

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

23 janvier 2002

NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 UI/ml, suspension injectable en stylo pré-rempli de 3 ml

NOVOMIX 30 PENFILL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche de 3 ml
(Boîtes 5)

NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE S.A.

Insuline Aspart soluble/insuline Aspart sous forme de cristaux de protamine dans un rapport de 30/70

Liste II

Date des AMM : NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 UI/ml : 29 janvier 2001

NOVOMIX 30 PENFILL 100 UI/ml : 1^{er} août 2000

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Insuline Aspart soluble/insuline Aspart sous forme de cristaux de protamine dans un rapport de 30/70

1.2. Indication thérapeutique

Traitement du diabète sucré.

1.3. Posologie

La posologie dépend de chaque individu et doit être déterminée en fonction des besoins du patient. NOVOMIX 30 présente un début d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour et ils peuvent être couverts en partie ou en totalité par NOVOMIX 30. Les besoins quotidiens pourront être supérieurs chez les patients qui présentent une insulino-résistance (due à l'obésité par exemple) ou inférieurs en cas de production d'insuline endogène résiduelle.

Chez les patients atteints de diabète sucré, un contrôle métabolique optimisé permet de retarder l'apparition des complications tardives du diabète et de ralentir leur évolution. Il est donc recommandé de mettre en place un contrôle métabolique optimisé avec surveillance de la glycémie.

Un ajustement de posologie pourra être nécessaire en cas d'activité physique accrue ou de modification du régime alimentaire habituel. La pratique d'un exercice immédiatement après un repas pourra augmenter les risques d'hypoglycémie.

NOVOMIX 30 est administré par voie sous-cutanée dans la cuisse ou la paroi abdominale. Selon le cas, on pourra aussi réaliser l'injection dans la région fessière ou deltoïde. Les points d'injection devront être variés dans une même région. Comme pour toutes les insulines, la durée d'action varie en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la température et du niveau d'activité physique. L'influence des différents sites d'injection sur l'absorption de NOVOMIX 30 n'a pas été étudiée.

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

Les effets de NOVOMIX 30 n'ont pas été étudiés chez l'enfant et chez l'adolescent de moins de 18 ans.

NOVOMIX 30 ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement dans la classification ATC (2001)

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

Mélange d'analogue rapide de l'insuline humaine et d'analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire :

Insuline lispro/insuline lispro protamine :

HUMALOG MIX 25 100 UI/ml, cartouche de 3 ml

HUMALOG MIX 25 PEN 100 UI/ml, stylo pré-rempli de 3 ml

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Toutes les insulines.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études comparatives réalisées en ouvert :

3.1. Etude 038/D,UK

Etude de non infériorité comparant :

- un mélange insuline Aspart soluble/insuline Aspart sous forme de cristaux de protamine (NOVOMIX 30)
- à un mélange insuline humaine soluble/insuline humaine isophane (MIXTARD 30).
- Patients : 291 diabétiques de type 1 et 2 (dans un rapport approximativement 35 % / 65 %), insulino-dépendants depuis au moins 24 mois et ayant un taux d'hémoglobine glyquée inférieur ou égal à 11 %.

- Traitement : 2 injections par jour (une avant le petit déjeuner, une avant le dîner). Les injections de NOVOMIX 30 étaient effectuées immédiatement avant le repas, celles de MIXTARD 30, trente minutes avant le repas.
- Critère principal d'efficacité : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après 12 semaines de traitement.
- Tolérance : Les hypoglycémies ont été classées en épisodes majeurs A (le patient requiert l'aide d'un tiers), épisodes majeurs B (le patient nécessite des injections de glucose ou de glucagon) et épisodes mineurs (géré par le patient lui-même).
- Résultats :

	NOVOMIX 30	MIXTARD 30
N	140	151
HbA1c initiale (%)	8,20	8,24
HbA1c à 12 semaines (%)	8,14	8,15
Hypoglycémies		
- épisodes majeurs A	10 (7 %)	13 (9 %)
- épisodes majeurs B	4 (3 %)	6 (4 %)
- épisodes mineurs	76 (54 %)	85 (56 %)

L'efficacité et le profil de tolérance étaient comparables dans les deux groupes.

3.2. Etude BIAsp 1235

Etude en double cross-over comparant :

- un mélange insuline Aspart soluble/insuline Aspart sous forme de cristaux de protamine (NOVOMIX 30),
- un mélange insuline humaine soluble/insuline humaine isophane (MIXTARD 30), et
- un mélange insuline lispro/insuline lispro protamine (HUMALOG MIX 25).
- Patients : 61 diabétiques de type 2 insulino-dépendants, ayant un taux d'hémoglobine glyquée inférieur ou égal à 11 %.
- Traitement : injection unique de 0,4 U/kg.
Les injections de NOVOMIX 30 et HUMALOG MIX 25 étaient effectuées immédiatement avant le repas, celles de MIXTARD 30, quinze minutes avant le repas.
- Critère principal : glycémie post-prandiale durant les 5 heures suivant un repas test (excursion de la glycémie post-prandiale : EXC_{0-5h}).

- Résultats :

	NOVOMIX 30	MIXTARD 30	HUMALOG MIX 25
EXC _{0-5h} (mmol/(l.min))	996 ± 263	1203 ± 292	1136 ± 368

NOVOMIX 30 était plus efficace que MIXTARD 30 et HUMALOG MIX 25 pour le contrôle de la glycémie post-prandiale.

3.3. Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité de NOVOMIX 30 à celle de HUMALOG MIX 25 sur l'hémoglobine glyquée.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le diabète est une maladie chronique aux complications graves.

NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 UI/ml et NOVOMIX 30 PENFILL 100 UI/ml entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques, toujours associées à des mesures hygiéno-diététiques.

Le service médical rendu par NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 UI/ml et NOVOMIX 30 PENFILL 100 UI/ml est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NOVOMIX 30 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à HUMALOG MIX 25.

4.3. Population cible

La population cible de NOVOMIX 30 est représentée par les diabétiques de type 1 et par les diabétiques de type 2 insulino-nécessitants. Selon l'étude de la CNAMTS (1999), la prévalence du diabète traité par insuline était de 0,53 % dans la population générale en 1998.

Sur la base de ces données, la population cible de NOVOMIX 30 serait de l'ordre de 315 000 patients.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

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 l'indication et les posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.4.2. Taux de remboursement : 65 %