



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 octobre 2006

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

Boîtes de 5, code CIP : 370 241-2

NOVOMIX 50 FLEXPEN 100 UI/ml, suspension injectable en stylo pré-rempli

Boîtes de 5, code CIP : 370 242-9

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

Boîtes de 5, code CIP : 370 243-5

NOVOMIX 70 FLEXPEN 100 UI/ml, suspension injectable en stylo pré-rempli

Boîtes de 5, code CIP : 370 653-2

Laboratoires NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE S.A.S

Insuline Aspartate soluble / insuline Aspartate sous forme de cristaux de protamine

Rapport de 50/50 pour NOVOMIX 50 et 70/30 pour NOVOMIX 70.

Liste II

Date de l'AMM : 5 octobre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Insuline Asparte soluble/insuline Asparte sous forme de cristaux de protamine dans un rapport de 50/50 pour NOVOMIX 50 et 70/30 pour NOVOMIX 70.

1.2. Originalité

NOVOMIX 70 est la première insuline présentant la répartition insuline rapide/insuline intermédiaire dans le rapport 70/30.

1.3. Indication thérapeutique

NOVOMIX Penfill : « Traitement de patients diabétiques ».

NOVOMIX Flexpen: « Traitement du diabète ».

1.4. Posologie

Le délai d'action rapide et le pic d'activité précoce de l'insuline asparte permettent à NOVOMIX d'être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NOVOMIX doit être injecté peu après le début d'un repas.

La posologie de NOVOMIX dépend de chaque individu et doit être déterminée en fonction des besoins du patient.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour et peuvent être couverts en partie ou en totalité par NOVOMIX. Les besoins journaliers peuvent être plus élevés chez les patients présentant une résistance à l'insuline (due à l'obésité par exemple) et plus faibles en cas d'insulinosécrétion endogène résiduelle.

Le remplacement d'un traitement insulinaire par NOVOMIX peut nécessiter un ajustement de la posologie et des horaires d'administration. Comme pour toutes les insulines, il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines.

Un ajustement de posologie peut être nécessaire si le patient modifie son régime alimentaire habituel. La pratique d'un exercice physique peut diminuer les besoins en insuline du patient.

Chez les patients diabétiques, un contrôle métabolique optimal retarde l'apparition des complications tardives du diabète et en ralentit la progression. Un contrôle métabolique optimal, incluant la surveillance de la glycémie, est donc recommandé.

Comme pour toutes les insulines, chez les patients âgés et chez les patients ayant des troubles hépatiques ou rénaux, la surveillance glycémique doit être intensifiée et la posologie ajustée individuellement. Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins en insuline du patient.

Chez les patients diabétiques de type 2, NOVOMIX peut être administré seul ou en association avec la metformine lorsque la glycémie est insuffisamment contrôlée par la metformine seule. La dose initiale recommandée de NOVOMIX en association avec la metformine est de 0,2U/kg/jour et doit être ajustée en fonction des besoins individuels des patients, déterminés selon leur réponse au traitement.

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

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

NOVOMIX ne doit jamais être administré par voie intraveineuse.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement dans la classification ATC

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
A	:	Insulines et analogues
D	:	Insulines et analogues, association intermédiaire et d'action rapide
05	:	Insuline Asparte

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

1/Insuline lispro/insuline lispro protamine :

- HUMALOG MIX 25 et 50, 100UI/ml en stylo pré-rempli de 3ml et en cartouche de 3ml.

2/Insuline asparte/insuline asparte protamine :

- NOVOMIX 30, 100U/ml en stylo pré-rempli de 3ml (flexpen) et en cartouche de 3ml (penfill).

Mélange d'insulines humaines rapides et d'insuline humaine à actions intermédiaires :

- INSUMAN COMB 15, 25 et 50, 100U/ml en stylo pré-rempli, en cartouche de 3ml et en flacon de 5 ml,
- MIXTARD 10, 20, 40 et 50 en stylo pré-rempli, en cartouche de 3 ml et en flacon de 10 ml, 30 en stylo pré-rempli et en flacon,
- UMULINE PROFIL 10, 20, 30 et 40 en stylo pré-rempli et en cartouche de 3ml, 10 et 20 en flacon et 40 en cartouche de 1,5ml.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Toutes les insulines.

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni deux études dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de NOVOMIX 50 et 70 (insuline asparte biphasique : BIAsp) chez les patients diabétiques de type 1 et 2.

- Etude 1075

Objectif : évaluer l'efficacité de NOVOMIX 50 et 70 (trois injections par jour) sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 1 et 2 mal contrôlés par rapport à un traitement standard comportant une injection bi-quotidienne d'Insuline humaine biphasique (BHI 30).

Méthodologie : Etude comparative versus traitement standard, réalisée chez 667 patients randomisés (664 inclus) traités pendant 16 semaines en ouvert.

Critères d'inclusion : adultes diabétiques de type 1 ou 2, traités par insuline à une dose $< 1,8 \text{ UI/kg}$ depuis au moins 3 mois et avec un $\text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$ (IMC : indice de masse corporelle = poids/taille²).

Traitement :

- NOVOMIX 50 pour les patients avec BMI > 30kg/m² ou NOVOMIX 70 pour les patients avec BMI ≤ 30kg/m², 3 injections par jour (matin, midi et soir), n=331. La répartition des patients par groupe de traitement n'est pas connue.
En cas de glycémie à jeun > 8mmol/l, l'insuline du soir était remplacée par NOVOMIX 30.
- BHI 30, 2 injections par jour, n=326

Critère principal d'évaluation : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après 16 semaines de traitement.

RESULTATS :

10 patients randomisés n'ont pas été inclus dans l'analyse en ITT : 3 n'ont pas reçu le traitement, 3 ont présenté des événements indésirables avant le premier dosage de l'HbA1c, un patient n'a pas respecté le protocole et 3 ont été exclus pour des raisons « personnelles ». L'analyse en ITT a porté sur 657 patients.

L'analyse en ITT devait inclure 657 patients mais les résultats ne sont disponibles que pour 585 patients et les motifs d'exclusion des 72 patients manquants ne sont pas connus.

Variation moyenne de taux d'HbA1c (%) après 16 semaines de traitement (analyse en ITT)

	BIAsp NOVOMIX 50 ou 70 Moyenne (SD)	BHI30 Moyenne (SD)	Différence moyenne IC 95%	p
<i>Population incluse</i> Taux moyen initial d' HbA1c	N=335 8,7 (1,4)	N=329 8,8 (1,4)		NS
<i>Population analysée</i> Taux moyen d' HbA1c à 16 semaines	N=296 8,36 (0,06)	N=289 8,67 (0,06)	-0,31 [-0,48 ; -0,15]	0,0002

Après 16 semaines de traitement, le taux d'HbA1c a été significativement réduit sous NOVOMIX 50 ou 70 par rapport à BHI30 (réduction de 0,31%, IC [-0,48 ; -0,15], p=0,0002).

• Etude 1486

Objectif : démontrer la non-infériorité de NOVOMIX 50 et 70 par rapport à un traitement standard comportant quatre injections quotidiennes d'insuline (1 injection de NPH et 3 injections d'insuline rapide en bolus (lasp)), sur le contrôle de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2.

Méthodologie : Etude randomisée ouverte versus traitement standard, réalisée chez 394 patients traités pendant 16 semaines. La non-infériorité était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des taux d'HbA1c ne dépassait pas une limite fixée à 0,4%.

Critères d'inclusion : adultes diabétiques de type 2, traités par 1 à 2 injections d'insuline humaine ou analogue depuis au moins 3 mois, associées ou non à des antidiabétiques oraux, et ayant une HbA1c comprise entre 8% et 10,5% et un BMI < 35kg/m².

Traitement : (patients analysés)

- NOVOMIX 50 pour les patients avec BMI > 30kg/m² (n=94) ou NOVOMIX 70 pour les patients pour les patients avec BMI ≤ 30kg/m² (n=102), 2 injections par jour au petit déjeuner et au déjeuner et une injection de NOVOMIX 30 au coucher.
- 3 injections d'lasp par jour (une à chaque repas) et 1 injection de NPH le soir, n=198

Critère principal d'évaluation : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) après 16 semaines de traitement.

RESULTATS :

La population en *intention de traiter* comptait 394 patients.

Seuls 340 patients ont été évalués en per-protocole à 16 semaines alors que 355 patients étaient nécessaires pour mettre en évidence une éventuelle différence.

Variation moyenne du taux d'HbA1c (%) après 16 semaines de traitement en ITT et PP

	NOVOMIX 50 ou 70 BIAsp Moyenne (SD)	lasp + NPH Moyenne (SD)	Différence moyenne IC 95%	p
Taux moyen d' HbA1c à 16 semaines ITT	N=182 8,36 (0,06)	N=187 8,67 (0,06)	0,02 [-0,18 ; 0,21]	NS
Taux moyen d' HbA1c à 16 semaines PP	N=167 7,78 (0,07)	N=173 7,75 (0,07)	0,03 [-0,16 ; 0,23]	NS

Après 16 semaines de traitement, la non-infériorité de NOVOMIX 50 ou 70 a été démontrée par rapport à un traitement standard comportant quatre injections quotidiennes d'insuline (1 injection de NPH et 3 injections d'insuline rapide en bolus (lasp)).

3.2. Effets indésirables

Etude 1075 :

Les événements hypoglycémiques majeurs* ont été peu fréquents et aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (groupe NOVOMIX 50 ou 70 : 7 cas (2%) versus 5 cas (2%) dans le groupe BHI 30, risque relatif = 1,4, NS).

Les événements hypoglycémiques mineurs** ont été significativement plus fréquents dans le groupe NOVOMIX 50 ou 70 que dans le groupe BHI 30 (182 cas (54%) versus 149 cas (45%), risque relatif = 1,6, p=0,0036) et plus fréquent chez les diabétiques de type 2 (risque relatif =1,8, p=0,011).

Etude 1486:

84 patients (42,9%) du groupe NOVOMIX 50 ou 70 versus 100 patients (50,5%) du groupe lasp + NPH ont présenté des événements hypoglycémiques mineurs et 6 patients (3,1%) versus 2 patients (1%) ont présenté des événements hypoglycémiques majeurs.

* *événements hypoglycémiques majeurs : épisode avec atteinte sévère du système nerveux central du à une hypoglycémie pour lequel le patient ne peut se traiter seul et présentant une de caractéristiques suivantes : taux de glucose sanguin < 2,8 mmol/l ou symptômes réversibles avec l'alimentation ou l'administration de glucagon / glucose en IV).*

***événements hypoglycémiques mineurs : épisode symptomatique liées à l'hypoglycémie pour lequel le patient peut se traiter seul ou épisode asymptomatique confirmés par un taux de glucose sanguin < 2,8 mmol/l)*

3.3. Conclusion

Le laboratoire a déposé deux études cliniques de phase III :

- une étude (1075) versus un traitement standard comportant deux injections d'insuline humaine biphasique (BHI 30) ,
- une étude (1486) versus un traitement standard comportant quatre injections quotidiennes d'insuline (1 injection de NPH et 3 injections d'insuline rapide en bolus (lasp)).

Dans l'étude 1075, le taux d'HbA1c a été significativement réduit sous NOVOMIX 50 ou 70 par rapport à BHI 30 (Réduction de 0,31%, IC [-0,48 ; -0,15], p=0,002).

Néanmoins, compte-tenu de l'absence de données concernant la répartition des patients en fonction des doses de NOVOMIX administrées (50 ou 70), leur efficacité respective ne peut être quantifiée. De même, les résultats en fonction du type de diabète des patients (75% de diabétiques de type 2 et 25% de diabétiques de type 1) n'étant pas disponibles, l'efficacité en fonction du type de diabète ne peut être appréciée.

Les événements hypoglycémiques mineurs ont été significativement plus fréquents dans le groupe NOVOMIX 50 ou 70 que dans le groupe BHI 30 (182 cas (54%) versus 149 cas (45%), risque relatif = 1,6, p=0,0036).

Dans l'étude 1486, la non-infériorité de NOVOMIX 50 ou 70 par rapport à l'association Iasp + NPH a été démontrée après 16 semaines de traitement. Néanmoins, compte-tenu de l'absence de résultats spécifiques en fonction des doses de NOVOMIX administrées (50 ou 70), leur efficacité respective sur le taux d'HbA1c ne peut être appréciée.

La commission regrette l'absence de résultats spécifiques en fonction des dosages de NOVOMIX (50 ou 70) et par type de diabète (type 1 ou 2).

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le diabète est une maladie chronique qui engage le pronostic vital par suite de ses complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

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

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

Ces spécialités représentent des moyens thérapeutiques supplémentaires dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Intérêt de Santé publique :

Le diabète constitue un fardeau majeur de santé publique. La sous population de patients concernée par les indications de ces spécialités représente un fardeau de santé publique modéré du fait de leur nombre plus restreint.

Améliorer la prise en charge thérapeutique des diabétiques est un besoin de santé publique (priorité identifiée du GTNDO*), en partie couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données disponibles et compte tenu des insulines existantes, il n'est pas attendu d'un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour ces nouveaux dosages.

Ces deux spécialités ne devraient donc pas apporter de réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités NOVOMIX 50 et NOVOMIX 70.

**Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)*

Le service médical rendu par NOVOMIX 50 et NOVOMIX 70 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NOVOMIX 50 et NOVOMIX 70 sont des compléments de gamme de NOVOMIX 30 qui n'apportent pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux autres insulines actuellement disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le diabète de type 1 :

L'insulinothérapie est le traitement de référence du diabétique de type 1. D'après les experts, le schéma basal/bolus est à utiliser préférentiellement aux mélanges.

Tout changement d'insuline doit être soigneusement pesé avant d'être envisagé chez un patient équilibré.

Diabète de type 2¹ :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont :

- Le contrôle glycémique : contrôle de l'HbA1c en l'absence d'hypoglycémie sévère, à adapter en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète, des situations particulières et du risque hypoglycémique.
- Le contrôle des facteurs de risque associés.

Le choix du traitement médicamenteux et les objectifs de traitement doivent être adaptés en fonction des patients (âge, ancienneté du diabète, situations particulières, risque hypoglycémique).

Les patients diabétiques de type 2 sont d'abord traités par mesures hygiénodététiques, qui doivent être poursuivies à toutes les étapes.

Le recours aux antidiabétiques oraux (4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales (IAG), insulinosécréteurs, glitazone) a lieu lorsque les mesures hygiénodététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %.

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

Stratégie thérapeutique (ALD 8 Diabète de type 2)

Situation HbA1c	Traitement	Objectif HbA1c
HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)	< 6,5 %
HbA1c > 6,5 % malgré MHD	Monothérapie par insulinosécréteur ou metformine ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD	Bithérapie	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD	Trithérapie ou insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %
HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	Insuline + metformine +autres ADO sauf glitazone	Ramener l'HbA1c < 7 %

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales

Insulinothérapie du diabète de type 2 : il est recommandé en première intention l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline semi-lente au coucher ou d'un analogue lent, en respectant la contre-indication de l'association des glitazones et de l'insuline. En cas d'échec, une insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en oeuvre : par exemple 2 ou 3 mélanges semi-lente + rapide ou une basale lente + 3 rapides préprandiales. À ce stade, les insulinosécréteurs seront arrêtés. En revanche, la metformine peut être avantageusement poursuivie, en l'absence d'intolérance et de contre-indication, dans l'objectif de limiter la prise de poids.

C'est dans ce cadre que NOVOMIX 50 ou 70 peut être utilisée chez le diabétique de type 2.

1 HAS.Prise en charge du diabète : Diabète de type 2- Guide du médecin-Affection de Longue Durée, Mai 2006

4.3. Population cible

Il s'agit des diabétiques relevant d'un traitement par insuline.

Le nombre de diabétique traités en 2006 serait de 2,158 millions (BEH n°10, mars 2006).

Environ 80% des patients ne seraient pas traités par insuline, 15 % seraient traités par insuline seule et 5 % par l'association insuline + antidiabétiques oraux (études CNAMTS, Ricordeau 2000 et 2002)².

Sur la base de ces données, la population des diabétiques insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est estimée en 2006 à 432 000 patients, dont il faut retirer les 8 000 enfants traités par insuline. La population de diabétiques adultes insulino-traités (diabète de type 1 ou de type 2) est donc estimée en 2006 à 424 000 patients

Parmi ces patients, compte tenu de la stratégie thérapeutique, les patients qui relèvent d'une insulinothérapie intensifiée selon un schéma basal/bolus sont :

- les diabétiques de type 1
- une partie des diabétiques de type 2.

Diabétiques de type 1 : ils représentent environ 6 % à 8 % des diabétiques traités dans l'étude Entred. En extrapolant ces données à l'ensemble des diabétiques traités (2,158 millions), on peut estimer qu'ils représentent **130.000 à 173.000** patients en France.

Diabétiques de type 2 : Parmi les 249.000 à 294.000 insulino-traités, 19,8% (ECODIA 2) sont traités par 3 injections ou plus d'insuline, soit environ **49.000 à 59.000** patients.

Sur ces bases, la population cible de NOVOMIX serait de l'ordre de **179.000 à 232.000** patients diabétiques adultes.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

² Les publications de la CNAMTS portent sur les demandes de remboursement et ne permettent pas de différencier les demandes de remboursement faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 1 de celles faites dans le cadre de la prise en charge d'un diabète de type 2. L'hypothèse faite par la suite est que les antidiabétiques oraux concernent les diabètes de type 2.