

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis  
3 mai 2017

*insuline asparte***NOVORAPID 100 U/ml, solution injectable**

Boîte de 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 352 590 9 7)

**NOVORAPID Penfill 100 U/ml, solution injectable en cartouche**

Boîte de 5 cartouches en verre de 1,6 ml (CIP : 34009 352 592 1 9)

**NOVORAPID FlexPen 100 U/ml, solution injectable en stylo****prérempli**

Boîte de 5 cartouches en verre dans stylo pré-rempli de 3 ml (CIP : 34009 355 274 0 0)

**NOVORAPID InnoLet 100 U/ml, solution injectable en stylo****prérempli**

Boîte de 5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 378 483 5 0)

**NOVORAPID PUMPCART 100 U/ml, solution injectable en cartouche**

Boîte de 5 cartouches en verre de 1,6 ml (CIP : 34009 277 145 7 3)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	<b>A10AB05 (insuline humaine)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« NOVORAPID est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an<sup>1</sup>. »</b>

<sup>1</sup> Le libellé d'indication précédent autorisait la prescription chez l'enfant à partir de 2 ans.

<b>SMR</b>	<b>Important dans l'extension d'indication du diabète de type 1 de l'enfant d'âge ≥ 1 an et &lt;2 ans.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Compte tenu des données cliniques limitées, la Commission considère que NOVORAPID n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant d'âge ≥ 1 an et &lt;2 ans.</b>
<b>ISP</b>	<b>NOVORAPID n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du diabète de type 1 de l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>NOVORAPID est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant à partir de 1 an, dans une pompe portable SC ou en association avec une insuline d'action lente, dans le cadre d'un schéma basal-bolus.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 07/09/1999 (procédure centralisée) Extension d'indication chez l'enfant à partir de 1 an : 21/10/2016 Variation d'AMM en date du 23/06/2016 introduisant la possibilité d'utilisation de NOVORAPID PumpCart avec la pompe Ypsopump. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AB Insulines et analogues d'action rapide A10AB05 Insuline asparte

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication dans le diabète de type 1 chez l'enfant à partir de 1 an (au lieu de 2 ans) des spécialités NOVORAPID (insuline asparte) et d'une demande de modification des conditions d'inscription de NOVORAPID PumpCart suite à la modification d'AMM permettant son utilisation avec la pompe Ypsopump (cf chapitre 04 Posologie ci-après).

En date du 17 juin 2015, dans le cadre du renouvellement d'inscription dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant de 2 à 17 ans, la Commission avait estimé que le SMR de NOVORAPID restait important.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NOVORAPID est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. »

## 04 POSOLOGIE

« La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de l'insuline rapide dépend de chaque individu et sera déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NOVORAPID s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. Il peut aussi être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe.

NOVORAPID peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical si besoin.

Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose d'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % des

besoins peuvent être couverts par NOVORAPID et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

[...]

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

[...]

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an et plus, NOVORAPID peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile, comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas.

La sécurité et l'efficacité de NOVORAPID n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 an."

« NOVORAPID PumpCart

Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)

NOVORAPID PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et YpsoPump.

La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Les enfants ayant un diabète de type 1 doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. La répartition de l'apport alimentaire en énergie et en glucides doit correspondre au profil d'action des insulines et à l'activité physique.

Les objectifs du traitement sont le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées), la prévention du développement staturo-pondéral, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- traitement à 2 injections/j : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir).

- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : injections d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir), et d'une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit.

- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j matin et soir) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j).

- traitement par pompe portable SC (perfusion continue avec débit de base fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit et bolus au moment des repas). L'administration par pompe nécessite l'utilisation d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide).

Les schémas d'administration de type basal-bolus ou par pompe sont ceux qui reproduisent le mieux la physiologie normale. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une autosurveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

En cas de mauvais contrôle métabolique, un changement de schéma insulinique est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique : régime alimentaire, activité physique, observance.

Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Chez l'enfant diabétique de type 1 à partir de 1 an, les comparateurs cliniquement pertinents de NOVORAPID sont :

- Les insulines utilisées comme insuline rapide dans un schéma basal-bolus ou dans un schéma en 2 à 5 injections par jour en association avec une insuline ou un analogue lent.
- Les insulines administrées par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapide).

Parmi les analogues de l'insuline humaine d'action rapide :

- Les études cliniques avec HUMALOG n'ont été réalisées que chez l'enfant à partir de 2 ans ;
- APIDRA est indiqué chez l'enfant à partir de 6 ans.

Parmi les insulines humaines rapides :

- L'AMM d'ACTRAPID mentionne des données pharmacocinétiques chez l'enfant à partir de 6 ans ;
- L'AMM d'UMULINE RAPIDE mentionne qu'aucune donnée n'est disponible chez l'enfant.

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de CT	SMR	ASM R	Prise en charge (Oui/Non)
Les analogues de l'Insuline humaine d'action rapide					
HUMALOG 100 UI/ml (Insuline Lispro) Lilly	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	06/02/2013 (RI)	Important	-	Oui
APIDRA 100 UI/ml (Insuline glulisine) Sanofi-Aventis	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/02/2016 (RI)	Important	-	Oui
Les insulines humaines rapides					
ACTRAPID Novo Nordisk	Traitement du diabète	03/02/2016 (RI)	Important	-	Oui
UMULINE RAPIDE Lilly	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	20/02/2013 (RI)	Important	-	Oui

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent indiqué chez l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

NOVORAPID est pris en charge dans l'indication de son AMM dans les autres pays européens.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

Sans objet.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les résultats de l'étude 3561 qui a comparé l'insuline dégludec (TRESIBA) à l'insuline détémir (LEVEMIR), en association à l'insuline aspartate (NOVORAPID) selon un schéma basal-bolus chez les enfants à partir de 1 an. Cette étude a déjà été examinée par la commission de la Transparence dans le cadre de l'extension d'indication chez l'enfant, à partir de 1 an de LEVEMIR (Avis du 21 septembre 2016 - SMR important).
- les résultats de l'étude 3816 qui avait pour objectif de comparer l'utilisation d'une insuline soluble composée d'insuline dégludec et d'insuline aspart (spécialité RYZODEG ayant l'AMM chez l'enfant à partir de 2 ans depuis le 21/01/2013) + NOVORAPID et de LEVEMIR + NOVORAPID chez les enfants et adolescents à partir de 1 an. Dans la mesure où la spécialité associant l'insuline dégludec et l'insuline aspart a l'AMM chez l'enfant à partir de 2 ans et n'a jamais été évaluée par la Commission, cette étude ne sera pas décrite ci-après.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Etude chez l'enfant diabétique de type 1, d'âge $\geq 1$ an et $< 18$ ans

L'étude 3561 randomisée (1 :1), en 2 groupes parallèles, en ouvert a comparé l'insuline détémir (en injection 1 ou 2 fois par jour) à l'insuline dégludec (en injection 1 fois par jour) pendant 26 semaines, en association à l'insuline rapide aspartate selon un schéma « basal-bolus » chez des enfants âgés  $\geq 1$  an jusqu'à  $< 18$  ans atteints de diabète de type 1. Cette étude a été suivie d'une phase d'extension de 26 semaines d'évaluation de la tolérance à long terme et de l'immunogénicité.

Etude	Type d'étude	Groupes de traitement et effectifs	Population étudiée/ critères d'inclusion	Critère principal d'évaluation
Etude NN1250-3561 <sup>2</sup>	Etude en ouvert, contrôlée versus comparateur actif, randomisée en 2 groupes parallèles. Durée du traitement : 26 semaines	Patients randomisés (ITT) <sup>3</sup> : 350 <sup>4</sup> LEVEMIR + ins. asparte : 176 Insuline dégludec + ins. asparte : 174 Population Per Protocole : 338 LEVEMIR + ins. asparte : 167 Insuline dégludec + ins. asparte : 171	Patients diabétiques de type 1, âgés de 1 à 17 ans Traitement journalier par insuline depuis au moins 3 mois HbA1c ≤ 11% Dose d'insuline totale journalière ≤ 2U/kg	Variation d'HbA1c
Etude d'extension NN1250-3561 (Ext)	Durée du traitement : 26 semaines (52 au total)	Patients inclus : 280 LEVEMIR + ins. asparte : 128 Insuline dégludec + ins.asparte : 152	Patients ayant terminé l'étude 3561	

### Caractéristiques des patients inclus

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 10 ans, avaient un IMC de 18,6 kg/m<sup>2</sup>, une ancienneté du diabète de 4 ± 3,5 ans. Un peu plus de la moitié (55,4 %) était de sexe masculin. Sur les 350 enfants randomisés, 85 enfants étaient âgés entre 1 an et moins de 5 ans dont 4 enfants de moins de 2 ans (2 dans le groupe insuline dégludec et 2 dans le groupe LEVEMIR). Les 4 enfants ont terminé l'étude.

### Résultats sur le critère de jugement principal : variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement

A l'inclusion, l'HbA1c moyenne était de 8,2% dans le groupe insuline dégludec et de 8,1% dans le groupe LEVEMIR. Dans les 2 groupes, l'HbA1c a diminué pendant les 12 premières semaines de traitement.

Après 26 semaines de traitement, l'analyse de sensibilité sur la population PP a mis en évidence une différence de variation d'HbA1c de 0,19 IC95% [0,01; 0,37]. Sur la population ITT, la différence de variation d'HbA1c estimée entre les 2 groupes a été de 0,15 IC95% [-0,03 ; -0,32], p = 0,003), confirmant que le traitement par l'insuline dégludec est non-inférieur au traitement par LEVEMIR<sup>5</sup>.

Dans le sous-groupe de 85 patients âgés de 1 an à 5 ans, l'HbA1c moyenne observée à 26 semaines a été de 7,9 ± 0,9% dans le groupe insuline dégludec (-0,20%) et de 7,8 ± 1,2 % dans le groupe LEVEMIR (-0,22%).

**Parmi les critères de jugement secondaires**, figurait la variation de la dose d'insuline.

La dose moyenne d'insuline dégludec est restée globalement stable durant l'étude, avec une dose moyenne à la fin de l'étude de 0,37 U/kg. La dose moyenne de LEVEMIR a augmenté au cours de l'étude pour atteindre 0,51 U/kg la semaine 26 (versus 0,41 U/kg à l'inclusion). Après 26 semaines, 109 patients (62,3%) du groupe LEVEMIR avaient 2 injections par jour. Les mêmes tendances étaient observées dans le sous-groupe de patients âgé de 1 à 5 ans.

<sup>2</sup> Thalange N et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. Paediatric Diabetes 2015; 16: 164-176.

<sup>3</sup> La randomisation a été stratifiée sur la tranche d'âge : [1 an – 5 ans] ; [6 ans – 11 ans] et [12 ans – 17 ans].

<sup>4</sup> En considérant un écart-type de 1,25 pour l'HbA1c, le nombre de patients nécessaires est de 346 pour démontrer la non-infériorité de l'insuline dégludec (marge de 0,4 %; risque α=0,025) avec une puissance de 80 %.

<sup>5</sup> La non-infériorité de l'insuline dégludec par rapport à LEVEMIR était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence du taux d'HbA1c entre les 2 traitements (insuline dégludec-insuline détemir) à 26 semaines était ≤ 0,4 %.



La dose d'insuline asparte était comparable dans les groupes insuline dégludec et LEVEMIR, à l'inclusion (0,50 U/kg et 0,52 U/kg, respectivement) ainsi qu'à la semaine 26 (0,56 U/kg et 0,57 U/kg, respectivement). Dans le sous-groupe de patients âgé de 1 à 5 ans, la dose d'insuline asparte dans le groupe insuline dégludec a augmenté, tandis que dans le groupe LEVEMIR, celle-ci est restée stable.

**Concernant les épisodes d'hypoglycémie**, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de taux d'hypoglycémies confirmées, d'hypoglycémies sévères ou d'hypoglycémies nocturnes.

### **Résultats sur le critère de jugement secondaire : variation d'HbA1c après 52 semaines de traitement (étude d'extension)**

Parmi les 335 patients (95,7% de la population de l'étude initiale) ayant terminé la phase principale de l'étude, 55 (15,7%) n'ont pas été inclus dans la phase d'extension de l'étude : 37 patients (21,0%) dans le groupe LEVEMIR et 18 patients (18,3%) dans le groupe insuline dégludec. Au total, 280 patients (80%) ont été inclus dans la phase d'extension : 152 patients (87,4%) dans le groupe insuline dégludec et 128 patients (72,7%) dans le groupe LEVEMIR. Une proportion de 86,8% dans le groupe insuline dégludec et 69,3% dans le groupe LEVEMIR ont terminé l'étude à 52 semaines. Parmi les 4 enfants âgés de moins de 2 ans (2 dans chaque groupe) inclus dans l'étude sur 26 semaines, 1 enfant du groupe LEVEMIR n'a pas participé à l'étude d'extension.

Après 52 semaines de traitement, l'HbA1c moyenne observée a été de 7,9% (-0,19%) dans le groupe insuline dégludec et de 7,88% (-0,21%) dans le groupe LEVEMIR (population PP) et de 7,9% (-0,27 %) dans le groupe insuline dégludec et de 7,8 % (-0,22%) dans le groupe LEVEMIR (population ITT). La différence de variation d'HbA1c estimée entre les 2 groupes a été de 0,02 IC95% [-0,18 ; 0,22]) sur la population PP et de - 0,01 IC95% [-0,20 ; 0,19]) sur la population ITT.

Dans le sous-groupe de patients âgés de 1 an à 5 ans, l'HbA1c moyenne observée à 52 semaines était de  $7,8 \pm 0,9\%$  dans le groupe insuline dégludec et de  $7,8 \pm 1,1 \%$  dans le groupe LEVEMIR. La variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -0,36% dans le groupe insuline dégludec et de -0,16% dans le groupe LEVEMIR.

## **09.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **9.2.1 Données issues des études cliniques**

✓ Etude 3561 et son extension à 52 semaines :

Au total, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) était comparable entre le groupe insuline dégludec (92,5%) et le groupe LEVEMIR (89,7%).

Sous-groupe de patients âgés de 1 à 5 ans :

- Dans le groupe insuline dégludec :
  - Le taux d'événements indésirables observés chez les enfants âgés de 1 à 5 ans était de 1310 événements pour 100 patients-années. Ce taux était plus élevé que le taux moyen observé dans la population globale traitée avec l'insuline dégludec.
  - Le taux d'« hypoglycémie » était de 44 événements pour 100 patients-années et le taux d'« augmentation du taux de cétone dans le sang » était de 108 événements pour 100 patients-années.
  - Les réactions au site d'injection ont été plus prononcées dans ce sous-groupe (36 événements par 100 patients-années). Ces événements ont été rapportés par 7 patients (14 événements).
  
- Dans le groupe LEVEMIR :
  - Le taux d'événements indésirables observés chez les enfants âgés de 1 à 5 ans était de 868 événements pour 100 patients-années.



- Le taux d'«hypoglycémie » était de 5 événements pour 100 patients-années. Le taux d'« augmentation du taux de cétone dans le sang » était de 120 événements pour 100 patients-années. Le taux de « réaction au site d'injection » était de 6 événements pour 100 patients-années.

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (2 PSUR couvrant la période d'octobre 2014 à septembre 2015 et d'octobre 2015 à septembre 2016). 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.

### 9.2.3 Données issues du RCP

« L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

#### Population pédiatrique

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. »

### 9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

## 09.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de NOVORAPID chez l'enfant à partir de 1 an repose sur une étude randomisée, en groupes parallèles, en ouvert qui a comparé chez 350 enfants diabétiques de type 1 âgés entre 1 an et 17 ans, l'insuline détémir à l'insuline dégludec pendant 26 semaines en association à l'insuline rapide asparte selon un schéma «basal-bolus». L'objectif de l'étude n'avait pas pour objet l'évaluation de l'insuline asparte, mais la comparaison de l'efficacité et de la tolérance de l'insuline détémir et de l'insuline dégludec, toutes 2 associées à l'insuline asparte. Une phase d'extension de 26 semaines a évalué la tolérance à long terme et l'immunogénicité. Cette étude n'a inclus que 4 enfants âgés entre 1 et 2 ans (2 dans chaque groupe). Sur la population globale de l'étude des enfants âgés de 1 an à 17 ans, après 26 semaines de traitement, l'analyse de sensibilité sur la population PP a mis en évidence une différence de variation d'HbA1c de 0,19 IC95% [0,01; 0,37]) et sur la population ITT, une différence de variation d'HbA1c estimée entre les 2 groupes de 0,15 IC95% [-0,03 ; -0,32], p = 0,003), confirmant que le traitement par

l'insuline dégludec + insuline asparte est non-inférieur au traitement par insuline détémir + insuline asparte. Cette étude, reposant sur un faible effectif de patients, n'apporte pas de démonstration probante de l'intérêt thérapeutique de NOVORAPID chez les enfants âgés de 1 à moins de 2 ans, diabétiques de type 1.

On ne dispose pas de données sur l'impact d'un traitement par NOVORAPID sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des enfants âgés de 1 à 2 ans. En conséquence, il n'est pas démontré que NOVORAPID soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé médical. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

## 09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir avec l'insuline asparte.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille.

L'insuline asparte, analogue rapide de l'insuline, peut être utilisée chez l'enfant diabétique de type 1 à partir de 1 an dans une pompe portable SC ou en association avec une insuline d'action lente, dans le cadre d'un schéma basal-bolus.

L'acceptabilité du traitement (notamment le nombre d'injections quotidiennes nécessaires) est un élément important à prendre en compte, notamment chez l'enfant en bas âge.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 1 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- ▶ NOVORAPID entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans l'extension d'indication.
- ▶ Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM chez l'enfant de plus de 1 an et de moins de 2 ans.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant à partir de 1 an, dans une pompe portable SC ou en association avec une insuline d'action lente, dans le cadre d'un schéma basal-bolus. L'acceptabilité du traitement (notamment le nombre d'injections quotidiennes nécessaires) est un élément important à prendre en compte, notamment chez l'enfant en bas âge.

### ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), NOVORAPID n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du diabète de type 1 de l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NOVORAPID est important dans l'extension d'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu des données cliniques limitées, la Commission considère que NOVORAPID n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant d'âge  $\geq 1$  an et  $< 2$  ans.**

## 011.3 Population cible

La population cible de NOVORAPID, dans son extension d'indication, est représentée par les enfants diabétiques de type 1 âgés entre 1 et 2 ans nécessitant un traitement par insuline. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- La prévalence du diabète varie en fonction du sexe et de la classe d'âge. D'après les données du Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en 2009 la prévalence était estimée à moins de 0,1 % chez les enfants âgés de 0 à 4 ans.
- Selon les données de l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2015 le nombre d'enfants âgés de 1 an était de l'ordre de 791 228.

### **Estimation**

En faisant l'hypothèse que la prévalence maximale du diabète chez les enfants âgés de 1 à 2 ans est de 0,1%, **le nombre d'enfants âgés de 1 an à 2 ans et susceptibles d'être traités par NOVORAPID serait au maximum de 800 patients.**

## **012** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

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