



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30/09/2005 (JO du 15/06/2007).

NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable

B/1 flacon de 10 ml (352 590-9)

NOVORAPID PENFILL 100 U/ml, solution injectable

B/5 cartouches de 3 ml (352 592-1)

NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solution injectable

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (355 274-0)

NOVORAPID INNOLET 100 U/ml, solution injectable

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (378 483-5)

NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (356 766-4)

NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable

B/5 cartouches en verre de 3 ml (354 952-5)

NOVOMIX 50 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (370 242-9)

NOVOMIX 50 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable

B/5 cartouches en verre de 3 ml (370 241-2)

NOVOMIX 70 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (371 653-2)

NOVOMIX 70 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable

B/5 cartouches en verre de 3 ml (370 243-5)

Laboratoire NOVO NORDISK

Principe actif : Insuline asparte

NOVORAPID : insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide).

NOVOMIX : suspension biphasique d'insuline asparte soluble et de d'insuline asparte sous forme de cristaux de protamine (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

Code ATC : A10AB05

Conditions de prescription et de délivrance : Liste II

Date des AMM initiales (Procédure centralisée) :

NOVORAPID, NOVORAPID PENFILL: 07/09/1999

NOVORAPID FLEXPEN : 15/01/2001

NOVORAPID INNOLET : 04/06/2003

NOVOMIX 30 FLEXPEN : 29/01/2001

NOVOMIX 30 PENFILL : 01/08/2000

NOVOMIX FLEXPEN 50 et 70, NOVOMIX PENFILL 50 et 70 : 05/10/2005

Rectificatifs d'AMM :

- Gamme NOVORAPID

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence (renouvellement d'inscription du 14 décembre 2005), l'indication a été modifiée comme suit :

- Ancien libellé d'indication « Traitement du diabète »
- Nouveau libellé d'indication « Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 à 17 ans » (rectificatif d'AMM en date du 30 mars 2005)

Les données inhérentes à l'efficacité et la tolérance de NOVORAPID chez l'enfant ont déjà été examinées par la Commission de la transparence (cf. avis du 14 décembre 2005), dont acte.

- Gamme NOVOMIX

NOVOMIX 30

Depuis le dernier avis daté du 18 avril 2007, l'indication de NOVOMIX 30 a été modifiée comme suit :

- Ancien libellé d'indication « Traitement du diabète »
- Nouveau libellé d'indication « Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans. » (rectificatif d'AMM en date du 2 juillet 2010)

Cette modification d'indication est basée sur trois études qui sont développées dans cet avis.

L'indication NOVOMIX 50 et 70 a été modifiée ainsi :

- Ancien libellé d'indication : « Traitement du diabète »
- Nouveau libellé d'indication : « Traitement du diabète de l'adulte »

Motifs d'examen :

- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des gammes NOVORAPID et NOVOMIX.
- Modifications des conditions d'inscription : extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant (pour NOVOMIX 30)

Indications thérapeutiques :

- Gamme NOVORAPID

« Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 à 17 ans. »

- Gamme NOVOMIX

NOVOMIX 30 : « Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans. »

Autres dosages : « Traitement du diabète de l'adulte. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2012), la spécialité NOVORAPID a fait l'objet de 178 000 prescriptions et NOVORAPID FLEXPEN de 157 000, dans 99% et 100% des cas dans l'indication de l'AMM.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données pour NOVORAPID PENFILL (52 000).

De même, l'ensemble des spécialités NOVOMIX FLEXPEN ont fait l'objet de 194 000 prescriptions dont 152 000 pour NOVOMIX 30 dans 97% des cas dans l'indication de l'AMM. Le reste de la gamme a fait l'objet de trop peu de prescriptions pour permettre l'analyse quantitative (NOVOMIX 50 : 22 000, NOVOMIX 70 : 20 000).

Actualisation des données :

- Efficacité

Concernant la modification d'indication de NOVOMIX 30 chez l'enfant et l'adolescent de 10 à 17 ans, le laboratoire a fourni les études BIAsp-1073, BIAsp-1240 et BIAsp-1459.

- Etude BIAsp-1073

Etude randomisée, en double aveugle et cross-over comparant la tolérance et l'efficacité du mélange biphasique d'insuline aspartate (BIAsp 30) au mélange biphasique 30/70 d'insuline humaine (BHI 30) chez des enfants atteints de diabète de type 1.

Le critère principal de jugement était le profil de tolérance de BIAsp 30 par rapport à celui de BHI 30, évalué par l'incidence des hypoglycémies (majeures et mineures) pendant les 10 dernières semaines des 12 semaines de traitement.

Un des critères secondaires de jugement était la variation du taux d'HbA1c. BIAsp 30 était considéré comme non inférieur à BHI 30 si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les mesures d'HbA1c pour les deux traitements était inférieure à 0,6%.

L'étude a inclus 54 patients, de moyenne d'âge 10,6 ans [6,5 ans – 12,9 ans].

L'incidence des hypoglycémies a été significativement inférieure dans le groupe BIAsp 30 par rapport au groupe BHI 30 (RR = 0,90, IC95% [0,82 – 0,99], p = 0,036).

La différence observée en terme de réduction du taux d'HbA1c moyen (0,613, IC95% [0,324 ; 0,902]) ne permet pas de conclure à la non-infériorité de BIAsp 30 par rapport à BHI 30.

- Etude BIAsp-1240 et son extension BIAsp-1459

L'étude BIAsp-1240 (randomisée, en ouvert) avait pour but de comparer l'efficacité de l'injection du mélange biphasique d'insuline aspartate (BIAsp 30) au mélange biphasique 30/70 d'insuline humaine (BHI 30) sur le contrôle de la glycémie postprandiale après 16 semaines de traitement (critère principal), chez de jeunes diabétiques de type 1.

Les critères secondaires étaient la variation du taux d'HbA1c au bout de 16 semaines et l'incidence des hypoglycémies.

BIAsp-1459 était son extension en ouvert et avait pour objectif d'évaluer la tolérance de BIAsp 30 sur au moins 12 mois supplémentaires. Elle ne sera pas décrite dans cet avis du fait de son très faible effectif (22 patients) et de sa méthodologie.

L'étude a inclus 169 patients (167 traités) âgés en moyenne de 14,3 ans (10,3 – 17,9) dans le groupe BIAsp 30 et de 14,6 ans (10,5 – 18,0) dans le groupe BHI 30.

Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes de traitements en termes de diminution de la glycémie postprandiale.

De même il n'y a pas eu de différence entre les taux d'HbA1c pour les deux groupes, ni en termes d'incidence des hypoglycémies.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni 9 études issues d'une recherche bibliographique :

- deux études concernant le diabète de type 1 chez l'adulte¹ et la femme enceinte^{2,3},
- une étude concernant le diabète de type 1 chez des enfants et des adolescents⁴,
- sept études dont une méta-analyse concernant le diabète de type 2 chez l'adulte^{5,6,7,8,9,10}.

Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'efficacité de l'insuline asparte.

- Tolérance

Depuis l'avis de renouvellement d'inscription sur la liste sécurité sociale de la Commission de la Transparence de NOVORAPID en date du 14 décembre 2005 et de NOVOMIX en date du 18 avril 2007, plusieurs rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} octobre 2005 au 30 septembre 2009 ont été soumis.

Durant cette période, 13 727 événements indésirables dont 1955 événements indésirables graves ont été rapportés pour NOVORAPID. Parmi ces rapports d'événements indésirables graves, figuraient 41 décès d'imputabilité le plus souvent peu probable ou inconnue et pour lesquels la cause du décès la plus fréquente était une affection cardiovasculaire. L'imputabilité de NOVORAPID a été considérée comme possible pour un décès en raison d'une erreur médicale (administration d'insuline au lieu d'héparine) et pour un surdosage et une fausse-couche chez une femme ayant un diabète de type 1 traitée dans le cadre d'un essai clinique.

Sur la même période, 5 305 événements indésirables dont 922 événements indésirables graves ont été rapportés avec NOVOMIX. Parmi les événements indésirables graves, 27 décès ont été rapportés pour lesquels l'imputabilité de NOVOMIX était le plus souvent peu probable ou inconnue. La cause du décès la plus fréquente était une affection cardiovasculaire. L'imputabilité de NOVOMIX a été considérée comme probable pour un décès en raison d'une complication d'un accident vasculaire cérébral à distance de l'événement. Il s'agissait d'un patient inclus dans une étude (BiAsp3665).

Les données de pharmacovigilance sont conformes aux informations de l'AMM et n'ont pas conduit à modifier la rubrique 4.8 Effets indésirables des RCP de NOVORAPID ou de la gamme NOVOMIX.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence.

¹ Home PD, Hallgren P, Usadel KH, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71: 131-9.

² Moshe Hod, Peter Damm, Risto Kaaja, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 1-7.

³ Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care.* 2007;30:771-6.

⁴ Weinzimer SA, Tarnaud 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; 31: 210-5.

⁵ McNally PG, Dean JD, Morris AD, et al. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1044-8

⁶ Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Curr Med Res Opin.* 2009 ;25:65-75.

⁷ Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, Bhargava et al. HbA_{1c} control in a primary care setting: self-titrating an insulin analog pre-mix (INITIATEplus trial). *Am J Med.* 2009;122:1043-9.

⁸ Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 29;361:1736-47.

⁹ Liebl A, Prager R, Binz K, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:45-52.

¹⁰ Jaime A. Davidson, Andreas Liebl, Jens S. Christiansen, et al. Risk for Nocturnal Hypoglycemia With Biphasic Insulin Aspart 30 Compared With Biphasic Human Insulin 30 in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 8, 2009.*

Service médical rendu des gammes NOVORAPID et NOVOMIX :

Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.

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 traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par les spécialités NOVORAPID reste important dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 à 17 ans.

Le service médical rendu par NOVOMIX 30 est important dans le traitement du diabète de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans et reste important dans le traitement du diabète de l'adulte.

Le service médical rendu par NOVOMIX 50 et NOVOMIX 70 reste important dans le traitement du diabète de l'adulte.

Avis favorable à l'inscription de NOVOMIX 30 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication du traitement du diabète de l'adolescent et de l'enfant de 10 à 17 ans.

Avis favorable au maintien de l'inscription de NOVOMIX 30, NOVOMIX 50, NOVOMIX 70 et NOVORAPID sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique