



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 mars 2015

LEVEMIR PENFILL 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 365 118-1)

LEVEMIR FLEXPEN 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 34009 365 119-8)

LEVEMIR INNOLET 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 365 120-6)

Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

DCI	insuline détémir
Code ATC (2014)	A10AE05 (insuline et analogue d'action lente)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (centralisée) : 1 ^{er} juin 2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2014 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AE Insulines et analogues d'action lente A10AE05 Insuline détémir

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 14 juillet 2010.

Lors de l'inscription en date du 30 mars 2005, la Commission de la Transparence avait attribué à LEVEMIR un SMR important et une ASMR de niveau III, partagée avec LANTUS versus NPH. Dans le cadre de l'extension d'indication dans le traitement du diabète de l'enfant âgé de 2 à 5 ans, en date du 20 juin 2012 la Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport à l'insuline NPH dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 5 ans.

Dans son dernier avis de renouvellement en date du 18 décembre 2013, la Commission a considéré que le SMR de LEVEMIR restait important dans l'indication de l'AMM et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes ou adolescents et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« LEVEMIR est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

03.2 Posologie

« La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline détémir, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. 1 unité d'insuline détémir correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine.

LEVEMIR peut être utilisé seul comme une insuline basale ou en association à un bolus d'insuline. LEVEMIR peut également être utilisé en association à des antidiabétiques oraux ou en ajout d'un traitement par liraglutide.

En association avec les antidiabétiques oraux ou en ajout du liraglutide, il est recommandé d'utiliser LEVEMIR une fois par jour, initialement à la dose de 10 unités ou 0,1-0,2 unités/kg. La dose de LEVEMIR doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

LEVEMIR peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de LEVEMIR de façon individuelle chez les patients âgés.

Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de LEVEMIR de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique

L'efficacité et la tolérance de LEVEMIR ont été démontrées lors d'études d'une durée allant jusqu'à 12 mois chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans.

Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de LEVEMIR de façon individuelle chez les enfants et les adolescents.

LEVEMIR n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité.

- ✓ Une étude clinique sur 52 semaines a comparé l'ajout d'insuline détémir chez des patients insuffisamment contrôlés sous liraglutide + metformine¹.

Cette étude comportait 2 phases successives : dans une 1^{ère} phase de 12 semaines, les patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO) ont tous été traités par l'association metformine + liraglutide (0,6 puis 1,2 puis 1,8 mg/par jour). Au terme de ces 12 semaines, les patients insuffisamment contrôlés (HbA1c > 7 %) ont été randomisés en deux groupes : metformine + liraglutide 1,8 mg + insuline détémir ou metformine + liraglutide 1,8 mg, pendant 26 semaines. Une phase d'extension de 26 semaines supplémentaires était prévue.

L'étude a été réalisée entre mars 2009 et avril 2010, dans 9 pays, dans 202 centres dont 19 en France.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer l'efficacité sur le contrôle glycémique (variation d'HbA1c) de liraglutide (1,8 mg/jour) + insuline détémir (1 injection par jour), en association à la metformine par rapport à un traitement par liraglutide (1,8 mg/jour) en association à la metformine chez des patients diabétiques de type 2 ayant une HbA1c ≥ 7,0% après une période de 12 semaines de traitement par liraglutide.

Critères d'inclusion :

- Patients diabétiques de type 2, naïfs d'insuline, traités depuis au moins 3 mois par la metformine en monothérapie à une dose stable de ≥ 1500 mg/j soit par une bithérapie metformine (≥ 1500 mg/j) + sulfamide (dose ≤ à la moitié de la dose maximale approuvée) ;
- HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 10% pour les sujets en monothérapie sous metformine,
- HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 8,5% pour des sujets en bithérapie metformine + sulfamide,

¹ DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. Diabetes Care 2012;35: 1446-54.

- Age ≥ 18 ans et ≤ 80 ans.

Le critère principal était la variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement.

Résultats

Un total de 988 patients a été inclus et a participé à la 1^{ère} phase de 12 semaines de traitement par metformine + liraglutide. Un total de 821 patients a complété les 12 semaines de traitement dont 60,7% (n=498) avec un contrôle glycémique adéquat (HbA1c<7%) à la fin des 12 semaines ont continué l'étude dans le bras non randomisé. Une proportion de 39,3% (n=323) n'ont pas atteint l'objectif glycémique (HbA1c >7%) et ont été randomisés.

Le taux de patients sortis d'étude était plus élevé dans le groupe randomisé liraglutide + metformine (21,1% versus 11,1% dans le groupe metformine + liraglutide + LEVEMIR).

Dans tous les groupes, la diminution la plus importante de la valeur d'HbA1c a été observée durant la phase de 12 semaines de prétraitement par metformine + liraglutide.

Dans les groupes randomisés, après 26 semaines de traitement, le taux d'HbA1c moyen était de 7,12% (variation de -0,51 depuis la randomisation) dans le groupe liraglutide + LEVEMIR et de 7,53% (-0,04% depuis la randomisation) pour le groupe liraglutide.

Le traitement par liraglutide + LEVEMIR a été significativement supérieur au traitement par liraglutide en terme d'évolution de l'HbA1c entre la randomisation (semaine 0) et la fin de l'étude à 26 semaines (différence moyenne entre les 2 groupes = -0,52% ; IC 95% [-0,68 ; -0,36] p<0.0001).

A 26 semaines, le pourcentage de patients ayant atteint une HbA1c < 7% (soit le taux de patients répondeurs - critère secondaire) était de 43,1% dans le groupe liraglutide + LEVEMIR et 16,8% dans le groupe liraglutide (Différence entre les deux groupes OR= 3,75, IC 95% [2,19 ; 6,45], p<0,0001).

Durant la période d'extension de l'étude², l'intensification avec LEVEMIR entraînait une diminution supplémentaire de -0,51% de la randomisation à la semaine 52 (LOCF) alors qu'une augmentation de 0,01% était observée pour le groupe liraglutide 1,8 mg.

La différence en terme d'évolution de l'HbA1c (-0,50%) entre les 2 groupes de traitement (liraglutide 1,8mg + LEVEMIR) et (liraglutide 1,8 mg) a été maintenue (p<0,0001).

La modification du poids la plus importante s'observait pendant la 1^{ère} phase de 12 semaines pour tous les groupes de traitement (3,5 à 4,3 kg). Cette perte de poids était maintenue durant l'intensification avec LEVEMIR.

- ✓ L'étude HypoAna³ ouverte, randomisée, contrôlée, en cross-over a mis en évidence un taux réduit cliniquement significatif d'hypoglycémies sévères avec l'insuline détémir et asparte en comparaison aux insulines humaines chez les patients diabétiques de type 1 avec des hypoglycémies sévères récurrentes.
- ✓ Le laboratoire a cité les résultats d'une analyse rétrospective des données d'un registre finlandais évaluant l'incidence et le risque de coma hypoglycémique associé à une sélection d'insuline basale (dont l'insuline détémir) dans le traitement du diabète⁴.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

² Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, D'Alessio D, Seufert J, Thomsen AB et al. [One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target.](#) J Diabetes Complications 2013;27:492-500.

³ Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 553-61.

⁴ Haukka J, Hoti F, Erästö P et al. Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study, Pharmacoepidemiology Drug Saf 2013;22:1326-35.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2011 au 31 octobre 2014).

► Tolérance spécifique : carcinogénicité

L'EMA a publié le 31 mai 2013⁵, un avis du CHMP faisant suite à la revue de nouvelles données sur le risque de cancer avec l'insuline glargine. Le CHMP a conclu que ces données ne montraient pas d'augmentation du risque de cancer.

Dans son avis du 18 décembre 2013, la Commission mentionnait « Aucun lien causal entre la survenue de cancer (du sein notamment) et les analogues lents de l'insuline (insuline glargine et insuline détémir notamment) n'a été mis clairement en évidence. Mais des données à plus long terme sont nécessaires pour exclure définitivement ce doute. »

Sur la base des données individuelles en possession de Novo Nordisk, celui-ci a procédé à une méta-analyse qui n'a pas mis en évidence de signal d'un accroissement du risque de cancer.

Depuis la commercialisation de l'insuline LEVEMIR en 2005, aucun signal de cancer survenant plus fréquemment n'a été détecté lors de la surveillance de pharmacovigilance.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

Pour information, une demande d'extension d'utilisation de LEVEMIR à partir de l'âge de un an est en cours d'évaluation à l'EMA (décision prévue pour mars 2015).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014) :

- LEVEMIR FLEXPEN a fait l'objet de 202 259 prescriptions (dont 34% en association avec une insuline humaine et analogues d'action rapide, 30% un biguanide, 27% une sulfonurée),
- LEVEMIR PENFILL a fait l'objet de 180 216 prescriptions (dont 39% en association avec une insuline humaine et analogues d'action rapide, 36% un biguanide, 19% une sulfonurée),
- LEVEMIR INNOLET a fait l'objet de 12 306 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont été prises en compte^{6,7,8,9,10,11}.

⁵ Avis EMA/329790/2013: « Outcome of review of new safety data on insulin glargine » du 31 mai 2013.

⁶ HAS – ANSM. Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.

⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et Al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et Al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2009;52(1):17-30.

⁹ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 décembre 2013, la place de LEVEMIR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 décembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le diabète, de type 1 et de type 2, est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▮ Les spécialités LEVEMIR entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LEVEMIR reste important dans l'indication de leur AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▮ **Autre demande**

La Commission réévaluera les spécialités LEVEMIR en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues lents de l'insuline notamment en termes de tolérance carcinogène.

¹⁰ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. November 2009.

¹¹ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Type 2 diabetes: newer agents - Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. May 2009.