

Médicament émergent

INSULINE DETEMIR DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 59 JUILLET 2004

Dénomination générique

(commerciale) : Insuline detemir (Levemir^{MC})

Fabricant : Novo Nordisk

Indication : La prise en charge du diabète sucré de type 1 (insulinodépendant) et du diabète sucré de type 2 (non insulinodépendant)

État actuel : Santé Canada étudie actuellement la demande d'approbation de nouveau médicament présentée par Novo Nordisk concernant l'insuline detemir¹.

En octobre 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a adressé une lettre à Novo Nordisk indiquant que l'insuline detemir serait de nature à être approuvée². En outre, la Commission européenne a autorisé la commercialisation de l'insuline detemir en juin 2004³.

Description : L'insuline detemir est un analogue insulinique basal de longue durée d'action. La molécule comporte une chaîne latérale d'acides gras libres qui se lie à l'albumine humaine au point d'injection sous-cutanée pour assurer son effet prolongé.

Traitements existants : La prise en charge actuelle du diabète de type 1 fait intervenir divers produits insuliniques classés selon la durée de l'effet, notamment les insulines lispro et aspart d'action rapide, l'insuline ordinaire de courte durée d'action, les insulines NPH et Lente d'action intermédiaire et les insulines Ultralente et glargine à effet retard et prolongé.

La prise en charge du diabète de type 2 passe par la modification du style de vie et la prise d'hypoglycémifiants oraux. Pour atteindre les objectifs du traitement, il peut être nécessaire d'associer un hypoglycémifiant oral à un autre ou de combiner l'insuline et les hypoglycémifiants oraux. La monothérapie par l'insuline s'impose en général lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique, le mode de vie et la prise d'hypoglycémifiants oraux sont inefficaces ou contre-indiqués. D'autre part, elle peut être instaurée d'emblée en présence d'hyperglycémie marquée [(hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) > 9,0 %]⁴.

Coût : Étant donné que le produit n'est commercialisé nulle part encore, son coût est inconnu.

Données probantes : Trois études publiées sur l'insuline detemir ont été recensées. D'autres études sont disponibles sous forme de résumé seulement.

Dans le cadre d'un essai clinique multinational, ouvert, en groupes parallèles, comparatif, d'une durée de six mois, Vague et ses collaborateurs ont recruté 448 personnes atteintes de diabète de type 1⁵. Les participants ont été randomisés en vertu d'un ratio 2:1 dans les

Médicament émergent

INSULINE DETEMIR DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



groupes de l'insuline detemir et de l'insuline NPH avant le déjeuner et au coucher; les deux groupes sont également traités par de l'insuline aspart avant les repas. Durant deux semaines, les doses ont été adaptées aux besoins. Les cinq derniers mois de l'étude constituent la phase d'entretien. Au terme de l'étude, les chercheurs ne constatent pas de différences notables quant à la concentration d'HbA_{1c} entre les groupes de l'insuline detemir et de l'insuline NPH (respectivement 7,60 % et 7,64 %) [différence=0,04 (IC de 95 % : -0,218 à 0,128; p=0,61)]. La glycémie à jeun (GJ) est également du même ordre dans les deux groupes au sixième mois [différence=-0,76 (IC de 95 % : -1,65 à 0,14; p=0,09)] sous l'angle de la population évaluable. Les fluctuations de la glycémie (mesurée par le participant à l'aide d'un glucomètre) sont beaucoup moindres dans le groupe de l'insuline detemir que dans le groupe de l'insuline NPH (p<0,001). Dans le groupe de l'insuline detemir, les chercheurs notent une perte de poids moyenne de 0,6 kg, alors qu'ils constatent une hausse de poids moyenne de 0,6 kg dans le groupe de l'insuline NPH au terme de l'étude (p<0,001). En conclusion, l'insuline detemir s'accompagne d'une réduction de 22 % du risque relatif d'incidents hypoglycémiques quels qu'ils soient par personne par mois comparativement à l'insuline NPH, y compris l'hypoglycémie majeure, mineure, symptomatique ou nocturne. Aucune différence remarquable sur le plan des incidents majeurs n'a été rapportée.

Hermanssen et ses collègues ont mené une étude multicentrique, ouverte, randomisée et en chassé-croisé comptant 59 personnes souffrant de diabète de type 1⁶. Pendant la période de rodage de deux semaines, les patients sont traités en vertu d'un schéma basal-bolus par de l'insuline NPH une fois par jour, puis ils se prêtent à deux périodes de six semaines d'un schéma basal-bolus optimisé par de l'insuline detemir une fois par jour pour l'une et de l'insuline NPH une fois par jour pour l'autre. En vertu de la surface sous la courbe (SSC) calculée d'après les mesures de la glycémie pendant 24 heures le dernier jour de la période de traitement, il n'y a pas de différences notables entre les deux groupes (IC de 95 % : 0,9 à 1,21; p=0,59). De même, la GJ dans les quatre derniers jours du traitement est du même ordre dans les deux groupes. Toutefois, les fluctuations de la GJ sont moindres dans le groupe de l'insuline detemir que dans le groupe de l'insuline NPH. Quant au nombre de personnes aux prises avec un épisode hypoglycémique dans la période de six semaines de traitement, il n'y a pas d'écart notable entre les deux groupes.

Dans l'essai clinique ouvert de 16 semaines de Home et ses collaborateurs⁷ comptant 408 personnes atteintes de diabète de type 1, les participants sont randomisés en trois groupes : l'insuline detemir avant le déjeuner et au coucher, l'insuline detemir aux 12 heures et l'insuline NPH avant le déjeuner et au coucher. La concentration d'HbA_{1c} moyenne diminue de 0,82 % dans le groupe de l'insuline detemir avant le déjeuner et au coucher, de 0,85 % dans le groupe de l'insuline detemir aux 12 heures et de 0,65 % dans le groupe de l'insuline NPH. Les chercheurs ne constatent pas de différences

Médicament émergent

INSULINE DETEMIR DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



remarquables entre les trois groupes. Par contre, ils observent une diminution notable d'HbA_{1c} lorsqu'ils comparent les deux groupes de l'insuline detemir combinés au groupe de l'insuline NPH ($p=0,027$). Enfin, les auteurs rapportent un écart important entre la GJ mesurée en clinique et la GJ mesurée par le patient lui-même dans les trois groupes ($p<0,001$ et $p=0,005$).

Les autres études ne sont disponibles que sous forme de résumé dans des actes de conférence. La plupart, de structure randomisée, ouverte et en contrôle parallèle, comparent l'insuline detemir et l'insuline NPH dans le diabète de type 1⁸⁻¹². La majorité conclut à l'absence de différences remarquables entre les deux insulines sur les plans de l'HbA_{1c}⁸⁻¹², de la GJ^{8,9,11} ou des incidents hypoglycémiques dans l'ensemble^{8,10-12}. Deux des études mentionnent cependant une différence notable sur le plan de l'hypoglycémie nocturne^{10,11}, et beaucoup rapportent une diminution du poids corporel ou un gain moindre chez les personnes traitées par l'insuline detemir⁹⁻¹². Deux études indiquent une perte de poids dans le groupe de l'insuline detemir et un gain de poids dans le groupe de l'insuline NPH^{9,10}. De moindres fluctuations de la GJ mesurée par le patient sont signalées^{10,12}. Un autre essai clinique de quatre jours constate à une variabilité beaucoup moindre (évaluée par le taux de perfusion de glucose) comparativement à l'insuline NPH ou à l'insuline glargine¹³.

Une autre étude révèle que chez les participants souffrant de diabète de type 2, l'hémoglobine glycosylée est beaucoup moindre sous insuline detemir que sous insuline NPH, compte tenu de la variation individuelle et du poids du patient, mais que la GJ et l'hypoglycémie en général sont semblables¹⁴.

Effets indésirables :

Les effets indésirables de l'insuline detemir sont semblables à ceux de l'insuline NPH. La plupart des essais cliniques comparatifs démontrent que le risque d'hypoglycémie globale est le même s'agissant de l'insuline detemir et de l'insuline NPH^{6,8,10-12}. Seule une étude fait mention d'un taux d'hypoglycémie globale de beaucoup inférieur⁵. Une autre étude révèle un écart remarquable sur le plan de l'hypoglycémie mineure (diurne et nocturne) entre l'insuline detemir avant le déjeuner et au coucher, l'insuline detemir aux 12 heures et l'insuline NPH, sans qu'il y ait de différence notable quant aux incidents hypoglycémiques majeurs⁷. La seule étude comparative avec l'insuline glargine est muette à propos du risque d'hypoglycémie¹³.

Commentaire :

L'insuline detemir est un nouvel analogue de l'insuline de longue durée d'action indiqué dans le traitement du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Dans la plupart des essais cliniques qui la comparent à l'insuline NPH, l'insuline detemir n'améliore pas la maîtrise de l'HbA_{1c}, ni ne réduit l'hypoglycémie globale. Cette option serait avantageuse en présence d'hypoglycémie nocturne ou de gain de poids sous insuline NPH.

Médicament émergent

INSULINE DETEMIR DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



La seule étude qui la compare à l'insuline glargine (nouvelle insuline de longue durée d'action approuvée par Santé Canada mais pas encore commercialisée) n'examine pas de paramètres cliniques, d'où l'impossibilité d'établir une comparaison clinique entre ces deux insulines de longue durée d'action¹⁵. La place de l'insuline detemir dans le traitement du diabète sucré ne pourra être déterminée qu'à la lumière d'autres résultats de recherche publiés.

Références :

1. Insulin detemir Novo Nordisk submitted for approval, Canada (diabetes). *R&D Focus Drug News* 2003;(Jan 13).
2. *Novo Nordisk receives approvable letter for insulin detemir from the FDA* [Stock exchange announcement no 21/2003]. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2003 Oct 8. Available: http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.pdf?sAttachmentGUID=95911277-890f-45c8-9b10-14f937cf8f1b (accessed 2004 Jul 8).
3. Novo Nordisk receives EU approval of Levemir®, new long-acting insulin analog [news release]. *PR Newswire* [database online] 2004 Jun 4. Available: <http://www.prnewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/06-04-2004/0002187398&EDATE=> (accessed 2004 Jul 6).
4. Canadian Diabetes Association. Pharmacologic management of type 2 diabetes. In: *2003 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada*. Toronto: The Association; 2003. Available: <http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx> (accessed 2004 Jun).
5. Vague P, Selam JL, Skeie S, De L, I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26(3):590-6.
6. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 2001;24(2):296-301.
7. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27(5):1081-7.
8. Roberts A, Bayer T, Munksgaard E, Lang H, Standl E. Efficacy and safety of 6-month treatment with insulin detemir in type 1 diabetic patients on a basal/bolus regimen [abstract]. In: *European Association for the Study of Diabetes 37th Annual Meeting; 2001 Sep 9-13; Glasgow*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2001. Abstract 795. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/abstract_easd_081001.pdf.
9. Standl E, Roberts A, Lang H. Long-term efficacy and safety of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes. Favorable weight development and risk reduction of nocturnal hypoglycemia [abstract]. In: *American Diabetes Association 62nd Scientific Sessions; 2002 Jun 14-18; San Francisco*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2002. Abstract 467. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/abstract_ada_020614.pdf.
10. Russell-Jone D, Bolinder J, Simpson R. Lower and more predictable fasting blood glucose and reduced risk of nocturnal hypoglycaemia with once daily insulin detemir versus NPH in subjects with Type I diabetes [abstract]. In: *European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting; 2002 Sep 1-5; Budapest*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2002. Abstract 147. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/easd_abstract_020828.pdf.
11. Leeuw DE, Vague P, Selam JL, Skeie S, Elte JWF, Lang H, et al. Lower risk of nocturnal hypoglycaemia and favourable weight development in type 1 diabetic subjects after 12 months treatment with insulin detemir vs. NPH insulin [abstract]. In: *European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting; 2002 Sep 1-5; Budapest*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2002. Abstract 799. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/easd_abstract_020828.pdf.

Médicament émergent

INSULINE DETEMIR DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



12. Pieber T, Grill V, Kristensen A, Draeger E. Treatment with insulin detemir allows flexible timing of administration in subjects with type 1 diabetes [abstract]. In: *18th International Diabetes Federation Congress; 2003 Aug 24-29; Paris*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2003. Abstract 13. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/idf_abstracts_2003.pdf.
13. Heise TC, Nosek L, Draeger E, Stender A, Ronn BB, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to nph insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes [abstract]. In: *American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions; 2003 Jun 13-17; New Orleans*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2003. Abstract 518. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/abstracts_ada_2003.pdf.
14. Haak T, Tiengo A, Waldhäusl W, Draeger E. Treatment with insulin detemir is associated with predictable fasting blood glucose levels and favourable weight development in subjects with type 2 diabetes [abstract]. In: *American Diabetes Association 63rd Scientific Sessions; 2003 Jun 13-17; New Orleans*. Bagsværd (Denmark): Novo Nordisk; 2003. Abstract 516. Available: http://www.novonordisk.com/images/investors/conferences_abstracts/abstracts_ada_2003.pdf.
15. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53(6):1614-20.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (enligne seulement)