLANTABLE pendant les 180 jours suivant, soit 360 jours.
- un groupe de patients traités par insulinothérapie intensive sous-cutanée (perfusion continue ou injections multiples quotidiennes).

Cette étude a inclus 107 patients. A l'inclusion, le taux d'HbA1c était en moyenne de 8,1 % ($\pm 0,8$), et la réduction moyenne d'HbA1c dans le groupe intrapéritonéal a été de 0,30 %. La différence de variation d'HbA1c à 360 jours entre les deux groupes de traitement, définie comme critère de jugement principal, a été de -0,41 (IC à 95 % : [-0,79;-0,03] démontrant la non-infériorité de la voie d'administration intrapéritonéale par rapport à l'insulinothérapie intensive sous-cutanée (marge de non-infériorité à 0,5 %).

Toutefois, cette marge de 0,5 % est considérée comme large pour démontrer la non-infériorité. De plus, la diminution d'HbA1c de 0,30 % à un an après passage de l'insulinothérapie sous-cutanée à l'administration intrapéritonéale d'insuline ne représente pas une baisse très importante (étude MIP 310). Enfin, les doses d'insuline quotidiennes nécessaires à un même objectif, non étudiées en tant que critères de jugement, n'ont pas diminué avec la voie intrapéritonéale dans l'étude MIP 310 (45,5 UI ($\pm 13,6$) à l'inclusion et 49,9 UI ($\pm 19,1$) à un an pour la voie intrapéritonéale).

La méthodologie de ces études (en particulier de l'étude MIP 310, la plus cliniquement pertinente), et les résultats disponibles ne permettent pas de connaître l'efficacité de la spécialité INSUMAN IMPLANTABLE dans l'indication de l'AMM :

- les résultats sont difficilement transposables à la population de l'indication dans la mesure où l'hémoglobine glyquée à l'inclusion était peu élevée, et où les antécédents d'hypoglycémies sévères, faisant partie des indications, étaient inconnus dans l'étude MIP 310 : les patients inclus sont différents de la population éligible à une administration intrapéritonéale d'INSUMAN IMPLANTABLE ;
- ces études n'ont pas permis de comparer l'administration d'INSUMAN IMPLANTABLE à l'insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée, y compris dans l'étude MIP 310 qui est séquentielle ;
- le modèle des pompes à insuline implantables utilisées était différent de celui actuellement disponible en France dans l'étude MIP 310 et la part des patients implantés avec le modèle actuel (Medtronic MiniMed 2007D) dans l'étude HUBIN_L_05335 est inconnue.

En termes d'évènements indésirables, dans l'étude MIP 310, il n'a pas été démontré de non-infériorité de la voie intrapéritonéale par rapport à la voie sous-cutanée en termes d'incidence de survenue d'hypoglycémies sévères. Dans cette étude, les hypoglycémies étaient globalement plus fréquentes dans le groupe intrapéritonéal que dans le groupe sous-cutané, mais aucune hypoglycémie n'a été rapportée en lien avec INSUMAN IMPLANTABLE. Toutefois, compte tenu du schéma de cette étude séquentielle, ce résultat est à interpréter avec prudence.

Dans l'étude HUBIN_L_05335, une hypoglycémie sévère est survenue chez 14,3 % des patients dans le groupe INSUMAN IMPLANTABLE. Le pourcentage de patients avec au moins un évènement indésirable lié à INSUMAN IMPLANTABLE était de 14,3 % ; les plus fréquents ont été des hyperglycémies, pertes de conscience hypoglycémiques, ainsi que des occlusions de pompe. Le système d'administration a également fait l'objet d'évènements indésirables dans l'étude MIP 310 avec 15 composants du système de pompes Medtronic Minimed 2007C (cathéter et pompe) explantés ou remplacés pour un nombre important de patients (29 % des patients du groupe intrapéritonéal), en lien avec des complications infectieuses ou mécaniques.

08.4 Programme d'études

La phase non comparative de suivi d'INSUMAN IMPLANTABLE dans l'étude HUBIN_L_05335 est en cours. Dans cette étude, 458 patients ont été inclus, la phase de recrutement étant achevée. Le rapport complet de cette étude intégrant les phases non comparatives sera fourni à l'EMA en octobre 2015.

Un registre (HUBIN C06380) des patients diabétiques de type 1 implantés et traités par INSUMAN IMPLANTABLE, faisant partie du plan de gestion de risque, sera mis en place dès la commercialisation d'INSUMAN IMPLANTABLE pour une durée de 10 ans. Ce registre caractérisera les risques identifiés ou non à la prise d'INSUMAN IMPLANTABLE, dont les risques en cas de grossesse et d'allaitement, en population pédiatrique et les risques à long terme liés à l'exposition au phénol en région intrapéritonéale.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le diabète de type 1 est traité par insulinothérapie. Les alternatives thérapeutiques à l'insulinothérapie sont l'allogreffe d'îlots de Langerhans et la transplantation pancréatique.

L'insulinothérapie par voie sous-cutanée est le traitement de première intention dans le diabète de type 1⁸.

L'insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (multi-injections quotidiennes ou pompe externe) est recommandée en l'absence d'atteinte de l'équilibre glycémique avec un schéma de traitement conventionnel (deux injections quotidiennes).

L'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal est un traitement de dernière intention chez les patients adultes diabétiques de type 1 qui, malgré une éducation et un suivi médical renforcé, sont en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (pompe externe ou multi-injections quotidiennes) et présentent des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués^{9,10}.

Dans l'étude clinique fournie, la différence en termes de survenues d'hypoglycémies sévères entre l'insulinothérapie intrapéritonéale et l'insulinothérapie intensive sous-cutanée n'a pu être démontrée. Les différences en ce terme, retrouvées dans la littérature, proviennent d'études de faible niveau de preuve¹¹.

L'utilisation de ce dispositif suppose du patient une bonne connaissance du fonctionnement du système de pompe via une formation, et un suivi rigoureux de sa glycémie, la pompe n'étant pas reliée à un lecteur de glycémie. Une autosurveillance glycémique au moins quatre fois par jour est recommandée afin de détecter un éventuel dysfonctionnement de la pompe, de surveiller la glycémie et de déterminer les doses d'insuline requises.

⁸ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl1:S14-80.

⁹ Renard E, Schaepelynck-Bélicar P; EVADIAC Group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. Diabetes Metab. 2007;33:158-66.

¹⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN, Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

¹¹ Spaan N, Teplova A, Stam G and al. Systematic review : continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. Acta Diabetologica. 2014;doi10.1007

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui engage le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- La spécialité INSUMAN IMPLANTABLE entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité administrée par cathéter intra-péritonéal est modéré compte tenu des données disponibles.
- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans l'indication de l'AMM.
- Il s'agit d'un traitement de dernière intention.

► Intérêt de santé publique :

Le diabète de type 1 représente un poids de santé publique modéré. Toutefois le poids correspondant à la sous-population relevant d'une insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

Améliorer la prise en charge du diabète de type 1 afin de réduire la fréquence et la gravité des complications de cette maladie constitue un besoin de santé publique. INSUMAN IMPLANTABLE, administré par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal, répond partiellement à ce besoin, compte tenu des données disponibles.

Ces données sont insuffisantes pour estimer l'impact d'INSUMAN IMPLANTABLE, sur la réduction de la morbi-mortalité chez les patients diabétiques relevant d'un tel traitement. En tout état de cause, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la réduction de la morbi-mortalité liée au diabète de type 1.

Par ailleurs, il est attendu un impact faible sur l'organisation du système de soins de par l'implantation et le suivi de la pompe (procédures de remplissage et de rinçage).

En conséquence, l'impact d'INSUMAN IMPLANTABLE sur la santé publique est faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INSUMAN IMPLANTABLE est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu, d'une part, de l'inclusion dans les études cliniques d'une population différente de la population de l'indication, ne permettant pas d'apprécier l'effet de la spécialité chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée, et, d'autre part, des explantations de tout ou partie du système d'administration pour complications infectieuses ou mécaniques liées à ce type de traitement, la Commission considère que la spécialité INSUMAN IMPLANTABLE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (multi-injections quotidiennes ou pompe externe) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères, fréquents ou non expliqués.

010.3 Population cible

Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients diabétiques de type 1 en échec d'une insulinothérapie intensive par voie sous-cutanée (pompe externe ou multi-injections quotidiennes) et présentant des épisodes hyperglycémiques et/ou hypoglycémiques sévères.

Selon l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires), le nombre de patients diabétiques de type 1 traités par an par une pompe à insuline portable était estimé à 23 491 en 2012 (IC95% [4800 ; 42200]).

Selon le groupe EVADIAC, 14 centres hospitaliers universitaires proposent ce traitement. Actuellement en France, environ 350 patients sont implantés. Selon les experts, 50 patients supplémentaires par an pourraient bénéficier d'une pompe implantable. La population cible d'INSUMAN IMPLANTABLE serait de l'ordre de 400 patients¹².

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

¹² Avis CNEDIMTS du 18 avril 2007. Medtronic MiniMed 2007D.