



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

### *insuline glulisine*

#### APIDRA SOLOSTAR 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 5 stylo prérempli SoloStar de 3 ml (CIP : 34009 377 220 0 1)

#### APIDRA 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Boîte de 5 cartouches en verre de 3 ml (CIP : 34009 365 694 2 3)

#### APIDRA 100 unités/ml, solution injectable en flacon

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 365 180 9 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	A10AB06 (Insulines et analogues pour injection d'action rapide)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>« Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/09/2004 APIDRA SOLOSTAR 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : 01/09/2006	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	2015 A A10 A10A A10AB A10AB06	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Insulines et analogues Insulines et analogues pour injection d'action rapide Insuline glulisine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 19/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 08/09/2010, la Commission a considéré que le service médical rendu de ces spécialités restait important les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

«Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.»

### 03.2 Posologie

L'activité du produit est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à APIDRA et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline.

APIDRA doit être utilisé dans des schémas qui l'associent soit à une insuline humaine d'action intermédiaire ou d'action prolongée, soit à un analogue de l'insuline basale, et peut être utilisé avec des hypoglycémifiants oraux.

La dose d'APIDRA doit être ajustée individuellement.

#### **Populations particulières :**

##### **Insuffisance rénale :**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine sont généralement inchangées chez les patients insuffisants rénaux. Les besoins en insuline peuvent cependant être réduits en cas d'insuffisance rénale.

##### **Insuffisance hépatique :**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline glulisine n'ont pas été évaluées chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

**Sujet âgé :**

Les données de pharmacocinétique disponibles concernant les sujets âgés atteints de diabète sont limitées. Une altération de la fonction rénale peut provoquer une diminution des besoins en insuline.

**Population pédiatrique :**

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'utilisation d'APIDRA chez l'enfant de moins de 6 ans.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3,4,5</sup> qui ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (6 PSUR semestriels n° 13 à 18), 4 Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports, 4 Bridging Reports annuels) couvrant l'ensemble de la période du 17 avril 2010 au 16 avril 2015.

Les effets indésirables ayant fait l'objet d'un suivi particulier sont les suivants : l'acidocétose diabétique, le coma hypoglycémique, l'utilisation dans la population pédiatrique, l'exposition pendant la grossesse, les erreurs médicamenteuses entre APIDRA et les insulines lentes, les réactions cutanées sévères, l'apparition d'anticorps anti-insuline et l'utilisation au long cours d'APIDRA.

L'analyse périodique des données de tolérance n'a pas fait apparaître de nouveau signal, ni d'augmentation de fréquence des effets attendus.

► Depuis la dernière évaluation, le Résumé des Caractéristiques du Produit d'APIDRA a notamment fait l'objet des modifications suivantes :

- Ajout dans la rubrique «Effets indésirables» de l'hyperglycémie pouvant conduire à l'acidocétose diabétique liée dans la plupart des cas à des erreurs de manipulation ou à une défaillance de la pompe lorsqu'APIDRA a été utilisée par perfusion sous-cutanée continue,
- Ajout dans les rubriques «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi» et «Précautions particulières d'élimination et manipulation» d'informations relatives aux risques d'erreurs médicamenteuses liées à une confusion entre les insulines d'action prolongée et APIDRA.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

---

<sup>1</sup> Van Bon AC et al. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. Diabetes Technology and Therapeutics 2011; 13:607-14.

<sup>2</sup> Konstantinova.M et al. Safety results from OCAP: A European observational cohort study of insulin glulisine-treated children aged 6 to 12 years with type 1 diabetes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2014; 122: 523-7.

<sup>3</sup> Riddle M.C et al. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: Twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014;16: 396-402

<sup>4</sup> Raccach et al. Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: Results of the OSIRIS study4. Diabetes & Metabolism 2012;38 :507-14.

<sup>5</sup> Fritsche A et al. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes- results of the GINGER study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010;12: 115-23,.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Eté 2015), APIDRA a fait l'objet de 173 417 prescriptions (30 257 prescriptions de APIDRA 100 Unités/ml, solution injectable en cartouche, 11 274 prescriptions de APIDRA 100 Unités/ml, solution injectable en flacon et 131 940 prescriptions de APIDRA SOLOSTAR 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli).

APIDRA est majoritairement prescrit dans les diabètes sucrés (91% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

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

### Chez le patient diabétique de type 1<sup>6</sup> :

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

### Chez le patient diabétique de type 2<sup>7</sup> :

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

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 08/09/2010, la place d'APIDRA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>6</sup> Site de la Société française d'endocrinologie : <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=392>. Consulté le 30 décembre 2015.

<sup>7</sup> HAS-ANSM – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Recommandations de bonnes pratiques – Argumentaire – Janvier 2013. Consultable sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_argu\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf).

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 08/09/2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.
  - ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
  - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
  - ▶ Il existe des alternatives.
  - ▶ Chez les patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 6 ans nécessitant un traitement à l'insuline (schéma basal-bolus), APIDRA, associée à une insuline intermédiaire ou d'action prolongée, est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.
- Chez les patients diabétiques de type 2, en cas d'objectifs glycémiques non atteints malgré la mise en place de l'insulinothérapie, APIDRA a une place dans la stratégie d'intensification selon un schéma basal-bolus : insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par APIDRA reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

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

#### ▶ Conditionnements

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