

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****2 avril 2014**

*Le projet d'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 décembre 2013  
a fait l'objet d'une audition le 2 avril 2014*

**TRESIBA 100 U/ml, solution injectable en stylo pré rempli****B/5 stylos pré remplis de 3 ml (CIP : 34 009 268 531-5 0)****TRESIBA 100 U/ml, solution injectable en cartouche****B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34 009 268 533-8 9)**

Laboratoire NOVO NORDISK

DCI	insuline degludec
Code ATC (2013)	Non encore attribué
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement du diabète de l'adulte. »</b>

<b>SMR</b>	Le service médical rendu par TRESIBA est important dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2 de l'adulte.
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du contrôle glycémique obtenu avec TRESIBA (insuline degludec) comparable à celui observé avec l'insuline glargine (LANTUS) dans le diabète de type 1 et de type 2 et l'insuline détémir (LEVEMIR) dans le diabète de type 1,</li> <li>- de la pertinence clinique difficilement appréciable d'un éventuel avantage en termes de réduction de la survenue d'hypoglycémies notamment nocturnes au vu des différences très faibles observées par rapport aux autres analogues lents et ce, malgré une évaluation méthodologique rigoureuse,</li> <li>- de la non-démonstration d'un impact en termes de morbi-mortalité notamment cardio-vasculaire,</li> <li>- de l'absence de donnée robuste permettant de recommander préférentiellement un analogue lent de l'insuline,</li> </ul> <p>la Commission considère que TRESIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR) des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><u>Dans le diabète de type 1</u>, TRESIBA peut être utilisé comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide) au même titre que les autres analogues à longue durée d'action.</p> <p><u>Dans le diabète de type 2</u>, TRESIBA, comme les autres analogues à longue durée d'action, peut être utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux)</li> <li>- lors de la mise en place d'un schéma insulinique intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide).</li> </ul>
<b>Recommandations</b>	-

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date (procédure centralisée) : 21 janvier 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	2013 <i>non encore attribué</i>

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription pour une nouvelle insuline basale, un analogue de l'insuline d'action lente, dans le traitement du diabète de l'adulte.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Traitement du diabète de l'adulte. »

## 04 POSOLOGIE

---

« Tresiba est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités (U). Une (1) unité (U) d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine ou à 1 unité d'insuline détémir.

Chez les patients ayant un diabète de type 2, Tresiba peut être administré seul, en association avec des antidiabétiques oraux ou en association avec une insuline en bolus (voir rubrique 5.1).

Chez les patients ayant un diabète de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas.

La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun.

Comme pour toutes les insulines, un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

[...]

Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par palier de 1 unité.

La fenêtre d'indication de la dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et **aucune** conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient.

#### Flexibilité de l'heure d'administration de la dose

Lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline (voir rubrique 5.1). Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté.

Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour.

#### Initiation

##### *Patients ayant un diabète de type 2*

La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements individuels de la posologie.

##### *Patients ayant un diabète de type 1*

Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements individuels de la posologie.

#### En remplacement d'autres insulines

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

##### *Patients ayant un diabète de type 2*

Chez les patients ayant un diabète de type 2, et précédemment traités par insuline basale, basal-bolus, pré-mélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose pour dose sur la base de la dose antérieure d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements individuels de la posologie.

##### *Patients ayant un diabète de type 1*

Chez la plupart des patients ayant un diabète de type 1, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose pour dose sur la base de la dose antérieure d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements individuels de la posologie. Chez les patients ayant un diabète de type 1, précédemment traités par une insuline basale administrée deux fois par jour ou chez qui l'HbA<sub>1c</sub> < 8,0% au moment du changement de traitement, la dose de Tresiba sera déterminée individuellement. Une réduction de la dose doit être envisagée, suivie par un ajustement individuel de la posologie en fonction de la réponse glycémique.

#### Populations particulières

##### Sujets âgés (≥ 65 ans)

Tresiba peut être utilisé chez les sujets âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

##### Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques

Tresiba peut être utilisé chez les sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tresiba chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Tresiba doit être administré par voie sous-cutanée uniquement.

Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Tresiba ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Tresiba ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie.

Tresiba est présenté dans un stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli de 100 unités/ml permet d'injecter de 1 à 80 unités par palier de 1 unité. »

## **05** BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3,4</sup>

---

### **05.1. Stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 1**

Les patients adultes ayant un diabète de type 1 doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. La répartition de l'apport alimentaire en énergie et en glucides doit correspondre au profil d'action des insulines et à l'activité physique.

Les objectifs du traitement sont : le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées) et la prévention du développement staturo-pondéral et pubertaire chez l'enfant, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles ; le choix dépend des objectifs glycémiques de chaque patient, de ses préférences et de son mode de vie :

- traitement à 2 injections/j : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir).
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : injections d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir), et d'une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit (cf. avec les experts).
- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j matin et soir) ou un analogue à longue durée d'action (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j).
- traitement par pompe portable SC (perfusion continue avec débit de base fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit et bolus au moment des repas). L'administration par pompe nécessite l'utilisation d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide).

---

<sup>1</sup> NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

<sup>2</sup> SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

<sup>3</sup> ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). 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.

<sup>4</sup> Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique de la HAS. Janvier 2013

Les schémas d'administration de type basal-bolus ou par pompe sont ceux qui reproduisent le mieux la physiologie normale. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une autosurveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

En cas de mauvais contrôle métabolique, un changement de schéma insulinique est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique : régime alimentaire, activité physique, observance.

#### Place des analogues à longue durée d'action dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 1 :

*Les analogues à longue durée d'action, insuline glargine (LANTUS) et détémir (LEVEMIR) sont utilisés comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide).*

## 05.2. Stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2

Objectif du traitement : réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Objectif glycémique : selon les recommandations de la HAS (2013), il doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7%.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif  $\leq 6,5\%$  est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge  $> 75$  ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée ( $< 5$  ans) ; longue durée d'évolution du diabète ( $> 10$  ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

#### Stratégie médicamenteuse :

**Selon les recommandations récentes de la HAS, dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandée est la suivante :**

- monothérapie par metformine
- puis, bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c.
- puis, trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou par inhibiteurs de la DPP-4 si l'écart à l'objectif est  $< 1\%$  d'HbA1c.
- puis, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'insuline est introduite en association à metformine + sulfamide hypoglycémiant. Alternative possible à l'insuline : analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

L'insulinothérapie est aussi envisageable dans les situations particulières suivantes :

#### Au stade de la trithérapie

L'insuline peut être associée à metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est  $> 1$  % d'HbA1c avec la bithérapie.

Alternative : association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

#### Au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ou à la metformine

L'insuline peut être associée à la metformine (ou au sulfamide hypoglycémiant) si l'écart à l'objectif est  $> 1$  % d'HbA1c sous monothérapie, et en cas d'échec de la bithérapie orale.

Alternative : association metformine (sulfamides hypoglycémiant) + analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

#### Au stade de la monothérapie

L'insulinothérapie n'est pas recommandée en dehors de situations particulières (grossesse). De plus, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteur des alphaglycosidases ou inhibiteur de la DPP-4 et si metformine et sulfamide hypoglycémiant sont non tolérés ou contre-indiqués.

#### Place de l'insulinothérapie

Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que :

- le choix du patient : le patient accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?
- les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre ;
- l'autonomie du patient : peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un(e) infirmier(ère) est-il obligatoire ?
- les profils glycémiques : y a-t-il une hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies post-prandiales ?
- le mode de vie du patient : le type d'alimentation (horaires des repas et teneur glucidique) et l'activité physique sont-ils réguliers ou erratiques ?

De ce fait le choix d'un traitement insulinaire repose sur une expertise des soignants à transmettre au patient ou à la personne qui prendra en charge ce traitement. Le recours à un endocrinologue sera envisagé pour instaurer ou optimiser le schéma insulinaire en cas de difficulté à atteindre les objectifs glycémiques fixés.

Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter :

- de préférence par une insuline d'action intermédiaire (NPH) au coucher ;
- ou par un analogue à longue durée d'action, si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :

- schéma basal-bolus : insuline d'action lente ou analogue à longue durée d'action et insuline ou analogue rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée ;
- schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

En cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/l répétées et/ou une HbA1c  $> 10$  %, un schéma insulinaire intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

*Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.*

Dans ce cas, il s'agit des analogues lents de l'insuline humaine.

### 06.1. Médicaments

#### Dans le diabète de type 1 :

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'insuline degludec (TRESIBA) sont :

- les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus ou dans un schéma en 2 à 5 injections par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline glargine LANTUS insuline détémir LEVEMIR) en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide\*,
- les insulines administrées comme insuline basale par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapides).

#### Dans le diabète de type 2 :

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'insuline degludec sont :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie : les insulines utilisées comme insuline basale à raison d'une injection par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline glargine LANTUS insuline détémir LEVEMIR) ou 2 injections par jour (LEVEMIR), et en association à au moins un antidiabétique oral ;
- lors de la mise en place d'un schéma insulinaire intensifié :
  - les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (insuline intermédiaire NPH ou insuline glargine LANTUS insuline détémir LEVEMIR) en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide\*,
  - les insulines mélangées (ou pré-mix) administrées en 1 à 3 injections par jour.

\*Insulines intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR

DCI	CPT* identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	INSUMAN BASAL (Sanofi- Aventis France)	12 septembre 2007 (RI)**	Important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	INSULATARD (Novo Nordisk)	18 juillet 2012 (RI)**	Important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	UMULINE NPH (Lilly France)	20 février 2013 (RI)**	Important	Sans objet	Oui
Insuline glargine Analogue recombinant	Oui	LANTUS (Sanofi-Aventis France)	25 mai 2011 (réévaluation) RI** en cours d'évaluation	Important	V par rapport aux autres insulines	Oui
Insuline détémir Analogue recombinant	Oui	LEVEMIR (Novo Nordisk)	18 décembre 2013 (RI)**	Important	ASMR V (inexistante)	Oui

\*CPT = classe pharmaco-thérapeutique

\*\*renouvellement d'inscription

## 06.2. Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents. Les plus pertinents sont les autres insulines utilisées comme insuline basale : insuline NPH, insuline glargine et l'insuline détémir.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

---

TRESIBA a obtenu une AMM dans les pays suivants : Japon (le 28 septembre 2012), Mexique (le 18 décembre 2012), Norvège (le 12 février 2013).

A l'heure actuelle, TRESIBA est pris en charge au Japon.

L'évaluation de la prise en charge par le système d'assurance maladie au Royaume Uni est en cours.

Aux USA, l'AMM est en cours d'évaluation par la FDA qui n'a pas homologué TRESIBA compte tenu des craintes sur l'augmentation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande :

- **3 études de phase III dans le traitement du diabète de type 1 :**

- 2 études de méthodologie similaire : l'étude 3583, comparant l'insuline degludec à l'insuline glargine pendant 52 semaines; l'étude 3585, comparant l'insuline degludec à l'insuline détémir pendant 26 semaines chez des patients insulino-traités. Les insulines étaient administrées selon un schéma basal/bolus en association à l'insuline asparte. Ces 2 études ont fait l'objet de suivi à 104 semaines pour l'étude 3583 et à 52 semaines pour l'étude 3585 dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance.
- 1 étude (3770) comparant 2 schémas d'administrations de l'insuline degludec (horaires fixes et horaires flexibles) à l'insuline glargine. Cette étude ne sera pas décrite car d'une part son objectif n'est pas d'apprécier le bénéfice clinique et d'autre part elle compare des schémas d'administration validés par les RCP des insulines degludec et glargine<sup>5</sup>.

- **5 études de phase III dans le traitement du diabète de type 2 :**

- 2 études dont la méthodologie est comparable : l'étude 3579, d'une durée de 52 semaines, versus insuline glargine en association à des antidiabétiques oraux (ADO) ; l'étude 3582, d'une durée de 26 semaines, versus insuline glargine en association ou non à des ADO et à l'insuline asparte. Ces 2 études ont fait l'objet d'extension à 104 semaines pour l'étude 3579 et à 78 semaines pour l'étude 3582.
- 1 étude (3580), d'une durée de 26 semaines, versus sitagliptine, non retenue car à ce stade de la prise en charge des patients diabétiques de type 2, la sitagliptine n'est pas un comparateur cliniquement pertinent. En effet, les gliptines doivent être arrêtées lors de la mise sous insulinothérapie selon les dernières recommandations de la HAS.
- 1 étude (3668) comparant 2 schémas d'administrations de l'insuline degludec (horaires fixes et horaires flexibles) à l'insuline glargine, non décrite pour les mêmes raisons que l'étude 3770 dans le diabète de type 1.
- 1 étude (3846) comparant deux algorithmes de titration de Tresiba, non retenue car ne permet pas d'apprécier le bénéfice clinique apporté aux patients.

- **2 méta-analyses<sup>6</sup> :**

- une méta-analyse a évalué la survenue d'épisodes hypoglycémiques sous insuline degludec par rapport à l'insuline glargine
- une autre avait pour objectif d'évaluer le profil cardiovasculaire de l'insuline degludec en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport aux autres comparateurs utilisés dans les essais du plan de développement clinique de phase III.

---

<sup>5</sup> En effet, l'insuline glargine selon son RCP doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour, donc à horaire fixe. Pour TRESIBA, le RCP recommande une préférence d'administration au même moment chaque jour. Lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, TRESIBA permet une flexibilité de l'heure d'administration. Les intervalles d'administration de Tresiba dans les bras flexibles de ces études correspondent à des conditions de flexibilité poussées à l'extrême qui ne reflètent pas l'utilisation recommandée en pratique clinique.

<sup>6</sup> Prévues dans le plan de développement clinique de Tresiba.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etudes dans le diabète de type 1 : études 3583<sup>7</sup> et 3585 (en cours de publication)

	Etude 3583	Etude 3585
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline degludec comparées à celles d'une insuline basale, l'insuline glargine (étude 3583) ou détémir (étude 3585), en titration forcée, selon un schéma basal bolus en association à l'insuline asparte chez des patients diabétiques de type 1	
<b>Méthode</b>	Etude de phase III randomisée 3 :1 dans l'étude 3583, 2 :1 dans l'étude 3585, ouverte, de non infériorité versus insuline glargine ou détémir, en association à l'insuline asparte	
<b>Durée de l'étude</b>	52 semaines	26 semaines
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients diabétiques de type 1, âge <math>\geq</math> 18 ans, traités par insuline selon un régime basal-bolus depuis au moins 12 mois</li> <li>- HbA1c <math>\leq</math> 10,0%</li> <li>- IMC <math>\leq</math> 35,0 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pathologie cardiovasculaire dans les 6 mois précédents l'étude, définie comme infarctus du myocarde ; insuffisance cardiaque (NYHA) classe III ou IV ; angor instable ; pontage coronarien ; angioplastie</li> <li>- hypertension artérielle sévère, non contrôlée, traitée ou pas (PAS <math>\geq</math> 180 mmHg et/ou PAD <math>\geq</math> 100 mmHg)</li> <li>- fonction hépatique détériorée (ALAT <math>\geq</math> 2,5 fois la valeur supérieure de la normale)</li> <li>- altération de la fonction rénale (créatinémie <math>\geq</math> 180 <math>\mu</math>mol/L)</li> <li>- hypoglycémie majeure récente (plus d'un épisode hypoglycémique sévère au cours des 12 derniers mois) ; coma hypoglycémique ou acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois</li> <li>- rétinopathie proliférative ou maculopathie nécessitant un traitement aigu</li> <li>- traitement par tout autre antidiabétique autre que l'insuline dans 3 les mois précédents l'étude.</li> </ul>	
<b>Groupes de traitement</b>	Insuline degludec + insuline asparte versus insuline glargine + insuline asparte	Insuline degludec + insuline asparte versus insuline détémir + insuline asparte
<b>Déroulement de l'étude</b>	Dans les 2 études, au cours des 26 premières semaines de traitement une titration forcée stricte (suivi hebdomadaire par l'investigateur, cf algorithme de titration en annexe) était appliquée, afin d'atteindre les objectifs glycémiques. Alors que la période de traitement de l'étude 3585 s'arrêtait à cette 26 <sup>ème</sup> semaine, dans l'étude 3583, de la 26 <sup>ème</sup> semaine à la 52 <sup>ème</sup> semaine, un suivi moins intensif était mené (suivi toutes les 2 semaines par l'investigateur).	
<b>Critère principal de jugement</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 52 semaines de traitement pour l'étude 3583 et 26 semaines pour l'étude 3585 par rapport à la valeur initiale	
<b>Critères secondaires de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés</li> <li>- Taux d'épisodes hypoglycémiques confirmés (épisodes hypoglycémiques mineurs et sévères aussi bien diurnes que nocturnes)</li> <li>- Variation de la glycémie à jeun à la fin de l'étude.</li> </ul>	
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Le calcul du nombre de sujets à inclure a été réalisé selon les hypothèses suivantes : un écart-type de 1,1% (basé sur les expériences des études de phase III chez les patients diabétique de type 1 et traités à l'insuline) ; un risque	

<sup>7</sup> Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AMO, Pei H, Bode B. Insulin degludec versus insulin glargine in basal bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 52 week, phase 3, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target trial. Lancet 2012;379 :1489 – 1497

	<p>alpha-unilatéral de 2,5% ; une différence moyenne de 0% entre les 2 traitements ; une puissance de 95% ; un seuil de non-infériorité de 0,4%. Le nombre de patients à inclure était de 468 patients dans le groupe degludec et 156 patients dans le groupe glargine pour l'étude 3583 ; 284 patients dans le groupe degludec et 142 patients dans le groupe détémir pour l'étude 3585.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'insuline degludec devait être considérée comme non-inférieure à l'insuline glargine ou l'insuline détémir si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements (degludec - glargine et degludec - détémir) était inférieure à 0,4%. Si la non infériorité était établie, une analyse de supériorité était prévue sur ce critère (supériorité établie si borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% inférieure à 0).</p> <p>En cas de non-infériorité démontrée pour le critère principal, les critères secondaires ont été testés selon une procédure séquentielle hiérarchique (afin de se prémunir du risque d'inflation du risque alpha), dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés</u>: la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif (insuline degludec/insuline détémir ou glargine) était strictement inférieur à 1.</li> <li>2. <u>Episodes hypoglycémiques confirmés</u>: la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif (insuline degludec/insuline détémir ou glargine) était strictement inférieur à 1.</li> <li>3. <u>Variation de la glycémie à jeun à la fin de l'étude</u>: la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements (insuline degludec – insuline détémir ou glargine) était strictement inférieur à 0.</li> </ol> <p>Dès lors qu'aucune différence n'était démontrée pour un des critères secondaires, aucune conclusion ne pouvait être tirée des résultats sur les critères secondaires de rang inférieur dans la séquence hiérarchique prédéfinie.</p>

### **Résultats de l'étude 3583 :**

Au total, 629 patients ont été randomisés : 472 patients dans le groupe insuline degludec et 157 dans le groupe insuline glargine<sup>8</sup>.

### **Caractéristiques des patients à l'inclusion (tableau 1)**

	<b>TRESIBA insuline degludec N=472</b>	<b>LANTUS insuline glargine N=157</b>
Age moyen (Années) (DS)	42,8 (13,7)	43,7 (13,3)
Ancienneté du diabète (Années) (DS)	19,1 (12,2)	18,2 (11,4)
HbA1c moyen (%) (DS)	7,7 (0,9)	7,7 (1,0)
Glycémie à jeun moyenne (mmol/L) (DS)	9,1 (4,0)	9,7 (4,4)
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) (DS)	26,3 (3,7)	26,4 (4,2)
Poids moyen (kg) (DS)	78,9 (14,3)	78,3 (16,2)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement : les patients avaient un âge moyen de 43 ans, une ancienneté du diabète de 18,9 ans, un taux d'HbA1c de 7,7% et un IMC de 26,3 kg/m<sup>2</sup>.

Le traitement antidiabétique en cours le plus fréquemment observé (chez 70,4% des patients randomisés) était le traitement par insuline basale 1 fois/jour + insuline rapide 3 fois/jour. Dans les deux groupes de traitement, le schéma d'insulinothérapie basal-bolus concernait 99% des patients randomisés.

### **Critère principal de jugement :**

<sup>8</sup> La plupart des patients (626 patients soit 99,5%) ont été exposés aux produits de l'étude : seuls 3 patients du groupe glargine ont été randomisés mais non exposés.

Tableau 2 : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines (Population PP)

Groupe de traitement	N	Moyenne finale du taux d'HbA1c (ET)	Modification moyenne (ET) à la semaine 52 par rapport au taux initial
degludec + asparte	448	7,32 (0,05)	-0,37 (0,05)
glargine + asparte	147	7,33 (0,07)	-0,36 (0,07)
Différence estimée degludec versus glargine			Différence des moyennes (IC à 95%) : <b>-0,01 [-0,14 ; 0,12]</b>

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre insuline degludec et insuline glargine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de -0,01% IC95% [-0,14 ; 0,12]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée.

La supériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine n'est pas établie. Ces résultats sont retrouvés dans la population ITT.

A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été maximale sous degludec et sous glargine jusqu'à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent.

Variation de l'HbA1c à la fin de l'étude:

*Etude 3644 (extension de l'étude 3583) :*

Après 104 semaines de traitement, l'HbA1c était de 7,4 ± 1,0% dans le groupe degludec et 7,5 ± 1,1% dans le groupe insuline glargine.

Critères secondaires de jugement :

- épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés :

Le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes était comparable dans les deux groupes de traitement jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au delà, le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes était plus faible dans le groupe degludec.

A la fin du traitement, il a été rapporté une différence en faveur de l'insuline degludec (413,66 épisodes pour 100 patients-années N=472) par rapport à l'insuline glargine (548,20 épisodes pour 100 patients-années N=154), RR insuline degludec/glargine = 0,75, IC95% [0,59 ; 0,96], p=0,011).

- épisodes hypoglycémiques confirmés (diurnes + nocturnes) :

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

La procédure d'analyse des critères secondaires a donc été arrêtée<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Pour information, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de survenue d'épisodes hypoglycémiques sévères.

## Résultats de l'étude 3585 :

Au total, 455 patients ont été randomisés : 302 patients dans le groupe insuline degludec et 153 dans le groupe insuline détémir<sup>10</sup>.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion (tableau 3)

	<b>TRESIBA insuline degludec N=302</b>	<b>LEVEMIR insuline détémir N=157</b>
Age moyen (ans) (DS)	41,1 (14,9)	41,7 (14,4)
Adultes (18-65 ans)	277 (91,7)	141 (92,2)
>65 ans	25 (8,3)	12 (7,8)
Ancienneté du diabète (Années) (DS)	13,7 (10,6)	14,4 (9,7)
HbA1c moyen (%) (DS)	8,0 (1,0)	8,0 (0,9)
Glycémie à jeun moyenne (mmol/L) (DS)	9,9 (4,0)	9,5 (4,0)
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) (DS)	24,0 (3,5)	23,7 (3,4)
Poids moyen (kg) (DS)	66,5 (14,9)	66,7 (13,4)

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement : les patients avaient un âge moyen de 41,3 ans, un IMC de 23,9 kg/m<sup>2</sup>, une valeur d'HbA1c moyenne de 8,0% et une ancienneté du diabète de type 1 de 13,9 ans. La valeur moyenne de la glycémie à jeun était de 9,8 mmol/L. Dans les deux groupes de traitement, le schéma d'insulinothérapie basal-bolus concernait plus de 99% des patients randomisés.

### Critère principal de jugement :

Tableau 4 : variation du taux d'HbA1c à 26 semaines (Population PP)

Groupe de traitement	N	Moyenne finale du taux d'HbA1c (ET)	Modification moyenne (ET) à la semaine 26 par rapport au taux initial
degludec + aspartate	291	7,29 (0,06)	-0,71 (0,06)
détémir + aspartate	144	7,37 (0,07)	-0,62 (0,07)
Différence estimée degludec <i>versus</i> détémir			Différence des moyennes (IC à 95%) : <b>-0,08 [-0,23 ; 0,06]</b>

Après 26 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre insuline degludec et insuline détémir en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de -0,08% IC95% [-0,23 ; 0,06]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline détémir a été démontrée.

La supériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline détémir n'est pas établie. Ces résultats sont retrouvés dans la population ITT.

### Variation de l'HbA1c à la fin de l'étude:

#### Etude 3725 (extension de l'étude 3585) :

Dans les deux groupes de traitement, l'HbA1c moyenne a diminué pendant les 26 premières semaines. Au-delà, l'HbA1c a légèrement augmenté jusqu'à la 39<sup>ème</sup> semaine (12<sup>ème</sup> semaine de la

<sup>10</sup> La plupart des patients (453 soit 99,3%) ont été exposés aux produits de l'étude : seuls trois patients ont été randomisés mais non exposés aux produits de l'étude (2 patients dans le groupe degludec, 1 patient dans le groupe détémir).

période d'extension), puis est restée stable jusqu'à la fin de l'étude. Après 52 semaines de traitement, l'HbA1c était de  $7,5 \pm 1,1\%$  dans le groupe degludec et  $7,5 \pm 0,9\%$  dans le groupe insuline détémir.

Critères secondaires de jugement :

- épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés :

Les épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés ont été rapportés chez 58,5% des patients sous degludec et 58,6% des patients sous détémir. Le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes était comparable dans les deux groupes de traitement jusqu'à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement.

A la fin du traitement, il a été rapporté une différence en faveur de l'insuline degludec (390,72 épisodes pour 100 patients-années N=301) par rapport à l'insuline détémir (591,59 épisodes pour 100 patients-années N=152), RR insuline degludec/détémir = 0,66, IC95% [0,49 ; 0,88],  $p < 0,05$ .

- épisodes hypoglycémiques confirmés (diurnes + nocturnes) :

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement. La procédure d'analyse des critères secondaires a donc été arrêtée<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> Pour information, il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement en termes de survenue d'épisodes hypoglycémiques sévères.

## 8.1.2 Etudes dans le diabète de type 2 : études 3579<sup>12</sup> et 3582<sup>13</sup>

	Etude 3579	Etude 3582
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline degludec comparées à celles de l'insuline glargine chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et déjà traités par ADO (antidiabétiques oraux)	
<b>Méthode</b>	en association à des ADO	en association à des ADO + insuline asparte selon un schéma basal/bolus
<b>Durée de l'étude</b>	52 semaines	
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de plus de 18 ans, diabétiques de type 2 depuis plus de 6 mois, traités par ADO (metformine en monothérapie ou en association à un sulfamide ou une gliptine à doses stables depuis au moins 3 mois) et naïfs de tout traitement par insuline uniquement dans l'étude 3579</li> <li>- 7,0% ≤ HbA1c ≤ 10,0%</li> <li>- IMC ≤ 40,0 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pathologie cardiovasculaire dans les 6 mois précédents l'étude, définie comme infarctus du myocarde ; insuffisance cardiaque (NYHA) classe III ou IV ; angor instable ; pontage coronarien ; angioplastie</li> <li>- hypertension artérielle sévère, non contrôlée, traitée ou pas (PAS ≥ 180 mmHg et/ou PAD ≥ 100 mmHg)</li> <li>- fonction hépatique détériorée (ALAT ≥ 2,5 fois la valeur supérieure de la normale)</li> <li>- altération de la fonction rénale (créatinémie ≥ 180 µmol/L)</li> <li>- hypoglycémie majeure récente (plus d'un épisode hypoglycémique sévère au cours des 12 derniers mois) ; coma hypoglycémique ou acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois</li> <li>- rétinopathie proliférative ou maculopathie nécessitant un traitement aigu</li> <li>- traitement par agoniste du GLP1 (exénatide ou liraglutide) et/ou par gliptazone (uniquement rosiglitazone pour l'étude 3582) dans les 3 mois précédant l'essai</li> </ul>	
<b>Groupes de traitement</b>	Degludec + metformine ± gliptine versus glargine + metformine ± gliptine	Degludec + asparte (1 injection à chaque repas) ± metformine ± pioglitazone versus glargine + asparte ± metformine ± pioglitazone
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>Lors de la randomisation, les ADO étaient interrompus, à l'exception de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour l'étude 3579 : la metformine et les gliptines. Pendant toute la durée de l'étude, aucun autre antidiabétique ne pouvait être utilisé.</li> <li>- Pour l'étude 3582 : la metformine et la pioglitazone si l'association était possible, en fonction de la réglementation de chaque pays participant. Durant l'étude, les doses de metformine et de pioglitazone ne devaient pas être modifiées, excepté pour des raisons de tolérance. Pendant toute la durée de l'étude, aucun autre antidiabétique ne pouvait être utilisé.</li> </ul> <p>La dose d'insuline basale (insuline degludec ou insuline glargine) était ajustée par l'investigateur selon l'algorithme de titration détaillé en annexe.</p>	
<b>Critère principal de jugement</b>	Variation moyenne du taux d'HbA1c à 52 semaines par rapport à la valeur initiale	

<sup>12</sup> Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; on behalf of the NN1250-3579 Once Long Trial: Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes in a 1-year, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2012; 35:2464-2471

<sup>13</sup> Garber A, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AMO, Hollander P; on behalf of the NN1250-3582. Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in basal-bolus therapy with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes: a 52-week, phase 3, randomised, parallel-group, multinational, treat-to-target trial. *Lancet* 2012; 379: 1498 – 1507.

<b>Critères secondaires de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux d'épisodes hypoglycémiques confirmés (diurnes et nocturnes)</li> <li>- Variation de la glycémie à jeun</li> <li>- Taux de patients répondeurs (HbA1c &lt; 7,0%) sans épisode hypoglycémique confirmé (sévère ou mineurs) au cours des 12 dernières semaines de traitement.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Le calcul du nombre de sujets à inclure a été réalisé selon les hypothèses suivantes : un écart-type de 1,3% ; un risque alpha-unilatéral de 2,5% ; une différence moyenne de 0% entre les 2 traitements ; une puissance de 95% ; un seuil de non-infériorité de 0,4%.</p> <p>Le nombre de patients à inclure était de 984 patients au total, soit 738 patients pour l'insuline degludec et 246 patients pour l'insuline glargine.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>L'insuline degludec devait être considérée comme non-inférieure à l'insuline glargine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence sur le critère variation du taux d'HbA1c entre les deux traitements (degludec - glargine) était inférieure à 0,4%.</p> <p>Si la non infériorité était établie, une analyse de supériorité était prévue sur ce critère (supériorité établie si borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% inférieure à 0).</p> <p>En cas de non-infériorité démontrée pour le critère principal, les critères secondaires ont été testés selon une procédure séquentielle hiérarchique (afin de se prémunir du risque d'inflation du risque alpha), dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>épisodes hypoglycémiques confirmés</u> : la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif degludec/glargine était strictement inférieur à 1.</li> <li>2. <u>Variation de la glycémie à jeun à la fin de l'étude</u> : la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux traitements (degludec – insuline glargine) était strictement inférieur à 0.</li> <li>3. <u>Taux de patients répondeurs sans épisode hypoglycémique confirmé au cours des 12 dernières semaines de traitement</u> : la supériorité était confirmée si l'intervalle de confiance à 95% de l'Odds-ratio degludec/ glargine était strictement supérieur à 1.</li> </ol> <p>Dès lors qu'aucune différence n'était démontrée pour un des critères secondaires, aucune conclusion ne pouvait être tirée des résultats sur les critères secondaires de rang inférieur dans la séquence hiérarchique prédéfinie.</p>

## Résultats de l'étude 3579 :

Au total, 1 030 patients ont été randomisés : 773 patients dans le groupe insuline degludec et 257 dans le groupe insuline glargine.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion (tableau 5)

	<b>TRESIBA insuline degludec N=773</b>	<b>LANTUS insuline glargine N=257</b>
Age moyen (ans) (DS)	59,3 (9,7)	58,7 (9,9)
Ancienneté du diabète (Années) (DS)	9,4 (6,3)	8,6 (5,7)
HbA1c moyen (%) (DS)	8,2 (0,8)	8,2 (0,8)
Glycémie à jeun moyenne (mmol/L) (DS)	9,6 (2,6)	9,7 (2,6)
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) (DS)	30,9 (4,8)	31,6 (4,4)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement : les patients avaient un âge moyen de 59,1 ans, un IMC de 31,1 kg/m<sup>2</sup>, une ancienneté du diabète de 9,2 ans. Environ 28% des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Les valeurs d'HbA1c et de glycémie à jeun étaient comparables à l'inclusion avec un taux d'HbA1c de 8,2% et une glycémie à jeun de 9,7 mmol/L.

La monothérapie par metformine concernait 27,3% des patients inclus dans le groupe degludec et 34,2% des patients inclus dans le groupe glargine. 70,9% des patients recevaient 2 ADO avant l'inclusion dans l'étude<sup>14</sup>.

### Critère principal de jugement :

Tableau 6 : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines (Population PP)

Groupe de traitement	N	Moyenne finale du taux d'HbA1c (ET)	Modification moyenne (ET) à la semaine 52 par rapport au taux initial
Degludec + ADO	665	7,04 (0,04)	-1,14 (0,04)
Glargine + ADO	221	6,91 (0,06)	-1,27 (0,06)
Différence estimée degludec <i>versus</i> glargine			Différence des moyennes (IC à 95%) : <b>0,13 [-0,01 ; 0,26]</b>

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre insuline degludec et insuline glargine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,13% IC95% [-0,01 ; 0,26]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée.

La supériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine n'est pas établie.

Ces résultats sont retrouvés dans la population ITT. A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été plus importante sous insuline glargine que sous insuline degludec.

A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été maximale sous degludec et sous glargine jusqu'à la 40<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c sont restés stables.

<sup>14</sup> Seuls la metformine et les gliptines étaient maintenus pendant l'étude. Aucun autre ADO ou antidiabétique injectable ne pouvait être utilisé pendant toute la durée de l'étude.

Variation de l'HbA1c à la fin de l'étude :

Etude 3643 (extension de l'étude 3579) :

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes de traitement.

Critères secondaires de jugement :

- épisodes hypoglycémiques confirmés :

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

La procédure d'analyse des critères secondaires a donc été arrêtée<sup>15</sup>.

**Résultats de l'étude 3582 :**

Au total, 1 006 patients ont été randomisés : 755 patients dans le groupe insuline degludec et 251 dans le groupe insuline glargine<sup>16</sup>.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (tableau 7)

	<b>TRESIBA insuline degludec N=755</b>	<b>LANTUS insuline glargine N=251</b>
Age moyen (ans) (DS)	59,2 (9,1)	58,1 (10,0)
Ancienneté du diabète (Années) (DS)	13,6 (7,4)	13,4 (6,9)
HbA1c moyen (%) (DS)	8,3 (0,8)	8,4 (0,9)
Glycémie à jeun moyenne (mmol/L) (DS)	9,2 (3,0)	9,2 (3,2)
IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) (DS)	32,3 (4,7)	31,9 (4,5)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement : les patients avaient un âge moyen de 58,9 ans, un IMC de 32,2 kg/m<sup>2</sup>, une ancienneté du diabète de 13,5 ans. A l'inclusion, les patients avaient en moyenne un taux d'HbA1c de 8,3±0,8% et une glycémie à jeun de 9,2 ± 3,1 mmol/L.

Avant inclusion dans l'étude, le schéma basal/bolus ± ADO était le plus fréquent (49% des patients), suivi par les schémas utilisant des insulines Premix ± ADO (24,4% des patients) puis l'insuline basale ± ADO (21,2%)<sup>17</sup>.

Parmi les insulines basales utilisées avant la randomisation, la plus fréquente était l'insuline glargine (42,7%) suivie de l'insuline détémir (16,1%). Pour les insulines prandiales, la plus fréquente était l'insuline aspartate (28,8%) suivie de l'insuline lispro (12,2%).

Concernant les ADO, avant la randomisation, les plus fréquemment prescrits étaient la metformine (58,2% des patients du groupe degludec, 60,9% des patients du groupe glargine), et les sulfamides hypoglycémifiants (15,7% des patients sous degludec et 14,1% des patients sous glargine)<sup>18</sup>.

<sup>15</sup> Pour information, une analyse post hoc ne pouvant être retenue par la Commission a été réalisée sur le critère épisodes hypoglycémiques sévères.

<sup>16</sup> Seuls 2 patients du groupe degludec ont été randomisés mais non exposés au produit.

<sup>17</sup> La randomisation ayant été stratifiée selon les différents schémas d'insulinothérapie, les différents schémas étaient représentés de manière équivalente dans les deux groupes de traitement.

<sup>18</sup> L'utilisation des autres ADO (inhibiteurs des alphasglucosidases, glinides, glitazones, gliptines) était faible, de l'ordre de 0.4 à 4.8% de la totalité des patients inclus dans l'étude.

Critère principal de jugement :

Tableau 8 : variation du taux d'HbA1c à 52 semaines (Population PP)

Groupe de traitement	N	Moyenne finale du taux d'HbA1c (ET)	Modification moyenne (ET) à la semaine 52 par rapport au taux initial
Degludec + asparte ± ADO	694	7,11 (0,06)	-1,18 (0,06)
Glargine + asparte ± ADO	233	7,06 (0,08)	-1,22 (0,08)
Différence estimée degludec <i>versus</i> glargine			Différence des moyennes (IC à 95%) : <b>0,05 [-0,08 ; 0,18]</b>

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la différence entre insuline degludec et insuline glargine en termes de réduction du taux d'HbA1c a été de 0,05% IC95% [-0,08 ; 0,18]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence étant inférieure au seuil fixé (0,4%), la non infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée.

La supériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline détémir n'est pas établie.

Ces résultats sont retrouvés dans la population ITT. A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été légèrement plus importante sous insuline glargine que sous insuline degludec.

A noter que la réduction du taux d'HbA1c a été maximale sous degludec et sous glargine jusqu'à la 26<sup>ème</sup> semaine de traitement. Au-delà, les taux d'HbA1c augmentent.

Variation de l'HbA1c à la fin de l'étude :

*Etude 3667 (extension de l'étude 3582) :*

Le taux d'HbA1c est resté stable pendant la phase d'extension. Après 78 semaines de traitement, l'HbA1c était de 7,3 ± 1,1% dans le groupe degludec et 7,2 ± 1,0% dans le groupe insuline glargine.

Critères secondaires de jugement :

- épisodes hypoglycémiques confirmés (diurnes et nocturnes):

Le pourcentage de patients avec hypoglycémies confirmées a été de 80,9% dans le groupe degludec et 82,1% dans le groupe glargine. Ainsi, à la fin du traitement, il a été rapporté une différence en faveur de l'insuline degludec (728,90 épisodes pour 100 patients-années) par rapport à l'insuline glargine (886,07 épisodes pour 100 patients-années) ; RR = 0,82 IC95% [0,69 ; 0,99]).

- Variation de la glycémie à jeun après 52 semaines de traitement :

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

La procédure d'analyse des critères secondaires a donc été arrêtée.

## 08.2. Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues de l'ensemble des études chez les diabétiques de type 1 et de type 2

Des événements indésirables ont été observés chez 3 018/4 275 patients (70,6%) du groupe insuline degludec et 1 530/2 269 patients (67,4%) des groupes comparateurs. Ces événements ont été graves chez 7,9% des patients du groupe degludec et 6,5% des patients des groupes comparateurs. Ils ont été considérés comme liés au traitement chez 646 patients sous degludec (15,1%) et 305 sous comparateurs (13,4%).

Ces événements ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2,3% des patients sous degludec et 1,3% des patients sous comparateurs.

En termes d'événements, les principaux étaient rhinopharyngites (15% des patients sous insuline degludec, 12,3% des patients sous comparateurs), les maux de tête en raison d'hypoglycémie (9,5% des patients sous insuline degludec, 7,5% des patients sous comparateurs), les infections des voies respiratoires supérieures (8,7% des patients sous insuline degludec, 7,7% des patients sous comparateurs), des affections gastro-intestinales principalement diarrhée (chez 5,7% des patients sous insuline degludec, 6,7% des patients sous comparateurs).

Chez les patients diabétiques de type 1, des événements indésirables ont été observés chez 77,3% des patients sous insuline degludec (852/1 102) et 76,2% des patients sous comparateurs (356/467). Ces événements ont été liés au traitement pour 21,2% des patients du groupe degludec et 17,1% des patients des groupes comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 24 patients sous degludec et 4 sous comparateurs.

Chez les patients diabétiques de type 2, des événements indésirables ont été observés chez 68,3% des patients sous insuline degludec (2 166/3 173) et 65,1% des patients sous comparateurs (1 174/1 802). Ces événements ont été liés au traitement pour 13,0% des patients du groupe degludec et 12,5% des patients des groupes comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 74 patients sous degludec et 26 sous comparateurs.

Les événements indésirables graves ont concerné tous patients confondus (diabétiques de type 1 et 2) 7,9% des patients sous degludec (337/4 275) et 6,5% des patients sous comparateurs (147/2 269). L'évènement indésirable grave le plus fréquent était l'hypoglycémie dans les 2 groupes.

#### Evénements indésirables d'intérêt particulier :

##### Néoplasies :

Les néoplasies ont été analysées sur la base de l'ensemble des études réalisées pour Tresiba et pour Ryzodeg (*mélange insuline asparte/insuline degludec, non concerné par la présente demande*). Les cas de néoplasies identifiés ont été revus et classés, en aveugle, par un comité indépendant (45 malignes, 128 bénignes, 25 inclassables).

Le nombre de néoplasies malignes rapporté dans le groupe Tresiba/Ryzodeg était faible et similaire à celui observé dans les groupes comparateurs (0.9 évènements/100 patient-années versus 0.8 évènements/100 patients-années, respectivement).

Les néoplasies malignes les plus fréquemment rapportées ont été :

- les néoplasies cutanées (n=13), principalement carcinomes basocellulaires ou carcinomes épidermoïdes dont 11 sous insuline degludec. La majorité des évènements (n=9) ont été diagnostiqués dans les 3 mois suivant le début de l'étude. Dans 5 cas du groupe Tresiba/Ryzodeg, la lésion cutanée était présente avant l'initiation du traitement et/ou le patient avait des antécédents de cancer cutané.
- Les néoplasies gastro-intestinales (n=11), dont 8 sous degludec ; 7 étaient des cancers du côlon chez des patients diabétiques de type 2 majoritairement obèses. Un cas a été diagnostiqué peu après l'initiation du traitement. Les autres cas ont été diagnostiqués dans les 6-7 mois suivant l'initiation du traitement.
- des cancers du sein (n=5), des néoplasies thyroïdiennes (n=4) et de la vessie (n=3).

Les néoplasies cutanées, gastro-intestinales et des seins étaient plus fréquentes dans le groupe Tresiba/Ryzodeg. Les néoplasies thyroïdiennes et de la vessie étaient plus fréquentes dans les groupes comparateurs.

#### Rétinopathies :

Les taux de rétinopathies étaient comparables entre les 2 groupes (5.1 événements pour 100 patients-années dans le groupe degludec et 5.6 événements pour 100 patients-années dans le groupe comparateur). Chez les patients diabétiques de type 1, le taux d'événements dans le groupe degludec était plus important que dans le groupe comparateur (6.2 versus 4.4 événements pour 100 patients-années) mais chez les patients diabétiques de type 2, le taux d'événements dans le groupe degludec était moins important que dans le groupe comparateur (4.7 versus 5.9 événements pour 100 patients-années). Il n'a pas été rapporté de différence entre les groupes en termes de délai de survenue de l'événement ou de la durée de l'événement. La majorité des cas sont survenus après 6 mois de traitement. L'événement n'était pas résolu chez 71% des sujets du groupe degludec et 80% de ceux du groupe comparateur après la fin des études.

#### Anticorps :

L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Le niveau moyen d'anticorps croisés était faible à l'inclusion dans l'ensemble des études. Globalement, les anticorps spécifiques de l'insuline degludec, de l'insuline glargine et de l'insuline asparte sont restés à des niveaux très bas et comparables pendant toute la durée des études.

#### Evolution du poids :

La prise de poids a été :

- dans la population globale, de 2,0 kg sous degludec (N=3 746) et 1,4 kg sous comparateurs (N=1 998) après 26 semaines de traitement et de 2,7 kg sous degludec (N=1 991) et comparateurs (N=662) après 52 semaines de traitement
- dans la population de diabétiques de type 1, de 1,5 kg sous degludec (N=985) et 1,3 kg sous comparateurs (N=429) après 26 semaines de traitement et de 1,8 kg sous degludec (N=472) et 1,6 kg sous comparateurs (N=154) après 52 semaines de traitement
- dans la population de diabétiques de type 2, de 2,1 kg sous degludec (N=2 761) et 1,5 kg sous comparateurs (N=1 569) après 26 semaines de traitement et de 3,0 kg sous degludec (N=1 519) et sous comparateurs (N=508) après 52 semaines de traitement.

## **8.2.2 Données issues des phases d'extension à long terme**

L'objectif principal de ces phases d'extension était d'évaluer la tolérance de l'insuline degludec à long terme.

#### Synthèse des résultats des études d'extension dans le diabète de type 1 :

*Etude 3644 (extension de l'étude 3583 de 52 semaines) :*

Au total, 629 patients ont été randomisés dans l'étude principale (3583) : 472 patients dans le groupe degludec et 157 dans le groupe insuline glargine. Un total de 469 patients ont été recrutés dans l'étude d'extension : 351 (74,4%) dans le groupe degludec et 118 (75,2%) dans le groupe insuline glargine. Le nombre de patients sortis d'étude de suivi était de 21 (dont 3 pour événements indésirables, 5 pour abandon) dans le groupe degludec et 5 patients (dont 2 pour événements indésirables), dans le groupe insuline glargine.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'hypoglycémies confirmées et d'hypoglycémies sévères.

Les épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés ont été rapportés chez 77,5% des patients du groupe degludec et 79,2% des patients du groupe insuline glargine. Le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés était comparable dans les deux groupes de traitement jusqu'à la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement. Il y a eu 381,42 événements/100 patients années dans le

groupe degludec (n=472) et 508,49 événements/100 patients années dans le groupe glargine (n=154), soit un RR=0,75 IC95% [0,59 ; 0,95].

*Etude 3725 (extension de l'étude 3585 de 26 semaines) :*

370 patients ont été recrutés dans l'étude d'extension : 248 (81,8%) dans le groupe degludec et 122 (79,7%) dans le groupe insuline détémir. Au total 13 patients (6 sous degludec, 7 sous détémir) sont sortis de l'étude dont 1 dans chaque groupe pour événement indésirable.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'hypoglycémies confirmées et d'hypoglycémies sévères.

Les épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés ont été rapportés chez 68,1% des patients du groupe degludec et 64,5% des patients du groupe insuline détémir. Le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés était comparable dans les deux groupes de traitement jusqu'à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement. Il y a eu 333,0 événements/100 patients années dans le groupe degludec (n=301) et 497,06 événements/100 patients années dans le groupe détémir (n=152), soit un RR=0,67 IC95% [0,51 ; 0,88].

### Synthèse des résultats des études d'extension dans le diabète de type 2 :

*Etude 3643 (extension de l'étude 3579 de 52 semaines) :*

Au total, 1030 patients ont été randomisés dans l'étude principale. Parmi ces patients, 725 ont été inclus dans l'étude d'extension : 551 patients dans le groupe degludec et 174 patients dans le groupe insuline glargine. Parmi ces patients, 659 ont terminés la phase d'extension avec 505 patients dans le groupe degludec et 154 patients dans le groupe insuline glargine. Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 12 patients sous degludec, 5 sous glargine.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes d'hypoglycémies confirmées.

Le pourcentage de patients avec des hypoglycémies nocturnes confirmées au cours des 104 semaines a été de 20,6% dans le groupe degludec et 23,7% dans le groupe insuline glargine. Le risque relatif degludec/glargine de survenue d'hypoglycémies nocturnes a été de 0,57 IC95% [0,40 ; 0,81].

Le pourcentage de patients ayant eu des hypoglycémies sévères a été faible dans les deux groupes au cours des 104 semaines : 0,8% dans le groupe degludec et 2,7% dans le groupe insuline glargine. Le risque relatif degludec/glargine a été de 0,305 IC95% [0,110 ; 0,849].

*Etude 3667 (extension de l'étude 3582 de 52 semaines) :*

Au total, 1006 patients ont été randomisés dans l'étude principale. Parmi ces patients, 757 ont été inclus dans l'étude d'extension : 566 patients dans le groupe degludec et 191 patients dans le groupe insuline glargine. Parmi ces patients, 722 ont terminés la phase d'extension avec 539 patients dans le groupe degludec et 183 patients dans le groupe insuline glargine. Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné uniquement 4 patients sous degludec.

Il n'a pas été rapporté de différence entre les 2 groupes en termes d'hypoglycémies confirmées, d'hypoglycémies nocturnes confirmées et d'hypoglycémies sévères.

### **8.2.3 Données issues du RCP**

« L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie.

L'hypoglycémie survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins en insuline. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

[...]

Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec TRESIBA.

Une lipodystrophie (notamment lipohypertrophie, lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions.

Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec TRESIBA. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. »

#### 8.2.4 Méta-analyse pré-spécifiée sur les événements hypoglycémiques<sup>19</sup>

Les études retenues pour cette méta-analyse étaient l'ensemble des études prévues au plan de développement ayant dans le groupe comparateur l'insuline glargine<sup>20</sup>.

L'objectif principal de cette méta-analyse était de comparer l'effet de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine sur la survenue d'hypoglycémies confirmées.

Le critère principal de jugement était le taux d'hypoglycémies confirmées.

Les critères secondaires étaient le taux d'hypoglycémies nocturnes confirmées, le taux d'hypoglycémies sévères, le taux d'épisode hypoglycémiques confirmés et le taux d'épisodes hypoglycémiques nocturnes confirmés chez les patients âgés de plus de 65 ans (ce sous-groupe n'a concerné que 20% des patients, ses résultats ne seront donc pas présentés).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un test hiérarchique afin d'éviter l'inflation du risque alpha du fait de la multiplicité des tests. Un biais de sélection des études ne peut être exclu. Aucun test d'hétérogénéité n'a été effectué, les résultats sont donc à interpréter avec précaution<sup>21</sup>.

Au total, 4 330 patients ont été inclus (2 899 dans le groupe degludec, 1 431 dans les groupes glargine). Il s'agissait de patients âgés de 55,1±12,2 ans parmi lesquels 3 426 patients (79,1%) avaient un âge ≤ 65 ans. L'IMC était en moyenne de 29,7±5,2 kg/m<sup>2</sup> et l'ancienneté du diabète de 12,6±9,0 ans avec un taux d'HbA1c de 8,2±0,9% et une glycémie à jeun de 9,3±3,1 mmol/L. Le pourcentage de patients avec un diabète de type 1 était de 22% (soit 952 patients).

Le risque relatif de survenue d'épisodes hypoglycémiques confirmés (critère principal de jugement) sous degludec par rapport à l'insuline glargine a été de 0,91 IC95% [0,83 ; 0,99]. Il y a eu 829,4 événements pour 100 patients-années dans le groupe degludec (n=2 886) et 914,1 événements dans le groupe glargine (n=1 421).

*Dans la sous-population de patients diabétiques de type 1, aucune différence n'a été observée.*

*Dans la sous-population de patients diabétiques de type 2, ce risque relatif est de 0,84 IC95%*

<sup>19</sup> Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 ;15:175-84.

<sup>20</sup> Les épisodes hypoglycémiques rapportés dans les phases d'extension des études n'ont pas été pris en compte car ces extensions d'étude étaient toujours en cours de réalisation au moment du gel de base.

<sup>21</sup> L'influence d'une hétérogénéité potentielle a été évaluée dans une analyse de sensibilité en évaluant l'interaction du traitement dans les études comme un effet aléatoire. Il existe des différences entre les populations incluses selon le type de diabète.

[0,76 ; 0,93]. Il y a eu 6 346 événements pour 100 patients-années sous degludec (n=637) et 5 719 sous glargine (n=316).

Concernant les critères secondaires :

- il y a eu 100,7 événements d'hypoglycémies nocturnes confirmés dans le groupe degludec (n=2 866) et 135,2 dans le groupe glargine (n=1 421), soit un RR degludec/glargine de 0,74 IC95% [0,65 ; 0,85]
- il n'a pas été rapporté de différence sur les épisodes hypoglycémiques sévères.

*Des analyses post-hoc ont été réalisées à la demande de la FDA, elles ne peuvent être prises en compte par la HAS.*

### 8.2.5 Méta-analyse sur les événements cardiovasculaires

La tolérance cardiovasculaire de l'insuline degludec a été évaluée sur la base d'une méta analyse prédéfinie des événements cardiovasculaires majeurs.

Cette méta-analyse était basée sur les données de 16 études des programmes de développement cliniques de Tresiba et de Ryzodeg. La population d'analyse comprenait 8 941 patients, 5 631 exposés au traitement par Tresiba ou Ryzodeg et 3 306 patients exposés au(x) comparateur(s).

Il n'a pas été observé de différence entre le groupe degludec et les groupe comparateur(s) en termes d'évènements cardiovasculaires (troubles cardiaques et vasculaires).

A la demande du CHMP, une nouvelle analyse a été réalisée sur la base des nouvelles données disponibles au 1<sup>er</sup> mai 2012. Cette nouvelle analyse a inclus 9 études supplémentaires : 6 études d'extension (5 pour Tresiba et 1 pour Ryzodeg), 1 étude de phase IIIa pour Ryzodeg chez les patients japonais et 2 nouvelles études de phase IIIb pour Tresiba. Ces nouvelles données incluaient 742 patients supplémentaires traités par degludec et 149 patients supplémentaires dans les groupes comparateurs.

L'objectif principal de la méta-analyse était de définir le profil cardiovasculaire de l'insuline degludec en termes d'évènements cardiovasculaires majeurs par rapport aux autres comparateurs utilisés dans les essais du plan de développement clinique de phase III.

Ces études ont évalué des populations différentes à des stades de la prise en charge différents. En l'absence de test d'hétérogénéité, les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence car aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Le critère principal d'évaluation était le délai de survenue (en nombre de jours) du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) défini par les syndromes coronaires aigus, incluant les angors instables, les infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, les infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST, les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'origine cardiovasculaire<sup>22</sup>.

Il était prévu de réaliser des analyses de sensibilité avec une stratification par type de diabète, de traitement, de sexe et en prenant l'âge comme co-variable.

#### Principaux résultats :

Au total, 8 959 patients ont été inclus (5 647 dans le groupe TRESIBA/RYZODEG, 3 312 dans les groupes comparateurs).

---

<sup>22</sup> Tous les événements cardiovasculaires d'intérêt ou les événements cardiovasculaires suspectés colligés au cours des essais cliniques ont été réévalués par un comité d'évaluation indépendant afin de valider leur inclusion dans la méta-analyse. Les définitions des événements ainsi que les procédures d'adjudication des événements ont été soumises en amont à la FDA.

Les patients étaient âgés de 54,3±12,7 ans parmi lesquels 7 152 patients (79.8%) avaient un âge ≤ 65 ans. L'IMC était en moyenne de 29,3±5,3 kg/m<sup>2</sup> et l'ancienneté du diabète de 12,3±8,8 ans avec une valeur d'HbA1c de 8,3±0,9% et une glycémie à jeun de 9,3±3,2mmol/L. Le nombre de patients avec un diabète de type 1 était de 2 125 patients soit 23,7%. Par ailleurs, 18,8% des patients avec un diabète de type 2 et 5,5% des patients avec un diabète de type 1 avaient un antécédent de pathologie cardiovasculaire (AVC ischémique, IDM, AVC hémorragique, autre cardiopathie ischémique).

Concernant l'incidence globale des événements cardiovasculaires majeurs, il a été rapporté 83 événements chez 80 patients parmi les 8 959 patients. 53 patients ont rapportés au moins un événement dans le groupe degludec soit 1,48 événements pour 100 patients-année. Dans le groupe comparateur, il a été rapporté 27 patients avec au moins un événement cardiovasculaire majeur soit 1,44 événements pour 100 patients-année.

50 patients diabétiques de type 2 sous insuline degludec et 26 sous comparateurs ont rapporté au moins un événement cardiovasculaire majeur. Quatre patients diabétiques de type 1 dont 3 sous degludec et diabétiques de type 1 ont rapporté au moins un événement.

Dans les deux groupes, la majorité des événements cardiovasculaires majeurs rapportés étaient des syndromes coronaires aigus.

L'incidence des événements pour 100 patients-année a été plus importante chez les patients avec un diabète de type 2 (1,96 dans le groupe degludec et 1,81 dans le groupe comparateur) que chez les patients avec un diabète de type 1 (0,29 dans le groupe degludec et 0,23 dans le groupe comparateur).

Il n'a pas été rapporté de différence entre les 2 groupes concernant le délai de survenue du premier événement cardiovasculaire majeur. L'analyse selon le type de diabète n'a pas montré de différence entre les 2 groupes de traitement. Les différentes analyses de sensibilité réalisées ont confirmé ces résultats.

Des analyses post-hoc ont été réalisées à la demande de la FDA. Ces analyses ne seront pas détaillées pour des raisons méthodologiques. Cependant, il est rappelé que la FDA n'a pas validé l'AMM de TRESIBA pour des doutes quant à la tolérance cardiovasculaire de l'insuline degludec.

## 09 RESUME & DISCUSSION

---

### 1/ Efficacité

#### Dans le diabète de type 1

L'efficacité de l'insuline degludec a été évaluée dans 2 études randomisées, ouvertes, de non-infériorité versus insuline glargine (étude 3583 ayant inclus 629 patients) et versus insuline détémir (étude 3585 ayant inclus 455 patients), administrées en titration forcée, selon un schéma d'intensification basal/bolus en association à l'insuline asparte.

Dans l'étude 3583, à l'inclusion, les patients étaient en surpoids, âgés en moyenne de 43 ans et avaient un taux d'HbA1c de 7,7%, soit un taux d'HbA1c faible pour justifier une insulinothérapie intensive. Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée, mais pas sa supériorité sur le critère principal de jugement variation du taux d'HbA1c.

Dans l'étude 3585, l'âge des patients était en moyenne de 41,3 ans et le taux d'HbA1c moyen de 8,0%. Après 26 semaines de traitement, dans la population per protocole, la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline détémir a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c, mais pas sa supériorité.

A 26 semaines, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante qu'à 52 semaines mais ces diminutions sont faibles, <1%, comprises entre 0,4% et 0,6%.

Ces études ont inclus un faible nombre de patients.

### Dans le diabète de type 2

L'efficacité de l'insuline degludec a été évaluée dans 2 études d'une durée de 52 semaines, randomisées, ouvertes, de non-infériorité, versus insuline glargine, en titration forcée, chez des patients insuffisamment contrôlés par ADO et naïfs de tout traitement par insuline.

Dans l'étude 3579 où l'insulinothérapie était instaurée, les patients inclus (1 030) étaient obèses, âgés en moyenne de 59,1 ans, avec un taux d'HbA1c de 8,2% et en majorité (70%) sous traitement par ADO associant la metformine ou non à une gliptine.

Dans l'étude 3582 ayant inclus 1 006 patients, âgés d'environ 59 ans, obèses, avec un taux d'HbA1c de 8,3%, l'insulinothérapie a été administrée en majorité selon un schéma basal/bolus associé ou non à des ADO (metformine + sulfamide).

Après 52 semaines de traitement, dans la population per protocole, la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine a été démontrée dans les 2 études en termes de variation du taux d'HbA1c. La supériorité de l'insuline degludec par rapport à glargine n'est pas établie.

La réduction du taux d'HbA1c a été plus importante sous glargine que sous degludec.

On ne dispose pas du taux de répondeurs donc de la réponse aux objectifs thérapeutiques.

La pertinence de la stratégie thérapeutique utilisée dans l'étude 3579 est discutable. D'une part la trithérapie metformine/gliptine/insuline utilisée dans cette étude n'a pas été citée dans les recommandations de bonne pratique actualisée par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2 ; d'autre part, les gliptines doivent être arrêtées lorsqu'une insulinothérapie est instaurée. Enfin, seulement 60% des patients étaient sous metformine qui est pourtant l'ADO de référence. Par ailleurs, dans cette étude, les patients étaient naïfs de tout traitement par insuline alors qu'habituellement un schéma d'intensification est mis en place si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints malgré une insulinothérapie préalable.

L'ensemble des études (chez les diabétiques de type 1 et de type 2) n'ont pas inclus les patients à risque cardiovasculaire et ceux ayant eu au préalables des hypoglycémies majeures alors que sous insulinothérapie intensive les hypoglycémies sont majorées.

### 2/ Tolérance

Dans l'ensemble des études réalisées chez les diabétiques de type 1 et de type 2, des événements indésirables ont été observés chez 3 018/4 275 patients (70,6%) du groupe insuline degludec et 1 530/2 269 patients (67,4%) des groupes comparateurs. Ils ont été considérés comme liés au traitement chez 646 patients sous degludec (15,1%) et 305 sous comparateurs (13,4%). Ces événements ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2,3% des patients sous degludec et 1,3% des patients sous comparateurs. Les principaux événements indésirables étaient rhinopharyngites, maux de tête liés à une hypoglycémie, infections des voies respiratoires supérieures, affections gastro-intestinales principalement diarrhée.

Dans les études de phase III à 26 et 52 semaines, les critères secondaires liés à l'évaluation de la survenue d'hypoglycémie ont été analysés rigoureusement (selon une procédure séquentielle hiérarchisée limitant une surestimation de l'effet). Leurs résultats peuvent donc être pris en compte.

Chez les diabétiques de type 1, une différence en termes d'épisodes hypoglycémiques nocturnes a été rapportée en faveur de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine à 52 et à 104 semaines (étude 3583 et sa phase d'extension) de traitement et par rapport à l'insuline détémir à 26 et 52 semaines (étude 3585 et son suivi).

En revanche, aucune différence n'a été observée sur la survenue d'hypoglycémies confirmées (mineures et sévères aussi bien diurnes que nocturnes) et d'hypoglycémies sévères dans chacune des études et leur phase d'extension.

Chez les patients diabétiques de type 2, dans l'étude 3579, il n'y a pas eu de différence sur les épisodes hypoglycémiques confirmés à 52 et 104 semaines entre insulines degludec et glargine. Dans l'étude 3582, une différence a été observée sur ce critère à 52 semaines en faveur de l'insuline degludec mais pas à 104 semaines.

A 104 semaines, dans l'étude d'instauration de l'insulinothérapie (3579), une différence a été observée en faveur de l'insuline degludec en termes d'hypoglycémies sévères et nocturnes. Dans l'étude d'intensification, il n'y a pas eu de différence.

Au total, à contrôle glycémique équivalent,

- les résultats à court terme, malgré leur bonne évaluation sur un plan méthodologique, ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'avantage d'une insuline par rapport à l'autre en termes de risque survenue d'hypoglycémies car les différences en valeur absolue entre les traitements sont très faibles
- les résultats à long terme sont à interpréter avec prudence compte tenu de la multiplicité des tests réalisés lors de l'analyse des différents épisodes hypoglycémiques.

Une méta-analyse prospective prévue dans le plan de développement clinique de l'insuline degludec, avait pour objectif de comparer l'insuline degludec à l'insuline glargine en termes de survenue d'hypoglycémies confirmées (critère principal de jugement). Ses résultats sont à interpréter avec précaution en raison des biais méthodologiques. Elle a analysé 4 330 patients âgés de 55 ans en moyenne, en surpoids, avec un taux d'HbA1c de 8,2% et en majorité avec un diabète de type 2. Une différence en faveur de l'insuline degludec a été observée par rapport à la glargine sur le critère principal de jugement dans la population globale de diabétiques. Ce même résultat est retrouvé uniquement dans la population de diabétiques de type 2. Concernant les critères secondaires (exploratoires), une différence a été observée sur les épisodes hypoglycémiques nocturnes. Il n'y a pas eu de différence sur les épisodes sévères.

Le niveau de preuve de la démonstration peu robuste ne permet pas de conclure sur une éventuelle pertinence clinique des réductions de risque observées.

Dans une méta-analyse relative à la tolérance cardiovasculaire en termes de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs de l'insuline degludec par rapport aux comparateurs utilisés dans l'ensemble des études, il n'a pas été rapporté de différence entre les groupes de traitement en termes de délai de survenue du 1<sup>er</sup> événement majeur (critère principal de jugement). Aucune conclusion ne peut être tirée de ce résultat qui doit être interprété avec prudence compte tenu des biais méthodologiques inhérents à cette méta-analyse et l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs sous insuline degludec montrée lors d'analyses post hoc réalisées par la FDA. De ce fait, la FDA elle a demandé la réalisation d'une étude évaluant spécifiquement la tolérance cardiovasculaire.

On ne dispose pas de données à long terme sur les complications micro-vasculaires et macro-vasculaires, ni de données sur la qualité de vie.

## 010 PROGRAMME D'ETUDES

---

Le plan de gestion des risques comporte principalement des mesures de suivi de :

- certains événements indésirables tels que : les hypoglycémies, les réactions allergiques, les erreurs médicamenteuses entre les insulines basales et bolus et entre les différentes concentrations de TRESIBA (100 U/ml et 200 U/ml<sup>23</sup>), la formation des anticorps neutralisants.
- certaines populations particulières : femmes enceintes ou allaitantes, enfants et adolescents < 18 ans, patients avec une insuffisance hépatique, patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère, patients âgés (>75 ans), patients recevant un inhibiteur des GLP-1.

Parmi les essais actuellement en cours, une étude évalue l'efficacité (en termes de variation du taux d'HbA1c) et la tolérance (hypoglycémies) de l'ajout de liraglutide ou d'insuline asparte à TRESIBA, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2 et traités par metformine.

---

<sup>23</sup> Pour information, la formulation à 200 U/mL n'est pas concernée par la présente demande d'inscription

## 011 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Dans le diabète de type 1, TRESIBA peut être utilisé comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide) au même titre que les autres analogues à longue durée d'action, l'insuline glargine (LANTUS) et l'insuline détémir (LEVEMIR).

Lors de la mise sous insuline dans le diabète de type 2, l'objectif glycémique doit tenir compte du bénéfice et des risques potentiels de l'intensification en particulier chez les patients âgés et/ou présentant des co-morbidités en particulier cardiovasculaires et rénales.

Les recommandations actuelles ne privilégient plus systématiquement les schémas insuliniques intensifiés.

TRESIBA, comme les autres analogues à longue durée d'action, peut être utilisé :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux). Selon la recommandation récente de la HAS, il est préconisé de débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher. La prescription d'un analogue lent de l'insuline, en alternative à l'insuline intermédiaire, est à discuter si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
- lors de la mise en place d'un schéma insuliniq ue intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide)<sup>24</sup>.

Lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, TRESIBA permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline (voir rubrique 5.1 du RCP).

## 012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 012.1. Service Médical Rendu

► Le diabète (de type 1 et de type 2) est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

TRESIBA entrerait dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

► Il s'agit d'un médicament à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. Cependant, les risques à long terme concernant notamment les événements indésirables d'ordre cardiovasculaire sont mal cernés.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

#### ► *Intérêt de santé publique :*

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète insulino-traité est important.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques représente un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, tant dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2, TRESIBA ne présente pas d'impact supplémentaire par rapport aux comparateurs sur l'équilibre glycémique. Par rapport à l'insuline glargine et l'insuline détémir, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRESIBA sur la survenue d'hypoglycémies, en particulier nocturnes.

---

<sup>24</sup> Dès lors que l'intensification du traitement est nécessaire pour atteindre l'objectif en termes d'HbA1c

TRESIBA ne présente pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, en particulier cardio-vasculaire. L'impact de TRESIBA qui pouvait être attendu sur la qualité de vie des patients traités ne peut être quantifié en l'absence de données. Il pouvait être attendu un impact faible sur l'organisation des soins par le biais de la diminution du nombre d'auto-mesures mais, en l'absence de données, cet impact ne peut être quantifié.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable du fait de l'exclusion des patients présentant des problèmes cardio-vasculaires dans les essais présentés.

Aussi, TRESIBA n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu de TRESIBA d'intérêt de santé publique dans le traitement du diabète chez l'adulte.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRESIBA est important dans le traitement du diabète de l'adulte.**

## 012.2. Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du contrôle glycémique obtenu avec TRESIBA (insuline degludec) comparable à celui observé avec l'insuline glargine (LANTUS) dans le diabète de type 1 et de type 2 et l'insuline détémir (LEVEMIR) dans le diabète de type 1,
- de la pertinence clinique difficilement appréciable d'un éventuel avantage en termes de réduction de la survenue d'hypoglycémies notamment nocturnes au vu des différences très faibles observées par rapport aux autres analogues lents et ce, malgré une évaluation méthodologique rigoureuse,
- de la non-démonstration d'un impact en termes de morbi-mortalité notamment cardio-vasculaire,
- de l'absence de donnée robuste permettant de recommander préférentiellement un analogue lent de l'insuline,

la Commission considère que TRESIBA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR) des patients adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

## 013 POPULATION CIBLE

Définition :

Les patients éligibles à une insulinothérapie sont :

- tous les patients diabétiques de type 1 (DT1) ;
- certains patients diabétiques de type 2 (DT2), principalement ceux en échec d'une trithérapie orale (metformine + sulfamide hypoglycémiant + autre ADO) et ceux en échec d'une bithérapie orale (metformine + sulfamide hypoglycémiant) avec un écart à l'objectif glycémique  $\geq 1\%$  d'HbA1c.

La population cible est constituée de la somme des patients diabétiques déjà traités par insuline (patients DT1 et patients DT2) et des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés et éligibles à l'insulinothérapie.

Les hypothèses retenues sont :

- 70% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés avec HbA1c  $\geq 8\%$  sont éligibles à l'insulinothérapie (analyse de sensibilité : borne basse 0% ; borne haute 95%) ;
- 10% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés, avec  $7\% \leq \text{HbA1c} < 8\%$  sont éligibles à l'insulinothérapie (analyse de sensibilité : borne basse 0% ; borne haute 25%)

Sur la base de données épidémiologiques récentes (population française<sup>25</sup>, pourcentage de patients diabétiques traités<sup>26</sup>, pourcentages de patients DT1 et DT2 traités<sup>26</sup>, pourcentages de patients DT2 traités par ADO seuls et équilibrés, traités par ADO seuls et non équilibrés, et déjà traités par insuline<sup>27</sup>), le nombre de patients diabétiques traités en France peut être estimé à 2 886 196, dont 141 424 patients DT1 traités par insuline et 2 741 700 patients DT2 traités.

Parmi les patients DT2, 1 724 202 sont traités par ADO seuls et équilibrés, 537 700 sont traités par ADO seuls, mais non équilibrés, et 479 798 sont déjà traités par insuline. Parmi les patients DT2 traités par ADO seuls et non équilibrés, 157 707 ayant un taux d'HbA1c  $\geq$  8% sont éligibles à l'insulinothérapie et 31 240 ayant un taux d'HbA1c  $\geq$  7% et  $<$  8% sont éligibles à l'insulinothérapie.

**Au total, la population cible de TRESIBA peut être estimée à environ 810 000 patients diabétiques (DT1 et DT2), soit la somme de 620 000 patients diabétiques déjà traités par insuline (dont 140 000 patients DT1 et 480 000 patients DT2) et de 190 000 patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés et éligibles à l'insulinothérapie, avec un intervalle de plausibilité compris entre 620 000 patients (borne basse) et 915 000 patients (borne haute).**

## 014 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « traitement du diabète de l'adulte » et à la posologie de l'AMM.**

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

<sup>25</sup> INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Population française en 2011 (France métropolitaine, au 1<sup>er</sup> janvier 2012).

<sup>26</sup> Assurance Maladie. Base de données EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie) 2011.

<sup>27</sup> Cegedim Strategic Data. Base de données LPD (Longitudinal Patient Databases) 2011.

## ANNEXE

### **Algorithme de titration de l'insuline basale (insuline degludec ou insuline glargine ou insuline détémir) commun à toutes les études**

Glycémie à jeun (moyenne des trois derniers jours)	Ajustement de la dose d'insuline basale (Tresiba ou insuline glargine)
< 3.1 mmol/L (56 mg/dL)	- 4 U (Pour une dose > 45 U, diminution de la dose de 10%)
< 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	- 2 U (Pour une dose > 45 U, diminution de la dose de 5%)
< 5 mmol/L (90 mg/dL)	Pas d'ajustement
< 7 mmol/L (126 mg/dL)	+ 2 U
< 8 mmol/L (144 mg/dL)	+ 4 U
< 9 mmol/L (162 mg/dL)	+ 6 U
≥ 9 mmol/L (162 mg/dL)	+ 8 U

### **Algorithme de titration de l'insuline asparte au cours de l'étude :**

L'insuline asparte devait être injectée juste avant les trois principaux repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et titrée en fonction des valeurs de glycémies préprandiales mesurées juste avant le déjeuner, juste avant le dîner et au coucher.

A la randomisation, le passage de l'insuline rapide antérieure à l'insuline asparte était réalisée dose pour dose.

Après 8 semaines, il était attendu que la dose d'insuline basale soit optimisée. A ce moment, l'investigateur pouvait alors considérer si la dose d'insuline rapide devait être optimisée selon l'algorithme suivant :

Glycémie préprandiale (moyenne des trois derniers jours)	Ajustement de la dose d'insuline rapide (insuline asparte)
< 5 mmol/L (90 mg/dL)	Pas d'ajustement
< 8 mmol/L (144 mg/dL)	+ 2 U
< 10 mmol/L (180 mg/dL)	+ 3 U
≥ 15 mmol/L (180 mg/dL)	+ 4 U

### **Instauration d'une seconde dose d'insuline détémir (étude 3585 uniquement) :**

En cas de contrôle glycémique inadéquat à la visite 10 (c'est-à-dire après 8 semaines de traitement et une optimisation de la dose), l'investigateur pouvait envisager l'ajout d'une deuxième dose d'insuline détémir uniquement si l'ensemble des trois critères suivant était rempli :

- Manque d'amélioration du contrôle glycémique (Pour les sujets avec une valeur d'HbA1c <8.0% à l'inclusion : une détérioration de l'HbA1c et pour les sujets avec une valeur d'HbA1c entre 8.0% et 10% à l'inclusion : une amélioration de l'HbA1c <0.5%) ;
- Glycémie préprandiale moyenne mesurée avant le dîner > 6.0 mmol/L (108 mg/dL) ;
- Aucune maladie traitable, entraînant des hyperglycémies, diagnostiquée.

La dose d'initiation pour la deuxième dose d'insuline détémir devait être de 4 U, administrée avant le petit-déjeuner. Si une dose le matin était initiée, il était important de suivre la glycémie à jeun et d'ajuster le soir en conséquence. L'augmentation de la dose d'insuline détémir le matin était réalisée selon la moyenne de glycémie préprandiale mesurée juste avant le dîner dans les 3 jours précédents en utilisant l'algorithme de titration suivant.

Glycémie préprandiale (pré-dîner)	Ajustement de la dose d'insuline détémir
< 5 mmol/L (90 mg/dL)	Pas d'ajustement
< 10 mmol/L (180 mg/dL)	+ 2 U
< 15 mmol/L (270 mg/dL)	+ 4 U
≥ 15 mmol/L (270 mg/dL)	+ 6 U

**Définition retenue pour les épisodes hypoglycémiques dans l'ensemble des études :**

- les épisodes mineurs étaient les épisodes symptomatiques avec une mesure de glycémie < 3.1 mmol/L (56 mg/dL) ne nécessitant pas l'assistance d'un tiers pour l'administration de carbohydrate, glucagon ou pour toute action de réanimation ou, tout épisode asymptomatique avec une mesure de glycémie < 3.1 mmol/L (56 mg/dL) ;
- les épisodes sévères correspondent aux épisodes symptomatiques nécessitant l'assistance d'un tiers en raison d'un trouble grave de la conscience ou du comportement, avec une glycémie < 3.1 mmol/L et un rétablissement rapide après administration de glucose ou de glucagon;
- les épisodes nocturnes étaient ceux survenant entre 0:00 et 5:59 du matin ;
- les épisodes hypoglycémiques confirmés étaient les épisodes mineurs et les épisodes sévères.