



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 octobre 2007

HUMALOG NPL 100 UI/ml, suspension injectable
Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 349 447-4)

HUMALOG NPL 100 UI/ml, suspension injectable
Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 349 475-8)

Laboratoires Lilly France

Insuline lispro protamine

Liste II

Code ATC : A10AC04

Date de l'AMM :

19 novembre 1998

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline lispro protamine

1.2. Indication

Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.

1.3. Posologie

La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog NPL peut être mélangé ou administré en association à Humalog. Humalog NPL doit être administré par injection sous-cutanée stricte. En aucun cas Humalog NPL ne doit être administré par voie intraveineuse.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen.

Les points d'injection doivent varier : ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog NPL, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être formés à utiliser une technique d'injection correcte.

Humalog NPL a un profil d'activité très proche de celui d'une insuline basale (isophane) sur une durée de 15 heures environ. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog NPL dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

A	Voies digestives et métabolisme
A10	Médicaments du diabète
A10A	Insulines et analogues
A10AC	Insulines et analogues d'action intermédiaire
A10AC04	Insuline lispro

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des insulines humaines d'action intermédiaire non mélangées :

- INSULATARD 100 UI/ml, INSULATARD INNOLET 100 UI/ml, INSULATARD PENFILL 100 UI/ml , insuline humaine biogénétique isophane NPH.
- INSUMAN BASAL 100 UI/ml, INSUMAN BASAL 100 UI/ml OPTISET, insuline humaine biogénétique isophane.
- MONOTARD 100 UI/ml, insuline humaine biogénétique zinc (non commercialisé).
- UMULINE NPH 100 UI/ml, UMULINE NPH PEN 100 UI/ml, insuline humaine biogénétique isophane NPH.

Il s'agit des analogues lents :

- LANTUS 100 UI/ml ;
- LEVEMIR 100 UI/ml;

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des insulines.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier :

- Les 2 études pivots de l'AMM, résumées ci-dessous (études IODR et IODI) ;
- Des études réalisées avec une association fixe d'insuline NPL et d'insuline lispro. Ces études correspondent à des spécialités qui ne font pas l'objet du présent avis. Elles ne sont donc pas détaillées.

Etude IODR¹ :

L'objectif était d'évaluer le contrôle glycémique nocturne de l'insuline NPL versus l'insuline NPH après une injection avant le coucher. L'étude randomisée, en double aveugle, en cross over, a été réalisée chez 12 patients atteints de diabète de type 1 équilibrés par leur traitement antidiabétique (HbA1c < 8,5 %) (injections d'insuline rapide avant les repas et une injection d'insuline NPH avant le coucher). Les patients ont reçu avant le coucher, soit une injection d'insuline NPL, soit une injection d'insuline NPH, en association à des injections habituelles d'insuline rapide avant les repas.

Le critère principal d'efficacité a été la glycémie nocturne.

Les résultats ont montré que les profils glycémiques des patients n'ont pas été différents au cours des 11 heures qui ont suivi l'injection d'insulines NPL et NPH.

1 Janssen et al. Nighttime insulin kinetics and glycemic control in type 1 diabetes patients following administration of an intermediate-acting lispro preparation. Diabetes Care 1997, vol. 20 (12) : 1870-73.

Etude IODI² :

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association libre insuline lispro protamine, insuline NPL, et insuline lispro en comparaison à l'association libre insuline NPH et insuline humaine rapide. L'étude randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, a été réalisée chez 166 patients atteints de diabète de type 1 et de type 2. La durée de l'étude a été de 12 mois.

Le critère principal d'efficacité a été le taux d'HbA1c.

La différence d'évolution du taux d'HbA1c entre les deux groupes de traitement n'a pas été significative.

Tableau 1 : Evolution du taux d'HbA1c au cours de l'étude

	HbA1c initiale	HbA1c fin de traitement
Groupe NPH/insuline humaine rapide	7,61 ± 1,02 %	7,77 ± 0,96 %
Groupe NPL/insuline lispro	7,38 ± 1,02 %	7,57 ± 1,12 %

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en fonction du type de diabète dont était atteint le patient (diabète de type 1 ou diabète de type 2).

Le taux d'hypoglycémies obtenu à la fin de l'étude n'a pas été différent entre les deux groupes de traitement :

- 1,11 épisode/patient/30 jours dans le groupe NPL/insuline lispro ;
- 1,12 épisode/patient/30 jours dans le groupe NPH/insuline humaine rapide ;

Le profil de tolérance de l'association insuline NPL/insuline lispro n'a pas été différent de celui de l'association insuline NPH/insuline humaine rapide.

Conclusions des études :

L'étude IODR a été réalisée avec un très faible nombre de patients (N = 12) et les résultats sont issus de la comparaison entre une seule injection d'insuline NPH et une injection d'insuline NPL en cross over, soit un total de deux injections par patient. Cette étude ne permet donc pas de conclure sur l'efficacité au long cours de l'insuline NPL.

L'étude IODI a montré que l'évolution du taux d'HbA1c chez des patients diabétiques de type 1 ou 2 et traités pendant 1 an par l'association libre insuline NPL/insuline lispro n'a pas été différente de celle des patients traités par l'association libre insuline NPH/insuline humaine rapide.

2 Roach et al. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. Int J Clin Pract 2001; 55 (3) : 177-182.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le diabète constitue un fardeau de santé publique majeur. La sous population de patients concernée par l'indication représente un fardeau de santé publique modéré du fait de leur nombre plus restreint.

Améliorer la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques est un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO*), (qui n'est qu'en partie couvert par les thérapeutiques existantes).

Au vu des données disponibles et compte tenu du fait que cette insuline est actuellement commercialisée dans le cadre d'associations fixe d'insuline (HUMALOG MIX), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour HUMALOG NPL 100.

En tant qu'alternative (en association), cette spécialité participe à la réponse au besoin de santé publique identifié.

Cette spécialité ne devrait donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités HUMALOG NPL.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'insuline lispro protamine en utilisation individuelle (Humalog NPL) n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux insulines habituellement utilisées dans le traitement du diabète.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c,
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

- Diabète de type 1 :

L'insuline lispro protamine est un médicament de première intention dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1.

- Diabète de type 2³ :

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie. Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %.

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 Diabète de type 2)

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par insulinosécréteur ou metformine ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie ou insuline + metformine + autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine +autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

L'insulinothérapie doit être débutée chez les patients atteints de diabète de type 2, soit en cas de contrôle glycémique insuffisant (HbA1c > 7 %) malgré une bithérapie orale associée à des mesures hygiéno-diététiques, soit en cas de contrôle glycémique insuffisant (HbA1c > 8 %) malgré une trithérapie orale associée à des mesures hygiéno-diététiques.

Il est recommandé en première intention l'adjonction à une bithérapie orale (en l'absence de glitazone) d'une insuline au coucher en injection unique (insuline intermédiaire ou analogue lent).

En cas d'échec, une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre.

Les recommandations de la HAS, publiées en novembre 2006, n'intègrent pas dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2 deux traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide, un incrétino-mimétique (AMM en novembre 2006) et la sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase (AMM en mars 2007).

4.4. Population cible⁴

Selon l'indication de l'AMM, la population cible d'Humalog NPL correspond aux patients diabétiques nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal soit :

- les patients diabétiques de type 1,

3 Recommandations HAS novembre 2006 : Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandations de Bonne Pratique.

4 Diabète traité, quelles évolutions entre 2000 et 2005, Prat Organ Soins 2007 ; 38 (1) :1-12

- les patients diabétiques de type 2 en échec d'une bithérapie (HbA1c > 7 %),
- les patients diabétiques de type 2 en échec d'une trithérapie (HbA1c > 8 %),

Les données de l'étude réalisée à partir de l'Echantillon Permanent des Assurés Sociaux (EPAS) constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) indiquent que le taux de prévalence du diabète traité en France métropolitaine tous régimes était de 3,8 % en 2005 et que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été de 5,7 %. Sur la base de ces pourcentages et en faisant l'hypothèse que l'augmentation annuelle moyenne constatée entre 2000 et 2005 a été la même entre 2005 et 2006, le nombre de patients diabétiques traités en 2006 serait d'environ **2 472 000** patients⁵.

Parmi ceux-ci, 91 % seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006), 9 % seraient des diabétiques de type 1.

Ainsi, le nombre de patients diabétiques de type 1 serait de **222 480** et le nombre de patients diabétiques de type 2 de **2 249 520**.

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2, partiellement publiés (Réseaux diabète N°31 – Mars 2007), 31 % des patients diabétiques de type 2 ont une HbA1c comprise entre 7 et 7,9 %, et 20,5 % une HbA1c > 8 %.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 40,8 % des diabétiques de type 2 sont traités par une bithérapie orale et 7,4 % sont traités par au moins 3 antidiabétiques oraux.

Sur ces bases, les patients diabétiques de type 2 en échec d'une bithérapie et avec une HbA1c > 7 % représentent **284 520 personnes**, et les patients diabétiques de type 2 en échec d'une trithérapie et avec une HbA1c > 8 % représentent **34 126 personnes**.

La population cible d'Humalog NPL correspondant aux indications de l'AMM est donc au maximum de 542 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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 aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement

65 %.

⁵ sur la base de la population INSEE au 1er janvier 2007