



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

31 mai 2006

**INSUPLANT 400 UI /ml**

**1 flacon de 10 ml – code cip : 564 510-9**

**OTL Pharma**

Insuline humaine

Liste II

Réservé à l'usage hospitalier.

Date des AMM : 24/08/1998 rectifiée le 29/09/05 (changement d'exploitant)

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Insuline humaine 400 UI/ml

## 1.2. Originalité

Insuline humaine d'action rapide et courte, obtenue par modification enzymatique de l'insuline porcine, à la concentration de 400 UI/ml, exclusivement pour pompe à insuline implantable MiniMed munie d'un cathéter intrapéritonéal.

Les autres insulines d'action rapide disponibles sur le marché sont administrables par voie sous-cutanée ou intra-veineuse. Ce sont soit des insulines humaines obtenues par la technique d'ADN recombinant ou des analogues de l'insuline humaine, à la concentration de 100 UI/ml.

## 1.3. Indication

Diabète nécessitant un traitement à l'insuline et lorsque l'utilisation d'une pompe implantable est indiquée.

## 1.4. Posologie

### Principes

INSUPLANT a été spécifiquement conçu pour être utilisé dans la pompe à insuline implantable MiniMed munie d'un cathéter intrapéritonéal. Il est spécialement stabilisé afin de minimiser la perte d'efficacité dans les conditions de stress mécanique et thermique rencontrées dans de telles pompes.

L'objectif glycémique et la posologie de l'insuline doivent être déterminés pour chaque individu, et adaptés au régime alimentaire, à l'activité physique et au mode de vie du patient.

### Doses quotidiennes et horaire d'administration

Lorsqu'on utilise une pompe à insuline implantable, une partie de la dose d'insuline est perfusée en continu ("débit de base"), et le reste est administré sous forme de bolus d'insuline injectés avant les repas. Se référer au mode d'emploi pour des instructions détaillées concernant la pompe, ses fonctions et les précautions de sécurité nécessaires.

Il n'existe aucune règle fixe concernant la posologie de l'insuline. Cependant, les besoins moyens en insuline sont souvent de l'ordre de 0,5 à 1,0 UI par kilo de poids corporel par jour. Les besoins métaboliques de base représentent 40 à 60% du total des besoins quotidiens. Par conséquent, environ 40 à 60% de la dose quotidienne sont administrés selon le débit de base, le reste étant administré sous forme de bolus d'insuline injectés avant les repas.

### Passage à INSUPLANT

Un ajustement posologique peut être nécessaire lors du passage d'une préparation d'insuline à une autre. C'est le cas par exemple lors du passage:

- d'une préparation d'insuline animale (notamment d'origine bovine) à une insuline humaine,

- d'une préparation d'insuline humaine à une autre,
- d'un traitement par l'insuline en solution à un traitement par une insuline de plus longue durée d'action.

La nécessité d'ajuster (par exemple de réduire) la dose peut se manifester dès le passage à la nouvelle préparation, ou, au contraire, apparaître progressivement sur une période de plusieurs semaines.

Après passage d'une insuline animale à une insuline humaine, une réduction de la posologie peut être nécessaire, en particulier chez les patients :

- déjà équilibrés avec une glycémie relativement faible au moment du passage,
- ayant une tendance à l'hypoglycémie,
- ayant nécessité antérieurement des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Chez les patients nécessitant des doses élevées d'insuline du fait de la présence d'anticorps anti-insuline, il faut envisager d'effectuer le passage sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un cadre de soins similaires.

### **Ajustement posologique ultérieur**

Une amélioration de l'équilibre métabolique peut conduire à une sensibilité accrue à l'insuline, et donc à une réduction des besoins en insuline. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de :

- modification du poids corporel du patient,
- modification du mode de vie du patient,
- toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypoglycémie ou à l'hyperglycémie (voir paragraphe 4.4 du RCP).

### **Utilisation chez certains types de patients**

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, ainsi que chez les personnes âgées, les besoins en insuline peuvent être diminués (voir paragraphe 4.4 du RCP, « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

### **Administration**

INSUPLANT est perfusé par voie intra péritonéale. Il est conçu pour être administré exclusivement au moyen de la pompe implantable MiniMed. **Toute autre forme d'administration pourrait s'avérer dangereuse.**

L'insuline doit toujours être perfusée dans des conditions strictes d'asepsie. Le matériel spécifiquement conçu pour des pompes à insuline rend cette tâche plus aisée (par exemple cathéters, canules).

Les patients doivent être avertis que la concentration de 400 UI/ml (QUATRE CENT UNITES PAR MILLILITRE) est plus élevée que celle retrouvée dans d'autres insulines présentées en flacons ou cartouches (100 UI/ml). INSUPLANT ne doit pas être aspiré directement dans le flacon.

### **Mélange des insulines**

INSUPLANT ne doit PAS être mélangé à d'autres insulines ou à des analogues de l'insuline.

Cf. RCP

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

A : Voies digestives et métabolisme  
10 : Médicaments du diabète  
A : Insulines et analogues  
B : Insulines et analogues d'action rapide  
01 : Insuline humaine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autres insulines pour pompe à insuline implantable munie d'un cathéter intrapéritonéal.

#### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres insulines d'action rapide pouvant être administrées par voie intra-veineuse.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de surveillance clinique (303) toujours en cours dont l'objectif est d'étudier la tolérance à long terme de l'association pompe + insuline. Il s'agit d'une étude non comparative mise en place lors de l'agrément de la pompe en 1995. Il y a actuellement 346 patients actifs dans cette étude en février 2006. Depuis 1995, la durée totale d'exposition a été de 1955 patients-année.

Trente-trois événements indésirables graves ont été signalés. Il s'agit d'événements considérés comme liés à la pompe ou au système insuline + pompe :

- 7 cas de pile déchargée prématurément,
- 20 cas de non délivrance du bolus dus à un dysfonctionnement mécanique,
- 3 impossibilités de remplir/vider le réservoir,
- 1 augmentation de la glycémie 2 jours après implantation (sans autre information),
- 2 erreurs de télémétrie.

Les autres études figurant dans le dossier d'AMM n'ont pas été réalisées avec la même formulation d'insuline et ne seront pas retenues.

Le laboratoire a déposé les publications de 2 études dont la méthodologie est discutable :

La première étude<sup>1</sup> a consisté en un suivi prospectif multicentrique de 40 patients diabétiques de type 1 traités par insuline administrée par cathéter péritonéal et ayant à l'inclusion une HbA1c à  $7,8 \pm 0,5$  %. L'exposition a été de 106 patients-année.

Aucun incident n'a été signalé chez 13 patients. Après 36 mois de traitement, l'HbA1c a été, en moyenne, chez ces 13 patients, à  $7,0 \pm 0,2$  %.

Un incident a été signalé chez 27 patients : la pompe a du être retirée chez 3 patients (1 défaillance électronique et 2 infections sur le site d'implantation). Chez 24 patients, il a été noté une sous délivrance d'insuline. Chez ces 27 patients, Après 36 mois de traitement, l'HbA1c a été à  $7,8 \pm 0,5$  %.

La seconde étude<sup>2</sup> était une étude rétrospective ayant comparé, de façon ouverte, non randomisée INSUPLANT administré par cathéter péritonéal à de l'insuline lispro (HUMALOG) administrée par voie sous cutanée à l'aide d'une pompe, chez 14 patients diabétiques de type 1. Les patients ont été traités pendant 2 périodes de 45 jours : période A (HUMALOG) et période B (INSUPLANT). L'HbA1c a été plus faible en fin de période de traitement par INSUPLANT ( $7,3 \% \pm 0,8$ ) qu'après la période de traitement par HUMALOG ( $7,8\% \pm 0,9$ ). Néanmoins, l'HbA1c au début du traitement n'a pas été précisée et un effet période est possible.

La Commission ne dispose donc que de très peu de donnée pour évaluer la quantité d'effet d'INSUPLANT.

Les événements indésirables graves survenus pendant l'étude de surveillance clinique toujours en cours ont été considérés comme liés à la pompe ou au système insuline + pompe.

## 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.

INSUPLANT entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité administrée par cathéter intra péritonéal est difficile à déterminer compte-tenu des données disponibles.

Il n'existe pas d'alternatives.

Intérêt de santé publique

Le diabète de type 1 représente un fardeau de santé publique modéré. Toutefois, le fardeau correspondant à la sous population relevant d'une l'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

<sup>1</sup> Gin et al. Diabetes Metab. 2003, 29, 602-7

<sup>2</sup> Catargi et al. Diabetes Metab. 2002, 28, 133-7

Améliorer la prise en charge du diabète de type 1 afin de réduire la fréquence et la gravité des complications de cette maladie constitue un besoin de santé publique. Aucun élément ne permet de présumer qu'INSUPLANT, administré par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal, permettra de répondre à ce besoin.

Les données disponibles sont insuffisantes pour estimer l'impact d'INSUPLANT, administré par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal, sur la réduction de la morbi-mortalité chez les patients diabétiques relevant d'un tel traitement. En tout état de cause, il n'est pas attendu d'impact populationnel sur la réduction de la morbi-mortalité liée au diabète de type 1.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour INSUPLANT.

Le service médical rendu est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

INSUPLANT n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR de niveau V) mais représente un moyen thérapeutique supplémentaire, en association avec la pompe implantable MiniMed munie d'un cathéter intrapéritonéal, dans la prise en charge de certains cas de diabète de type 1.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'insulinothérapie par voie sous cutanée est le traitement de première intention du diabète de type 1.

L'insulinothérapie par pompe implantable avec cathéter intra-péritonéal peut être utilisée chez certains patients diabétiques de type 1 pour lesquels l'insulinothérapie sous-cutanée intensifiée bien conduite n'a pas permis d'atteindre les objectifs recherchés :

- Hypoglycémies récurrentes sévères,
- Haute variabilité de la glycémie,
- Impossibilité d'obtenir une HbA1c inférieure à 7% (notamment, résistance à l'insuline sous-cutanée).

Les alternatives thérapeutiques sont l'allogreffe d'îlots de Langherans et la transplantation pancréatique.

#### **4.4. Population cible**

Selon deux études CNAMTS (Ricordeau 2000 et 2002)\* réalisées à partir des demandes de remboursement des assurés sociaux et extrapolées à la population générale en France :

- la prévalence du diabète traité médicalement a été estimée à 3,06 % en 1998, soit environ 1,8 million de diabétiques (CNAMTS 2000)
- la prévalence du diabète aurait augmenté d'environ 3,2 % par an entre 1998 et 2000 (CNAMTS 2002). L'hypothèse retenue est que cette augmentation de la prévalence reste constante au cours du temps.

---

\* Les publications de la CNAMTS portent sur les demandes de remboursement et ne permettent pas de différencier les demandes de remboursement faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 1 de celles faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 2.

- environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline, 15 % seraient traités par insuline seule et 5 % par l'association insuline + antidiabétiques oraux.  
En extrapolant ces données on peut estimer qu'en 2004, le nombre de patients traités par antidiabétiques oraux seuls a été de l'ordre de 1,73 million, le nombre de patients traités par insuline seule a été de l'ordre de 324 000 et que 108 000 patients seraient sous l'association insuline + antidiabétiques oraux .

Les diabétiques de type 1 représentent environ 6 % à 8 % des diabétiques traités dans l'étude Entred. En extrapolant ces données à l'ensemble des diabétiques traités (2,2 millions), on peut estimer qu'ils représentent 130.000 à 173.000 patients en France.

Il n'existe aucune donnée épidémiologique permettant de quantifier les patients répondant aux critères énoncés dans le paragraphe 4.3., mais, d'après les experts, la population cible d'INSUPLANT est probablement très faible, de l'ordre de 400 patients.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'indication et la posologie de l'AMM.

La commission de la Transparence déplore l'absence d'évaluation rigoureuse de l'insulinothérapie administrée par voie intra péritonéale.