



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JUILLET 2020

insuline asparte
FIASP 100 U/ml, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans la prise en charge du diabète des adolescents et des enfants à partir de 1 an.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- traitement à 2 injections/j : injection d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire,
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire est associé à une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide),

- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j) 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 sous-cutanée (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).

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

Diabète de type 2

Le traitement initial du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent est axé sur la modification des habitudes de vie, car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surpoids. Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Place du médicament

Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an, FIASP (insuline asparte) est un traitement de 1^{ère} intention dans le cadre d'un schéma basal-bolus.

En tant qu'insuline d'action rapide, la place dans la stratégie thérapeutique de FIASP (insuline asparte) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an est la suivante :

- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Dans l'étude disponible, l'incidence plus élevée des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée dans le groupe FIASP, notamment en administration post prandiale, comparé au groupe NOVORAPID, tous 2 à base du même principe actif (insuline asparte), interroge sur l'intérêt de son utilisation par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans une population pédiatrique.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité puis de la supériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), ainsi que de la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (critère de jugement principal) dans une étude réalisée chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1, - de la seule disponibilité de résultats d'efficacité sur un critère intermédiaire et de l'absence de donnée de morbi-mortalité, - du profil de tolérance de FIASP (insuline asparte) qui apparaît similaire à celui de NOVORAPID (insuline asparte), avec toutefois davantage d'épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée par la glycémie, notamment en administration post prandiale comparé au groupe NOVORAPID (insuline asparte) dans cette même étude, - et de l'absence de donnée de qualité de vie, <p>la commission de la Transparence considère que FIASP (insuline asparte) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans la prise en charge du diabète des adolescents et des enfants à partir de 1 an.</p>
ISP	FIASP (insuline asparte) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an, FIASP (insuline asparte) est un traitement de 1ère intention dans le cadre d'un schéma basal-bolus.</p> <p>En tant qu'insuline d'action rapide, la place dans la stratégie thérapeutique de FIASP (insuline asparte) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an est la suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. - dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic. <p>Dans l'étude disponible, l'incidence plus élevée des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée dans le groupe FIASP, notamment en administration post prandiale, comparé au groupe NOVORAPID, tous 2 à base du même principe actif (insuline asparte), interroge sur l'intérêt de son utilisation par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans une population pédiatrique.</p>
Population cible	Le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de plus de 1 an à moins de 18 ans susceptibles d'être traités par FIASP (insuline asparte) serait au maximum de 25 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication de FIASP (insuline asparte) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du diabète des enfants âgés de 1 an et plus et des adolescents.

FIASP (insuline asparte) a obtenu l'AMM dans cette extension d'indication le 27 juin 2019.

L'insuline asparte est une insuline d'action rapide.

Dans son avis d'inscription en date du 19 juillet 2017, dans le traitement du diabète de l'adulte, la Commission de la Transparence avait considéré que compte tenu des données d'efficacité disponibles montrant la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans une étude réalisée dans le diabète de type 1 et une étude réalisée dans le diabète de type 2 :

- le service médical rendu (SMR) par FIASP (insuline asparte) est important dans l'indication de l'AMM,
- FIASP (insuline asparte) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NOVORAPID (insuline asparte).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du diabète de l'adulte, **des adolescents et des enfants âgés de 1 an et plus.** »

La demande d'inscription concerne l'enfant à partir de 1 an et l'adolescent.

03 POSOLOGIE

« FIASP est une insuline prandiale à administrer par voie sous-cutanée dans les 2 minutes qui précèdent le début du repas, et éventuellement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1 du RCP).

La posologie de FIASP dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. FIASP, administré par injection sous-cutanée, doit être utilisé en association avec une insuline d'action intermédiaire ou prolongée administrée au moins une fois par jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, environ 50 % de ces besoins peuvent être couverts par FIASP et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée.

Chez les adultes, les adolescents et les enfants, les besoins individuels quotidiens totaux en insuline peuvent varier et se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour.

Une surveillance glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

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. Dans ces conditions, la glycémie doit être surveillée de manière adéquate.

La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Les patients avec un schéma de type basal-bolus qui oublient leur dose au moment du repas doivent être avertis qu'il est nécessaire de surveiller leur glycémie afin de déterminer s'ils ont besoin d'une dose d'insuline. Au repas suivant, les patients doivent reprendre leur horaire de dose habituel.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris FIASP, est exprimée en unités. Une (1) unité de FIASP correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

Le délai d'action rapide doit être pris en compte lors de la prescription de FIASP (voir rubrique 5.1 du RCP).

Initiation

Patients diabétiques de type 1

Chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose initiale recommandée est d'environ 50 % de la dose d'insuline quotidienne totale et doit être répartie entre les repas selon la quantité et la composition de ces derniers. Le restant de la dose d'insuline quotidienne totale doit être apporté par une insuline à durée d'action prolongée ou intermédiaire. En règle générale, pour calculer la dose d'insuline quotidienne totale initiale nécessaire chez les patients diabétiques de type 1 n'ayant jamais reçu d'insuline, il est possible d'utiliser le calcul de 0,2 à 0,4 unité d'insuline par kilogramme de poids corporel.

Patients diabétiques de type 2

La dose initiale proposée est de 4 unités lors d'un ou plusieurs repas. Le nombre d'injections et l'ajustement des doses dépendent de l'objectif glycémique individuel, ainsi que de la quantité et de la composition des repas.

Un ajustement de la dose peut être effectué quotidiennement en fonction de l'auto-contrôle glycémique du(des) jour(s) précédent(s), comme indiqué au Tableau 1 du RCP.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de FIASP chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

Troubles rénaux ou hépatiques

Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins en insuline du patient. Chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques, il est recommandé d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

FIASP peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an (voir rubrique 5.1 du RCP). Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de FIASP chez les enfants de moins de 2 ans.

Il est recommandé d'administrer FIASP avant le repas (0 à 2 minutes), avec la flexibilité de l'administrer jusqu'à 20 minutes après le début du repas dans les situations comportant des incertitudes quant à la prise du repas.

En remplacement d'autres insulines

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du remplacement d'une autre insuline prandiale et durant les premières semaines qui suivent. Le changement d'insuline prandiale peut être effectué dose pour dose. En cas de changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline pour FIASP, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical strict, et un changement de posologie pourra être nécessaire.

Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines à action prolongée ou intermédiaire ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. »

► Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 (DT1) 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 la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose, de normaliser l'HbA1c, de permettre un développement staturo-pondéral normal, et de prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées).

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- Traitement à 2 injections/j : injection 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 : 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) est associé à 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) 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 sous-cutanée (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 auto-surveillance glycémique (facilitée par la pose d'un lecteur de la glycémie interstitielle) 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 et adolescent, de ses préférences, de son mode de vie et ceux de sa famille.

Les pratiques diffèrent souvent d'un pays à l'autre et entre les centres¹. En France, il est généralement recommandé :

- Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, la dose totale journalière (en moyenne 0,9UI/kg de poids) comporte généralement 2 injections sous-cutanées, le matin au petit-déjeuner : 2/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du matin, soit 0,2 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du matin, soit 0,4UI/kg) et le soir au dîner : 1/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du soir, soit 0,1 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du soir, soit 0,2UI/kg).
- Chez l'enfant âgé de plus de 11 ans, l'insulinothérapie est habituellement assurée par un schéma « basal-bolus » comportant une injection d'insuline lente pour couvrir les besoins de base et une injection d'insuline rapide avant chaque repas. Ainsi, la dose totale journalière (en moyenne 1 UI/kg de poids) se distribue entre la posologie d'insuline rapide, elle-même répartie entre 25% avant le petit-déjeuner, 20% avant le déjeuner, 5% avant le goûter et 15% avant le dîner + 35% de la dose totale d'insuline lente.

¹ Cameron FG, Wherett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. Lancet 2015; 385:2096-106.

▮ Diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 (DT2) de l'enfant et de l'adolescent reste relativement faible avec environ 2,5 cas pour 100 000 en Europe².

Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent doit être pris en charge par une équipe de soins multidisciplinaire incluant différents professionnels de santé. Le traitement initial est axé sur la modification des habitudes de vie (régime, exercice physique), car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surpoids^{3,4}.

Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Plusieurs spécialités à base d'insuline d'action rapide ayant l'AMM dans le diabète de l'enfant à partir de 1 an et l'adolescent sont disponibles, telles que l'insuline lispro et l'insuline asparte.

Le besoin médical en insuline d'action rapide dans la prise en charge du diabète de l'enfant à partir de l'âge de 1 an et de l'adolescent est déjà couvert par les alternatives disponibles.

² EMA. EPAR – Assessment report TOUJEO. 28 November 2019. EMA/CHMP/596054/2019.)

³ Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S and Henderson M. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Can J Diabetes 2018; 42 (Suppl 1): S247-S254.

⁴ Silva Arslanian, Fida Bacha, Margaret Grey, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2018;41:2648–2668 | <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIASP (insuline asparte) sont les insulines rapides utilisées dans le traitement du diabète de type 1 et 2 chez les adolescents et les enfants âgés de 1 an et plus.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
NOVORAPID 100 UI/ml Insuline asparte Novo Nordisk	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 1 à 17 ans	15/05/2017 (EI)	Important	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 <2 ans.	Oui
HUMALOG 100 UI/ml Insuline Lispro Lilly	Oui	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
HUMALOG 200 UI/ml Insuline Lispro Lilly	Oui	Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG 200 UI/ml est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.	04/02/2015	Important	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.	Oui
APIDRA 100 UI/ml Insuline glulisine Sanofi-Aventis	Oui	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
INSULINE LISPRO SANOFI ⁵ Insuline Lispro Sanofi-Aventis	Oui	Traitement des adultes et des enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. INSULINE LISPRO SANOFI est également indiquée pour la stabilisation initiale du diabète	05/12/2018	Important	INSULINE LISPRO SANOFI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament de référence HUMALOG.	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

⁵ Médicament biosimilaire de HUMALOG 100 unités/ml solution injectable

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les règles hygiéno-diététiques font partie de la prise en charge du diabète.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIASP (insuline asparte) sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (Angleterre, Pays de Galles) Non (Ecosse)	-
Allemagne	Oui	-
Espagne	Oui	-
Italie	Non	
USA	En cours	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19/07/2017 (Inscription)
Indication	Traitement du diabète de l'adulte
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	FIASP est un traitement de première intention, chez les patients diabétiques insulino-requérants, nécessitant l'administration d'insuline rapide pour contrôler les glycémies post-prandiales selon un schéma multi-injections (en association à l'insuline basale) ou en pompe à insuline.
ASMR (libellé)	Compte tenu des données d'efficacité disponibles montrant la non-infériorité de FIASP par rapport à l'insuline asparte (NOVORAPID) dans une étude réalisée dans le diabète de type 1 et une étude dans le diabète de type 2, la commission estime que FIASP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NOVORAPID.
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FIASP (insuline asparte) dans l'extension d'indication chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an et l'adolescent repose sur une étude clinique (ONSET-7, NN1218-4101) de phase IIIb. Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de FIASP (insuline asparte) pendant et après le repas versus NOVORAPID (insuline asparte), en association avec l'insuline degludec, selon un schéma basal-bolus, chez des enfants et adolescents âgés de plus de 1 an à moins de 18 ans, atteints de diabète de type 1 et sur une durée de 26 semaines.

Trois groupes de traitements ont été évalués : FIASP (insuline asparte) en administration prandiale (soit 0 à 2 minutes avant le début du repas), FIASP (insuline asparte) en administration post

prandiale (soit 20 minutes après le début du repas) et NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale. L'étude était réalisée en double aveugle pour les 2 groupes en administration prandiale et en ouvert pour le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données précédemment évaluées chez l'adulte⁶

Dans le diabète de type 1, l'étude ONSET 1 de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle pour les 2 groupes principaux, a permis d'évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique (variation d'HbA1c) de FIASP par rapport à NOVORAPID en administration prandiale, en association à l'insuline détémir chez des patients adultes diabétiques de type 1.

Chez 1 143 patients atteints de diabète de type 1, après 26 semaines de traitement, la réduction moyenne d'HbA1c a été de :

- 0,32% dans le groupe FIASP (insuline asparte) (HbA1c = 7,31%) ;
- 0,17% dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) (HbA1c = 7,42%)

en administration prandiale selon un schéma basal-bolus en association à l'insuline détémir (1 ou 2 injections par jour). La non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) a été démontrée, avec une différence de variation de -0,15% IC95% [-0,23 ; -0,07] dans la population FAS, avec une borne supérieure de l'IC à 95% inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité prévues au protocole.

Dans le diabète de type 2, l'étude ONSET 2 de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, a permis d'évaluer l'efficacité sur le contrôle glycémique (variation d'HbA1c) de FIASP par rapport à NOVORAPID en administration prandiale, en association à l'insuline glargine et à la metformine chez des patients diabétiques de type 2.

Chez 689 patients atteints de diabète de type 2 randomisés en 2 groupes parallèles afin de recevoir, en association à l'insuline glargine (une injection par jour), FIASP (insuline asparte) ou NOVORAPID (insuline asparte) administrés au moment des repas, après les 26 semaines de traitement, la réduction moyenne de l'HbA1c a été de :

- 1,36% dans le groupe FIASP (insuline asparte) (HbA1c = 6,63%)
- 1,38% dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) (HbA1c = 6,59%)

La non-infériorité de FIASP (insuline asparte) par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) a été démontrée avec une différence de variation de -0,02% IC95% [-0,15 ; 0,10] dans la population FAS, avec une borne supérieure de l'IC à 95% inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité.

8.1.2 Etude de non-infériorité versus NOVORAPID (insuline asparte) chez des enfants âgés de plus de 1 an et des adolescents atteints de diabète de type 1 (ONSET-7)

Référence	Etude ONSET-7 - NN1218-4101
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02670915
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité en termes de variation d'HbA1c de FIASP (insuline asparte) pendant (non-infériorité puis supériorité) et après le repas (non infériorité) versus NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale, en association à l'insuline dégludec chez des enfants âgés de plus de 1 an et des adolescents, atteints de diabète de type 1, après 26 semaines de traitement.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence FIASP (insuline asparte). 19 juillet 2017.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

Type de l'étude	<p>Etude de phase IIIb, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle pour les 2 groupes en administration prandiale, en ouvert pour le groupe en administration post prandiale, comparative versus comparateur actif, en 3 groupes parallèles. Durée du traitement : 26 semaines</p> <p>Stratifiée par groupe d'âge (supérieur ou égal à 1 ; de 1 à 3 ans, de 3 à 6 ans, de 6 à 12 ans et de 12 à 18 ans).</p>
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 4 mai 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 3 mars 2018 Etude conduite dans 150 centres dans 17 pays (dont aucun centre en France).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de diabète de type 1 - Patients âgés de 1 an et plus à moins de 18 ans - Traitement journalier par insuline basale ou insuline NPH depuis au moins 90 jours avec une dose totale quotidienne d'insuline $\leq 2,0$ U/kg. - HbA1c $\leq 9,5\%$
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Plus d'un épisode d'acidocétose ayant nécessité une hospitalisation dans les 90 jours précédents l'inclusion - Episodes hypoglycémiques sévères récurrents
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 4 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de sélection puis une période de run in de 12 semaines au cours de laquelle était effectuée une titration en insuline basale selon les recommandations ISPAD⁷. Durant la période de run in, les patients étaient traités par insuline dégludec et NOVORAPID. Les patients étaient randomisés à la fin de cette période. - une période de traitement de 26 semaines - une période de suivi de 30 jours. <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude sur une échelle de temps allant de la semaine -14 à la semaine 30. Il est divisé en deux phases principales : une période de 12 semaines de 'run-in' et une période de 26 semaines de traitement. La phase de 'run-in' commence à la semaine -14 avec un 'Screening' et se termine à la semaine 0 avec la 'Randomisation'. Pendant cette période, les patients reçoivent de l'insuline NovoRapid® et de l'insuline dégludec. À la semaine 0, les patients sont randomisés dans trois groupes de 250 sujets chacun : 1) insuline à action rapide (FIASP) et insuline dégludec (administration prandiale) ; 2) NovoRapid® et insuline dégludec (administration prandiale) ; 3) insuline à action rapide (FIASP) et insuline dégludec (administration post-prandiale). Les deux premières semaines de la phase de traitement (semaines 0 et 1) sont marquées comme 'Screening'. Les visites de suivi (FU1 et FU2) ont lieu à la semaine 26 et à la semaine 30. Une note indique que les patients sont traités avec des produits commercialisés avant le run-in et après la fin du traitement.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1) dans l'un des 3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FIASP (administration prandiale soit (dire 0 à 2 minutes avant le début du repas) + insuline dégludec - NOVORAPID (administration prandiale) + insuline dégludec - FIASP (administration post-prandiale soit 20 minutes après le début du repas) + insuline dégludec
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à l'inclusion (étude de non-infériorité avec une marge de non-infériorité prédéterminée de 0,4%, analyse sur la population FAS)
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires (prise en compte de la multiplicité des tests non prévue) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation moyenne de la glycémie post prandiale après les 3 repas - Pourcentage de patients ayant atteint un HbA1c < 7,5% et pourcentage de patients ayant atteints un HbA1c < 7,5% sans connaître d'hypoglycémies sévères

⁷ Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycaemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:102-14.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 11/22
Avis définitif

	- Dose d'insuline
Taille de l'échantillon	Un total de 250 patients par groupe (750 au total) permettait de mettre en évidence une non-infériorité, avec une marge de non-infériorité de 0,4%, entre le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale et le groupe NOVORAPID (insuline asparte), avec une puissance de 93%. Le calcul était basé sur une déviation standard de 1,3% avec un risque alpha unilatéral de 2,5%.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Une analyse hiérarchique était prévue pour les tests de non-infériorité et supériorité du critère principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etape 1 (analyse du critère de jugement principal) : non infériorité (non-infériorité démontrée si la borne supérieure de l'IC à 95% de la différence entre les deux produits est inférieure à 0,4%) de FIASP (insuline asparte) <u>en administration prandiale</u> versus NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale, en association avec l'insuline dégludec, en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement. - Etape 2 : analyse de la non-infériorité (non-infériorité démontrée si la borne supérieure de l'IC à 95% de la différence entre les deux produits est inférieure à 0,4%) de FIASP (insuline asparte) <u>en administration post prandiale</u> versus NOVORAPID (insuline asparte), en association avec l'insuline dégludec, en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement. - Etape 3 : analyse de la <u>supériorité</u> (risque alpha unilatéral de 2,5%) de FIASP (insuline asparte) en <u>administration prandiale</u> versus NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale, en association avec l'insuline dégludec, en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement. <p>Une première analyse était réalisée en incluant les données collectées des patients qui ont arrêté le traitement (analyse « in trial »). Une deuxième analyse était réalisée uniquement sur les patients ayant continué le traitement (excluant les données des patients qui ont arrêté leur traitement au cours de l'étude).</p> <p><u>Populations d'analyse</u> Population ITT : tous les patients randomisés. Population PP : tous les patients randomisés conformes aux critères d'inclusion et de non-inclusion. Population tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 777 patients ont été randomisés (population ITT) dont :

- 260 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale,
- 259 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale,
- 258 patients dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale (population FAS).

La population per protocole ou population tolérance totalisait 777 patients dont :

- 261 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale,
- 258 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale,
- 258 patients dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) en administration.

Un taux de 98,5 % des patients du groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale ont terminé l'étude, 96,9 % des patients du groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 98,1% des patients du groupe NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale.

Au total 21 (2,4%) patients ont arrêté prématurément l'étude, dont 6 patients (2,3%) du groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 9 patients (3,5%) du groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 6 patients (2,3%) du groupe NOVORAPID (insuline asparte).

Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison de la survenue d'effets indésirables liés à des hypoglycémies sévères. Le motif le plus fréquent d'un arrêt prématuré de l'étude n'était pas en lien avec le traitement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 3 groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 11,68 ans (\pm 3,61), avaient un IMC moyen de 19,66 kg/m² (\pm 3,65) et un diabète évoluant depuis en moyenne 4,38 années (\pm 3,26). La valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,56% (\pm 0,82%, Min 4,9% - Max 10,6%).

Sur les 777 enfants randomisés, 46 enfants étaient âgés entre 1 an et 6 ans dont 4 enfants âgés de moins de 3 ans (2 dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale et 2 dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	FIASP prandiale (n=260)	FIASP post prandiale (n=259)	NOVORAPID prandiale (n=258)	Total (n=777)
Age, (ans)				
Moyenne	11,72	11,62	11,70	11,68
Médiane	12,00	12,00	12,00	12,00
Ecart-type	3,74	3,65	3,44	3,61
IMC, (kg/m²)				
Moyenne	19,69	19,66	19,64	19,66
Médiane	18,89	18,52	18,91	18,81
Ecart-type	3,75	4,02	3,78	3,65
Ancienneté du diabète, (ans)				
Moyenne	4,45	4,38	4,31	4,38
Médiane	3,29	3,78	3,44	3,45
Ecart-type	3,50	3,15	3,14	3,26
Sexe				
Masculin (n, %)	126 (48,5)	122 (47,1)	110 (42,6)	358 (46,1)
Féminin (n, %)	134 (51,5)	137 (52,9)	148 (57,4)	419 (53,9)
HbA1c % (moyenne (DS))	7,57 (0,80)	7,58 (0,84)	7,53 (0,83)	7,56 (0,82)

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population FAS)

La non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale a été démontrée par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) sur la variation de l'HbA1c après 26 semaines de traitement, avec une différence de -0,17%, IC 95% [-0,3 ; -0,03], la borne supérieure de l'IC à 95 % étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%.

Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c moyenne était de 7,62% dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale (+0,06% par rapport à l'inclusion) et de 7,78% dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) (+0,22% par rapport à l'inclusion).

La non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale a également été démontrée par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) sur la variation de l'HbA1c après 26 semaines de traitement, avec une différence de 0,13%, IC 95% [-0,01 ; 0,26], la borne supérieure de l'IC à 95 % étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%.

Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c moyenne était de 7,91% dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale (+0,35% rapport à l'inclusion) et de 7,78% dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) (+0,22% par rapport à l'inclusion).

La supériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) en termes de variation de HbA1c après 26 semaines de traitement a également été démontrée avec une différence de -0,17 %, IC 95% [-0,3 ; -0,03], p=0,007 (test unilatéral, risque alpha fixé à 2,5%).

► Critères de jugement secondaires exploratoires (prise en compte de la multiplicité des tests non prévue)

Il n'a pas été suggéré de différence en termes de pourcentage de patient ayant atteint un taux d'HbA1c < 7,5 % à 26 semaines entre le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale et NOVORAPID (insuline asparte) (OR : 1,33 [0,87 ; 2,01]) ou entre FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et NOVORAPID (insuline asparte) (OR : 0,66 [0,43 ; 1,02]) (tableau 2).

Il n'a pas non plus été suggéré de différence en termes de taux de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7,5 % sans épisode d'hypoglycémie sévère à 26 semaines, entre le groupe FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale et NOVORAPID (insuline aspartate) (OR : 1,37 [0,91 ; 2,08]) ou entre FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et NOVORAPID (insuline aspartate) (OR : 0,68 [0,44 ; 1,04]) (tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant atteint un HbA1c < 7,5% et pourcentage de patients ayant atteint un HbA1c < 7,5% sans hypoglycémie sévère à 26 semaines (critères de jugement exploratoires)

	Groupe FIASP pendant le repas (n=260)	Groupe FIASP après le repas (n=259)	Groupe NOVORAPID (n=258)
<u>A l'inclusion</u>			
Patients ayant atteint un HbA1c < 7,5% (n, %)	116 (44,6%)	113 (43,6%)	129 (50,0%)
<u>A 26 semaines</u>			
Patients ayant atteint un HbA1c < 7,5% (n, %)	100 (42,3%)	82 (31,7%)	102 (39,5%)
Patients ayant atteints un HbA1c < 7,5% sans hypoglycémie sévère (n, %)	109 (41,9%)	80 (30,9 %)	99 (38,4%)

► Doses totales d'insuline

Les doses totales moyennes et médianes d'insuline étaient similaires entre les 3 groupes de traitement au début de l'étude et ont évolué de façon similaire dans les trois groupes après 26 semaines de traitement.

Tableau 3 : Doses totales d'insuline

	Groupe FIASP pendant le repas (n =260)	Groupe FIASP après le repas (n =259)	Groupe NOVORAPID (n =258)
Dose d'insuline totale à la semaine 0 (U/kg)			
Moyenne	0,853	0,847	0,829
Médiane	0,811	0,780	0,780
Ecart type	0,320	0,341	0,320
Dose d'insuline totale à la fin de l'étude (U/kg)			
Moyenne	0,915	0,916	0,877
Médiane	0,851	0,839	0,817
Ecart type	0,413	0,373	0,341

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue au cours de l'étude ONSET-7.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données issues des études cliniques chez l'adulte

Dans la population de l'analyse groupée de 4 études (ONSET 1, ONSET 2, ONSET 3 et ONSET 4), le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables était de 61% pour FIASP (insuline aspartate) et de 65% pour le comparateur (NOVORAPID (insuline aspartate) et insuline basale) correspondant à des taux de 394 et 376 événements pour 100 patients-années, respectivement. La plupart des événements indésirables rapportés étaient non graves et non imputables aux traitements de l'étude.

Outre les hypoglycémies, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FIASP (insuline aspartate) et les comparateurs étaient les rhinopharyngites (37,1

et 33,9 événements pour 100 patients-années, respectivement), les infections des voies respiratoires supérieures (14,9 et 17,8 événements pour 100 patients-années, respectivement) et les céphalées (14,8 et 17,2 événements pour 100 patients-années, respectivement).

8.3.1.2 Etude de non-infériorité FIASP (insuline aspartate) versus NOVORAPID (insuline aspartate) chez des enfants âgés de 1 an et plus et des adolescents (ONSET-7)

La population de tolérance de cette étude comprenait 519 patients traités par FIASP (insuline aspartate) (dont 32 patients d'âge compris entre 1 et 6 ans, 200 patients d'âge compris entre 6 et 12 ans et 287 patients d'âge compris entre 12 et 18 ans) et 258 patients traités par NOVORAPID (insuline aspartate), soit un total de 777 patients.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable était similaire dans les trois groupes : 73,9% chez les patients traités par FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale, 77,1% chez les patients traités par FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et 78,7% chez les patients traités par NOVORAPID (insuline aspartate).

Tableau 4 : Evénement indésirables

	Groupe FIASP pendant le repas (n =260)	Groupe FIASP après le repas (n =259)	Groupe NOVORAPID (n =258)
Nombre d'événements			
n, %	193 (73,9)	199 (77,1)	203 (78,7)
Nombre d'événements	576	678	593
Taux d'événements pour 100 patients	448,6	531,1	464,5
Evènements indésirables graves			
n, %	5 (1,9)	13 (5,0)	9 (3,5)
Nombre d'événements	7	15	13
Taux d'événements pour 100 patients	5,5	11,8	10,2

La majorité des événements indésirables ont été considérés comme légers, 85% (1573 sur 1847 événements) ou modérées 14 % (257/1847).

Les **événements indésirables les plus fréquents** étaient des infections respiratoires hautes virales pour 23,0% des patients du groupe FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale, 20,5% des patients du groupe FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et 18,6% des patients du groupe NOVORAPID (insuline aspartate), puis des infections respiratoires hautes respectivement pour 8,4%, 12,4% et 10,1% et des maux de tête pour respectivement 6,1%, 10,1% et 8.5%.

Au total, 62 événements indésirables ont été rapportés comme étant **possiblement ou probablement liés au traitement** pour 49 patients : 13 patients (5%) dans le groupe FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale, 17 patients (6,6%) dans le groupe FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et 19 patients (7,4%) dans le groupe NOVORAPID (insuline aspartate). Au total, 7 des 62 événements indésirables rapportés comme étant possiblement ou probablement liés au traitement ont été considérés comme graves (2 dans le groupe des patients traités par FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale, 4 chez les patients traités par FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et 1 chez les patients traités par NOVORAPID (insuline aspartate). Il s'agissait de 3 cas de surdosage accidentel, 2 d'hypoglycémies et 2 comas hypoglycémiques.

Le nombre de patients ayant rapporté une hypoglycémie sévère était de 3 (1,1%) patients dans le groupe FIASP (insuline aspartate) en administration prandiale, 8 (3,1%) patients dans le groupe FIASP (insuline aspartate) en administration post prandiale et 4 (1,6%) patients dans le groupe NOVORAPID (insuline aspartate).

Un total de 35 **événements indésirables graves** a été rapporté par 27 patients (3,5%) : 7 événements (5 patients, 1,9%) liés au traitement dans le groupe FIASP (insuline aspartate) en

administration prandiale, 15 (13 patients, 5%) dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 13 (9 patients, 3,5%) dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte).

La proportion de patients ayant rapporté un épisode hypoglycémique était similaire entre les trois groupes de traitement (96,2% pour les patients traités par FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 96,9% avec FIASP (insuline asparte) en administration prandiale et 96,5% avec NOVORAPID (insuline asparte)).

Au total, 10 453 cas d'hypoglycémies sévère ou confirmée par la glycémie ont été rapportés chez 672 patients (86,5%). La proportion des patients concernés était similaire entre les trois groupes : 87,4% pour les patients traités par FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale, 88% de patients traités par FIASP (insuline asparte) en administration prandiale et 84,1% des patients traités par NOVORAPID (insuline asparte).

Une proportion plus élevée de patients a rapporté des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée par la glycémie dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale (48,4%) comparé au groupe NOVORAPID (insuline asparte) (40,3%) ou au groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale (42,9%).

Un total de 17 événements de lipodystrophie a été rapporté par 15 (1,9%) patients : 8 événements rapportés par 7 (2,7%) patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 5 événements rapportés par 4 (1,6%) patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 4 événements rapportés par 4 (1,6%) patients dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte).

Aucun décès n'a été rapporté dans les groupes FIASP (insuline asparte) versus un décès dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte). Ce décès a été déclaré comme non lié au traitement par les investigateurs.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)⁸

Risques importants identifiés	- aucun
Risques importants potentiels	- aucun
Informations manquantes	- aucun

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni 2 PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2016 au 30 septembre 2018 qui ne met pas en évidence de nouveau signal de tolérance.

8.3.4 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité ont été étudiées dans le cadre d'un essai thérapeutique confirmatoire chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à moins de 18 ans. Dans l'essai, 519 patients ont été traités avec FIASP. Globalement, la fréquence, le type et la gravité des effets indésirables dans la population pédiatrique n'indiquent pas de différences par rapport aux données issues de la population adulte. Une lipodystrophie (comprenant lipohypertrophie et lipoatrophie) au site d'injection a été rapportée plus souvent dans cette étude chez des patients pédiatriques par rapport aux études menées chez l'adulte. Dans la population pédiatrique, une lipodystrophie a été rapportée à une fréquence de 2,1 % pour FIASP contre 1,6 % pour NOVORAPID. »

⁸ Version 3.0. 31 janvier 2018.

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de FIASP (insuline asparte) dans l'extension d'indication chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an et l'adolescent repose sur une étude clinique de phase IIIb, randomisée de non-infériorité versus NOVORAPID (insuline asparte), ayant inclus des enfants âgés de plus de 1 an et des adolescents diabétiques de type 1, et dont les groupes ont été évalués :

- en ouvert pour le groupe FIASP (insuline asparte) administration post prandiale
- en double aveugle pour les 2 groupes FIASP (insuline asparte) et NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Un total de 777 patients a été randomisé dont 260 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 259 patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 258 patients dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte) en administration prandiale (population FAS).

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 11,68 ans (\pm 3,61), avaient un diabète évoluant depuis en moyenne 4,38 années (\pm 3,26). La valeur moyenne de l'HbA1c était de 7,56% (\pm 0,82%, Min 4,9% - Max 10,6%) à l'inclusion. L'étude n'a inclus aucun enfant âgé de 1 an à 2 ans.

Le critère de jugement principal était la variation d'HbA1C après 26 semaines de traitement (étude de non-infériorité avec une marge prédéfinie de 0,4%). Une analyse séquentielle hiérarchique a montré sur ce critère :

- la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), avec une différence de -0,17%, IC 95% [-0,3 ; -0,03], la borne supérieure de l'IC à 95 % étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4% ; puis la supériorité de FIASP (insuline asparte) ($p=0,007$, test unilatéral) ;
- la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), avec une différence de 0,13%, IC 95% [-0,01 ; 0,26], la borne supérieure de l'IC à 95 % étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,4%.

► Tolérance

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable était similaire dans les trois groupes : 73,9% chez les patients traités par FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 77,1% chez les patients traités par FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 78,7% chez les patients traités par NOVORAPID (insuline asparte).

Une proportion plus élevée de patients a rapporté des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée par la glycémie dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale (48,4%) comparé au groupe NOVORAPID (insuline asparte) (40,3%) ou au groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale (42,9%).

Un total de 17 événements de lipodystrophie a été rapporté par 15 (1,9%) patients, 8 événements rapportés par 7 (2,7%) patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration prandiale, 5 événements rapportés par 4 (1,6%) patients dans le groupe FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale et 4 événements rapportés par 4 (1,6%) patients dans le groupe NOVORAPID (insuline asparte).

► Discussion

Il a été démontré la non-infériorité puis la supériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans cette étude en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines.

Seule la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale chez des patients diabétiques de type 1 a été démontrée par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) avec une marge de 0,4%, sur ce même critère.

La Commission regrette la seule disponibilité de résultats sur la variation d'HbA1c, critère intermédiaire et l'absence de donnée sur la morbi-mortalité.

Il est à noter que les doses totales d'insulines ont évolué de façon similaire dans les 2 groupes.

La Commission relève qu'une proportion plus élevée de patients a rapporté des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée par la glycémie dans le groupe FIASP (insuline aspartate), en administration post prandiale comparé au groupe NOVORAPID (insuline aspartate). Dans la mesure où le principe actif de NOVORAPID et de FIASP est identique (insuline aspartate), ces événements indésirables plus fréquents avec FIASP (insuline aspartate), notamment en administration post prandiale, interrogent sur l'intérêt de FIASP (insuline aspartate) par rapport à NOVORAPID (insuline aspartate) dans une population pédiatrique.

On ne dispose pas de données cliniques dans le traitement du diabète de type 2 des enfants de plus de 1 an et adolescents. Il est à noter que les autres insulines d'action rapide indiquées dans le diabète de l'enfant de plus de 1 an et l'adolescent n'ont pas non plus fourni d'étude clinique réalisée dans cette population.

Aucune donnée de qualité de vie, ni d'impact de FIASP (insuline aspartate) sur l'organisation des soins n'est disponible.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de FIASP (insuline aspartate) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, FIASP (insuline aspartate) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.

08.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir avec FIASP (insuline aspartate).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

► Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 (DT1) 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 la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose, de normaliser l'HbA1c, de permettre un développement staturo-pondéral normal, et de prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées).

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- Traitement à 2 injections/j : injection 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 : 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) est associé à 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) 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 sous-cutanée (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 auto-surveillance glycémique (facilitée par la pose d'un lecteur de la glycémie interstitielle) 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 et adolescent, de ses préférences, de son mode de vie et ceux de sa famille.

Les pratiques diffèrent souvent d'un pays à l'autre et entre les centres¹. En France, il est généralement recommandé :

- Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, la dose totale journalière (en moyenne 0,9UI/kg de poids) comporte généralement 2 injections sous-cutanées, le matin au petit-déjeuner : 2/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du matin, soit 0,2 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du matin, soit 0,4UI/kg) et le soir au dîner : 1/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du soir, soit 0,1 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du soir, soit 0,2UI/kg).
- Chez l'enfant âgé de plus de 11 ans, l'insulinothérapie est habituellement assurée par un schéma « basal-bolus » comportant une injection d'insuline lente pour couvrir les besoins de base et une injection d'insuline rapide avant chaque repas. Ainsi, la dose totale journalière (en moyenne 1 UI/kg de poids) se distribue entre la posologie d'insuline rapide, elle-même répartie entre 25% avant le petit-déjeuner, 20% avant le déjeuner, 5% avant le goûter et 15% avant le dîner + 35% de la dose totale d'insuline lente.

► Diabète de type 2

Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent doit être pris en charge par une équipe de soins multidisciplinaire incluant différents professionnels de santé. Le traitement initial est axé sur la modification des habitudes de vie, car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surpoids^{3,4}.

Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Place de FIASP (insuline asparte) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an, FIASP (insuline asparte) est un traitement de 1ère intention dans le cadre d'un schéma basal-bolus.

En tant qu'insuline d'action rapide, la place dans la stratégie thérapeutique de FIASP (insuline asparte) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an est la suivante :

- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Dans l'étude disponible, l'incidence plus élevée des épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée dans le groupe FIASP, notamment en administration post prandiale, comparé au groupe NOVORAPID, tous 2 à base du même principe actif (insuline asparte), interroge sur l'intérêt de son utilisation par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans une population pédiatrique.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an, FIASP (insuline asparte) est un traitement de 1ère intention dans le cadre d'un schéma basal-bolus. En tant qu'insuline d'action rapide, la place dans la stratégie thérapeutique de FIASP (insuline asparte) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 1 an est la suivante :
 - après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
 - dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie et donc de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert,
- de l'absence de donnée sur l'organisation des soins ou la qualité de vie, et de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins ou de vie du patient

FIASP (insuline asparte) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIASP (insuline asparte) est important dans le traitement du diabète des adolescents et des enfants à partir de 1 an.

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 le traitement du diabète des adolescents et des enfants à partir de 1 an et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité puis de la supériorité de FIASP (insuline asparte) en administration prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), ainsi que de la non-infériorité de FIASP (insuline asparte) en administration post prandiale par rapport à NOVORAPID (insuline asparte), en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (critère de jugement principal) dans une étude réalisée chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1,
- de la seule disponibilité de résultats d'efficacité sur un critère intermédiaire et de l'absence de donnée de morbi-mortalité,
- du profil de tolérance de FIASP (insuline asparte) qui apparaît similaire à celui de NOVORAPID (insuline asparte), avec toutefois davantage d'épisodes d'hypoglycémie nocturne sévère ou confirmée par la glycémie, notamment en administration post prandiale comparé au groupe NOVORAPID (insuline asparte) dans cette même étude,
- et de l'absence de donnée de qualité de vie,

la commission de la Transparence considère que FIASP (insuline asparte) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à NOVORAPID (insuline asparte) dans la prise en charge du diabète des adolescents et des enfants à partir de 1 an.

010.3 Population cible

La population cible de FIASP (insuline asparte), dans son extension d'indication, est représentée par les adolescents et enfants atteints de diabète âgés de plus de 1 an à moins de 18 ans et nécessitant un traitement par insuline d'action rapide.

D'après les données de l'Assurance Maladie sur les effectifs de patients pris en charge pour une ALD en 2017 en France, le nombre d'enfants et d'adolescents diabétiques âgés de 0 à 19 ans était de 24 180⁹.

Ainsi, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de plus de 1 an à moins de 18 ans susceptibles d'être traités par FIASP (insuline asparte) serait au maximum de 25 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

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

⁹ Ameli. Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. Répartition des personnes en ALD en 2017 par âge et par sexe.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>FIASP 100 U/ml, solution injectable en flacon</u> 1 flacons en verre de 10 ml (CIP : 34009 300 831 7 8) <u>FIASP 100 U/ml (insuline asparte), solution injectable en cartouche</u> 5 cartouches en verre (Penfill) de 3 ml (CIP : 34009 300 831 8 5) <u>FIASP 100 U/ml (insuline asparte), solution injectable en stylo prérempli</u> 5 stylos préremplis en verre (FlexTouch) de 3 ml (CIP : 34009 300 831 6 1)
Demandeur	NOVO NORDISK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10/11/2016 Date des rectificatifs et teneur : 27/06/2019 dans l'extension d'indication Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A10AB05 Insulines et analogues d'action rapide