



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 352 590 9 7)

NOVORAPID PENFILL 100 U/ml, solution injectable en cartouche

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 352 592 1 9)

NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 355 274 0 0)

NOVORAPID INNOLET 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 378 483 5 0)

NOVORAPID PUMPCART 100 U/ml, solution injectable en cartouche

B/5 cartouches de 1,6 ml (CIP : 34009 277 145 7 3)

NOVOMIX 30 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable en cartouche

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 354 952 5 9)

NOVOMIX 50 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable en cartouche

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 370 241 2 9)

NOVOMIX 70 PENFILL 100 U/ml, suspension injectable en cartouche

B/5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 370 243 5 8)

NOVOMIX 30 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 356 766 4 1)

NOVOMIX 50 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 370 242 9 7)

NOVOMIX 70 FLEXPEN 100 U/ml, suspension injectable en stylo prérempli

B/5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 371 653 2 7)

Laboratoire NOVO NORDISK

DCI	NOVORAPID : insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) NOVOMIX : suspension biphasique d'insuline asparte soluble et d'insuline asparte sous forme de cristaux de protamine (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire)
Code ATC (2013)	NOVORAPID : A10AB05 (Insulines et analogues d'action rapide) NOVOMIX : A10AD05 (insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« NovoRapid : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. NovoMix 30 : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans NovoMix 50 et 70 : Traitement du diabète de l'adulte ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	NovoRapid : 07/09/1999 NovoRapid FlexPen : 15/01/2001 NovoRapid InnoLet : 04/06/2003 NovoRapid PumpCart : 19/12/2013 NovoMix 30 Penfill : 01/08/2000 NovoMix 30 FlexPen : 29/01/2001 NovoMix 50 Penfill & FlexPen - NovoMix 70 Penfill & FlexPen : 05/10/2005 NOVORAPID : rectificatifs les 17/02/2011, 21/06/2012 et 21/11/2013 NOVOMIX : rectificatifs les 17/02/2011 et 24/07/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	NovoRapid : A : Voies digestives et métabolisme A10 : Médicaments du diabète A10A : Insulines et analogues A10AB : Insulines et analogues d'action rapide A10AB05 : insuline asparte NovoMix : A : Voies digestives et métabolisme A10 : Médicaments du diabète A10A : Insulines et analogues A10AD : Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide A10AD05 : Insuline asparte

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans, à compter du 30/09/2010.

Renouvellement conjoint de NOVORAPID PUMCART inscrit en 2014 (JO du 18 décembre 2014).

Dans le dernier avis de renouvellement de ces spécialités du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR restait important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **NovoRapid** :

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

NovoMix :

NovoMix 30 : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.

NovoMix 50 et 70 : Traitement du diabète de l'adulte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni 10 études cliniques et une méta-analyse concernant l'insuline asparte (NOVORAPID et NOVOMIX), publiées depuis le dernier avis de la Commission de la transparence.

Huit études concernant NOVORAPID :

- deux études^{1,2} de phase IV, randomisées, en ouvert et en deux groupes parallèles, ont comparé des schémas d'administration différents de NOVORAPID chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous traitement par insuline basale ou par insuline detemir, associées aux antidiabétiques oraux ;
- une méta-analyse³ a comparé l'efficacité de l'insuline asparte *versus* insuline humaine, associées à l'insuline NPH pour le bolus post prandial, chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 ;
- une étude⁴ contrôlée, randomisée, en ouvert, a comparé l'incidence d'hypoglycémies sévères sous traitement par un schéma basal bolus associant insuline asparte et insuline detemir *versus* insuline NPH et insuline humaine rapide, chez des patients diabétiques de type 1 à haut risque d'hypoglycémie ;
- trois études^{5,6} contrôlées randomisées, dont deux en ouvert et une en double aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de l'insuline asparte *versus* insuline glulisine et/ou *versus* insuline lispro, administrées par pompe, chez des patients diabétiques de type 1 ;

¹ Rodbard HW et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study) : a randomised, treat-to-target clinical trial, the lancet 2014 ;2 :30-37

² Meneghinini L, and al. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs : The step-wise randomized study, Endocrine practice 2011 ;(17)5 :727-36

³ Heller S, Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus, Journal of diabetes 2013 ;(5)4 :482-491

⁴ Pedersen-Bjergaard U. and al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial, Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:553-561

⁵ Van Bon A, and 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 technology & therapeutics 2011 ;(13); 6 :607-614

- une étude⁷ a évalué par des tests visuels la compatibilité de NOVORAPID avec des médicaments fréquemment utilisés en unités de soins intensifs.

Trois études concernant NOVOMIX :

- une étude⁸ contrôlée, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance de trois stratégies d'intensification après échec d'un traitement basal chez des diabétiques de type 2 non contrôlés ;
- deux études^{9,10} observationnelles ont porté sur l'utilisation, l'efficacité et la tolérance de l'insuline asparte chez des diabétiques de type 2.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (4 PSUR ayant été soumis aux autorités couvrant la période du 1^{er} octobre 2008 au 30 septembre 2014).

38 037 effets indésirables (33 999 non sévères et 4 038 sévères) ont été rapportés dans le dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 30 septembre 2014. L'analyse des données cumulées n'a pas montré de modifications ni de la nature ni de la fréquence des effets indésirables sous insuline asparte.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques suivantes :

NOVORAPID et NOVOMIX

Section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » : « L'administration d'insuline peut provoquer des anticorps anti- insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut nécessiter l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie ».

NOVORAPID

Section 4.8 « Effets indésirables » : l'information sur le risque de développement de lipodystrophie ainsi que les informations sur la façon de réduire ce risque ont été clarifiées afin de rendre l'information plus lisible pour les professionnels de la santé et les patients. En effet, la rotation du point d'injection n'empêche pas nécessairement le développement de lipodystrophie, mais peut aider à les réduire.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

⁶ Tamborlane w. and al. Glycemic control after 6 days of insulin pump reservoir use in type 1 diabetes: Results of double-blind and open-label cross-over trials of insulin lispro and insulin aspart, Journal of Diabetes 2015 ;(7) :270–278

⁷ Voirol P et al. Visual compatibility of insulin aspart with intravenous drugs frequently used in ICU, Eur J Hosp Pharm.2015 ;(22) :123-124

⁸ M. C. Riddle, and al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections, Diabetes, Obesity and Metabolism 2014 ;(16) : 396–402

⁹ Shah S and al. Biphasic Insulin Aspart 30 in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes in Non-western Nations: Results from a Regional Comparative Multinational Observational Study (A1chieve), Diabetes technology & therapeutics 2013 ;(15)11 :954-963.

¹⁰ Valensi P and al. Predictors of achieving HbA1c57% and no hypoglycaemia 6 months after initiation of biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE study, Current Medical Research & Opinion 2013 ;(29) 6 :601–609

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), NOVORAPID a fait l'objet de 597 550 prescriptions :

- ✓ 339 741 prescriptions de NOVORAPID FLEXPEN
- ✓ 231 160 prescriptions de NOVORAPID
- ✓ 26 657 prescriptions de NOVORAPID PENFILL

NOVOMIX a fait l'objet de 280 554 prescriptions :

- ✓ 210 351 prescriptions de NOVOMIX FLEXPEN
- ✓ 70 203 prescriptions de NOVOMIX PENFILL

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les diabètes de type 1 et de type 2 et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte :

Chez le patient diabétique de type 1¹¹ :

Le traitement insulinique est la prise en charge médicamenteuse de référence. Actuellement, le traitement le plus utilisé est un schéma type basal-bolus utilisant les analogues lents en 1 ou 2 injections pour assurer l'insulinisation basale et des injections prandiales d'analogues rapides pour assurer la métabolisation des repas. Ce schéma à 4 ou 5 injections quotidiennes est bien accepté parce qu'il limite le risque d'hypoglycémie et permet de moduler l'insulinothérapie aux diverses circonstances de la vie (possibilité de retarder l'heure ou de sauter un repas, etc.).

Chez le patient diabétique de type 2¹² :

Le traitement médicamenteux repose sur la prise d'antidiabétiques oraux. L'insulinothérapie peut être introduite en cas d'objectifs glycémiques non atteints ou de contre-indications des antidiabétiques oraux chez le patient diabétique de type 2. Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou par une insuline analogue lente si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont le schéma basal-bolus (insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée), ou un schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

Ces recommandations permettent de positionner NOVORAPID et NOVOMIX dans les stratégies thérapeutiques des diabètes de type 1 et de type 2.

¹¹ Site de la Société française d'endocrinologie : <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=392>. Consulté le 7 mai 2015.

¹² HAS-ANSM – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Recommandations de bonnes pratiques – Argumentaire – Janvier 2013. Consultable sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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 reste important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Ces spécialités conservent une place dans la stratégie thérapeutique du diabète.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NOVORAPID reste important dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 à 17 ans

NOVOMIX 30 reste 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

NOVOMIX 50 et NOVOMIX 70 reste important dans le traitement du diabète de l'adulte.

06 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 de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.