



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 26 septembre 2000 (JO du 30 septembre 2000)

NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable en flacon
1 flacon de 10 ml (CIP: 352 590-9)

NOVORAPID PENFILL 100 U/ml, solution injectable en cartouche
5 cartouches de 3 ml (CIP: 352 592-1)

Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SA

insuline asparte

Liste II

Date de l'AMM :

NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable en flacon – 7 septembre 1999

NOVORAPID PENFILL 100 U/ml, solution injectable en cartouche – 7 septembre 1999

Date des rectificatifs d' AMM : 30 mars 2005

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de :

NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli
5 cartouches dans stylo pré-rempli de 3 ml (CIP: 355 274-0)

Date de l'AMM :

NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli – 15 janvier 2001

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

insuline asparte

1.2. Indications

Traitement du diabète.

1.3. Posologie

NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant le repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après le repas.

La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action prolongée ou intermédiaire, administrée au moins une fois par jour.

Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 U/kg/jour. En cas d'administration au moment des repas, 50 à 70% de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire.

NovoRapid est administré par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale, la cuisse, la région deltoïde ou la région fessière. Les sites d'injection devront être alternés au sein d'une même région. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Comme pour toutes les insulines, la durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. Comme pour toutes les insulines, l'absorption est plus rapide si l'injection est effectuée en sous-cutané dans la paroi abdominale plutôt que dans un autre site d'injection.

Cependant, quel que soit le site d'injection, le délai d'action reste plus rapide que celui de l'insuline humaine.

Si nécessaire, NovoRapid peut également être administré en intraveineux par des professionnels de santé.

NovoRapid peut être administré par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII) à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La CSII sera administrée dans la paroi abdominale. Les points de perfusion doivent être alternés.

En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline.

Les patients traités par CSII recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion.

Lorsque NovoRapid est administré par CSII, le patient doit disposer d'une autre source d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe.

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

Aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Chez l'enfant, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, par exemple pour planifier les injections par rapport aux repas.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable en flacon **NOVORAPID PENFILL 100 U/ml, solution injectable en cartouche**

Avis de la commission du 29 mars 2000

Le service médical rendu est important.

Des comparaisons indirectes (HUMALOG versus insuline humaine, et NOVORAPID versus insuline humaine) conduisent à considérer ces spécialités comme équivalentes.

En l'absence de comparaison directe NOVORAPID versus HUMALOG, aucune ASMR ne peut être proposée : ASMR de niveau V versus HUMALOG.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

L'avis est établi dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli

Avis de la Commission du 20 février 2002

Le service médical rendu est important.

Il s'agit d'un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

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 et les posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

A	Appareil digestif et métabolisme
A10	Médicaments du diabète
A10A	Insulines et analogues
A10AB	Insulines et analogues d'action rapide
A10AB05	insuline asparte

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

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

★ pour NOVORAPID PENFILL en cartouche de 3 ml :

insuline lispro :	HUMALOG
insuline glulisine	APIDRA
insuline humaine	ACTRAPID Penfill
	UMULINE RAPIDE

★ pour NOVORAPID FLEXPEN en stylo pré-rempli de 3 ml :
insuline lispro : HUMALOG PEN
insuline glulisine APIDRA
insuline humaine ACTRAPID NOVOLET
INSUMAN RAPID OPTISET

★ pour NOVORAPID en flacon de 10 ml :
insuline lispro : HUMALOG
insuline glulisine APIDRA
insuline humaine ACTRAPID
INSUMAN RAPID
UMULINE RAPIDE

★ solution injectable pour perfusion
INSUMAN INFUSAT
VELOSULIN

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres insulines.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé les résultats de 3 études :

1) une étude¹ de phase IV ouverte en cross over a comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline asparte après le repas versus l'insuline humaine administrée 30 minutes avant le repas, après 12 semaines de traitement chez 26 enfants âgés de 2 à 6 ans ayant un diabète de type 1.

A l'inclusion, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) devait être $\leq 12\%$.

- efficacité

critère principal : augmentation de la glycémie post-prandiale après 12 semaines de traitement

	Insuline asparte	Insuline humaine
Augmentation de la glycémie post-prandiale moyenne	2,02 (n=24)	1,63 (n=23)
HbA1c (%)	7,70 (n=24)	7,56 (n=25)
Fructosamine ($\mu\text{mol/L}$)	299,83 (n=24)	301,60 (n=25)

Il n'a pas été observé de différence significative entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur ces critères.

La qualité de vie a été évaluée grâce au questionnaire WHO DTSQ. Une différence significative a été observée en faveur de l'insuline asparte pour la satisfaction par rapport au traitement ($p=0,045$).

¹ Etude ANA-1415. D'après Danne T. et al. Issue du dossier d'AMM NovoRapid (en date du 30 mars 2005)

- tolérance

critère principal : nombre d'épisodes hypoglycémiques

Il n'a pas été observé de différence sur la survenue d'épisodes hypoglycémiques (847 épisodes hypoglycémiques sous insuline asparte et 845 sous insuline humaine).

2) une étude² randomisée ouverte a comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline asparte à celles de l'insuline humaine recombinante et l'insuline lispro, pendant 16 semaines, chez 146 patients adultes ayant un diabète de type 1 et traités par perfusion sous cutanée continue (pompe).

- efficacité

critère principal : variation du taux d'HbA1c après 16 semaines de traitement

	Insuline asparte	Insuline humaine recombinante	Insuline Lispro
n	59	59	28
Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)	7,3 ± 0,7	7,5 ± 0,8	7,3 ± 0,7
Variation HbA1c après 16 semaines (%)	0,0 ± 0,5	+ 0,1 ± 0,6	+ 0,2 ± 0,8

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 3 groupes de traitement sur la variation des taux d'HbA1c

- tolérance

Hypoglycémies/patient/mois (critère principal)	Insuline asparte	Insuline humaine recombinante	Insuline Lispro
n	59	59	28
Hypoglycémies < 50 mg/dl (%)	3,7 ± 3,6	4,8 ± 4,2..	4,4 ± 4,7
Hypoglycémies nocturnes (%)	0,5 ± 0,83%	0,9 ± 0,97*	0,6 ± 0,61

*p versus insuline asparte =0.004

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 3 groupes de traitement sur le taux de survenue d'hypoglycémies totales confirmées. Cependant, le taux d'hypoglycémies nocturnes a été significativement plus élevé sous insuline humaine recombinante que sous insuline asparte (p=0,004).

3) une étude³ randomisée ouverte a comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline asparte ± NPH à celles de l'insuline humaine soluble ± NPH et de l'insuline humaine premix (30/70), après 3 mois de traitement, chez 231 patients ayant un diabète de type 2.

² Bode B. et al. Comparison of Insulin Aspart With Buffered Regular Insulin and Insulin Lispro in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diabetes Care, vol 25, n°3 : 439-444. March 2002.

³ Bretzel R. G. et al. A direct Efficacy and Safety Comparison of Insulin Aspart, Human Soluble Insulin, and Human Premix Insulin (70/ 30) in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care, vol 27, n°5 : 1023-1027. May 2004

Tous les patients avaient été traités antérieurement (pendant plus d'1 an) par un antidiabétique oral et/ou de l'insuline.

- efficacité

critère principal : variation du taux d'HbA1c après 3 mois de traitement. La limite d'équivalence était fixée à 0,5% de différence entre les groupes.

	n	Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)	Diminution moyenne du taux HbA1c (%) [IC 95%]
Insuline asparte	75	7,82	-0,91 +/-1,00
Insuline humaine (IH)	80	7,83	-0,73 +/-0,87 [-0,24 ; +0,58]
Insuline humaine premix (30/70)	76	7,78	-0,65 +/-1,10 [-0,14 ; +0,7]

L'insuline asparte n'a pas été considérée comme équivalente aux 2 autres traitements en termes de réduction du taux d'HbA1c.

- tolérance

critère principal : % de patients avec au moins un épisode hypoglycémique

	Insuline asparte	Insuline humaine	Insuline premix
n	75	80	76
% de patients avec au moins un épisode hypoglycémique	41	41	30

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 3 groupes de traitement sur le % de patients avec au moins un épisode hypoglycémique.

Les résultats de ces études ne modifient pas les précédents avis de la Commission.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005), NOVORAPID (sous toutes ses présentations) a fait l'objet de 147 000 prescriptions dans 100% des cas dans l'indication de l'AMM (traitement du diabète).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

Le diabète est une maladie chronique qui engage le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite des complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

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

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

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le diabète de type 1

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

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

Dans le diabète de type 2

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

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

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

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

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

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

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%