

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 février 2013

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 341 426-8 0)

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en cartouche

5 cartouches en verre de 3 ml pour stylo (CIP : 34009 343 739-3 0)

HUMALOG MIX 25 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

5 cartouches en verre de 3 ml pour stylo (CIP : 34009 349 445-1 2)

HUMALOG MIX 50 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

5 cartouches en verre de 3 ml pour stylo (CIP : 34009 349 446-8 0)

HUMALOG 100 UI/ml KWIKPEN, solution injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis jetables de 3 ml (CIP : 34009 385 109-8 0)

HUMALOG MIX 25 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis jetables de 3 ml (CIP : 34009 385 110-6 2)

HUMALOG MIX 50 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis jetables de 3 ml (CIP : 34009 385 111-2 3)

HUMALOG BASAL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche

5 cartouches en verre de 3 ml pour stylo (CIP : 34009 349 447-4 1)

HUMALOG BASAL 100 UI/ml KWIKPEN, suspension injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis jetables de 3 ml (CIP : 34009 385 112-9 1)

Laboratoire LILLY France

DCI	Insuline lispro
Code ATC (2013)	A10AB04 / A10AC04 / A10AD04

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon et en cartouche</u> <u>HUMALOG 100 UI/ml KwikPen, solution injectable</u> « Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. » <u>HUMALOG MIX, HUMALOG BASAL 100 UI/ml</u> « HUMALOG est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date des AMM (procédure centralisée) :</u> HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon : 30 avril 1996 HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en cartouche : 26 mars 1997 HUMALOG KwikPen 100 UI/ml, solution injectable, HUMALOG Mix 25 KwikPen 100 UI/ml et Mix 50 KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable, HUMALOG BASAL KwikPen 100 UI/ml, suspension injectable : 31 janvier 2008 HUMALOG Mix 25 100 UI/ml, HUMALOG Mix 50 100 UI/ml, HUMALOG BASAL 100 UI/ml, suspensions injectables en cartouches : 19 novembre 1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2013 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AB Insulines et analogues d'action rapide A10AC Insulines et analogues d'action intermédiaire A10AD Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide A10AB04 pour HUMALOG 100 UI/ml - A10AC04 pour HUMALOG BASAL - A10AD04 pour HUMALOG Mix insuline lispro

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 octobre 2007 (JO du 15 avril 2009)

Les spécialités HUMALOG KwikPen et HUMALOG BASAL font l'objet d'un renouvellement conjoint d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

HUMALOG 100 UI/ml, solution injectable en flacon et en cartouche

HUMALOG 100 UI/ml KwikPen, solution injectable

« Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. »

HUMALOG MIX

HUMALOG BASAL 100 UI/ml

« HUMALOG est indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. »

03.2 Posologie

Cf RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nombreuses études cliniques issues d'une recherche bibliographique.

Il s'agit :

- pour HUMALOG 100 UI/ml de 4 études^{1,2,3}, dont une observationnelle⁴ et d'une méta-analyse⁵ ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'insuline lispro comparées à celles de l'insuline humaine chez la femme enceinte atteinte de diabète de type 1 ou de type 2 ou de diabète gestationnel ; de 2 études^{6,7} ayant évalué l'insuline lispro dans une pompe à injection dans le diabète de type 1 ; d'une méta-analyse⁸, d'une étude de cohorte⁹ et de 2 études^{10,11} ayant évalué l'insuline lispro en injections multiples ;

¹ Aydin Y, Berker D, Direktör N et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? Diabetes Res Clin Pract. 2008 Jun;80(3):444-8.

² Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. Acta Diabetol. 2008 Mar;45(1):61-6.

³ Chico A, Saigi I, García-Patterson A et al. Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. Diabetes Technol Ther. 2010 Dec;12(12):937-45.

⁴ Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 May;21(5):309-13.

⁵ González Blanco C, Ballesteros AC et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Technol Ther. 2011 Sep;13(9):907-11.

⁶ Weinzimer SA, Ternand C, Howard C et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2008 Feb;31(2):210-5.

⁷ Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Technol Ther. 2011 Jun;13(6):607-14.

⁸ Singh SR, Ahmad F, Lal A et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009 Feb 17;180(4):385-97.

⁹ Lind M, Fahlén M, Happich M et al. The effect of insulin lispro on glycemic control in a large patient cohort. Diabetes Technol Ther. 2009 Jan;11(1):51-6.

¹⁰ Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet. 2008 Mar 29;371(9618):1073-84.

- pour HUMALOG Mix25, d'une étude randomisée, ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline lispro à celles de l'insuline glargine chez 2 091 patients diabétiques de type 2 ;
- pour HUMALOG Mix50, de 2 études^{12,13} dans le diabète de type 2 ;
- pour HUMALOG BASAL 100 UI/ml, de 2 études^{14,15} versus insuline glargine dans le diabète de type 2 et de 2 études versus insuline detémir dans le diabète de type 1¹⁶ et de type 2¹⁷.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation faite de l'efficacité de l'insuline lispro par la Commission de la transparence dans ses précédents avis.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 1^{er} mai 2005 au 30 avril 2008 et du 1^{er} mai 2008 au 30 avril 2011).

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques :

- interactions avec d'autres médicaments : ajout de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- effets indésirables : ajout de l'effet indésirable « œdème » (fréquence non déterminée). Des cas d'œdèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent était amélioré par une insulinothérapie intensifiée.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. Le RCP précise que l'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée.

L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un œdème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines.

Les données disponibles sur un grand nombre de grossesses exposées à l'insuline n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né.

A ce jour, il n'y a pas de signal quant au risque cancérigène lié à l'utilisation de l'insuline lispro.

¹¹ Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Mar;13(3):327-34.

¹² Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):20-5.

¹³ Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Nov;12(11):967-75.

¹⁴ Strojek K, Shi C, Carey MA et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Oct;12(10):916-22.

¹⁵ Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Dec;13(12):1149-57.

¹⁶ Chacra AR, Kipnes M, Ilag LL et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in basal-bolus therapy in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010 May;27(5):563-9.

¹⁷ Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K et al. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Feb;27(2):181-8.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), les spécialités HUMALOG MIX ont fait l'objet de 100 000 prescriptions dans 53,7% des cas dans le traitement du diabète de type 1, dans 25,2% des cas dans le diabète de type 2 et dans environ 2% des cas dans le traitement du diabète au cours d'une grossesse. Les autres spécialités de la gamme HUMALOG ont fait l'objet de 215 000 prescriptions dans 50,2% des cas dans le traitement du diabète de type 1, dans 11,8% des cas dans le diabète de type 2 et dans environ 2% des cas dans le traitement du diabète au cours d'une grossesse.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont aussi été prises en compte^{18,19,20,21,22}.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis de la CT du 20 juin 2007), la place des spécialités HUMALOG dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il est cependant rappelé que :

- l'utilisation de posologies mal adaptées ou l'arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acido-cétose diabétique dont le pronostic peut être fatal.
- Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients ayant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline ; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulinorésistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline.
- HUMALOG doit être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans, de préférence à l'insuline rapide, uniquement lorsque la rapidité d'action d'HUMALOG peut être bénéfique (par exemple, dans le choix du moment de l'injection par rapport aux repas).
- Il est essentiel, pendant toute la grossesse, de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète de type 1 ou gestationnel). Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques allaitant peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

¹⁸ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87.

¹⁹ NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. November 2009

²⁰ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.

²¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

²² Inzucchi S 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

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents, notamment du 20 juin 2007 (renouvellement d'inscription) et du 28 mai 2008 (inscription de la gamme KwikPen), n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

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

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

Leur rapport efficacité/ effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités HUMALOG reste important dans les indications de leur AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.