

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*insuline humaine***ACTRAPID 100 UI/ml, solution injectable en flacon**

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 361 201 1 2)

**ACTRAPID PENFILL 100 UI/ml, solution injectable en cartouche**

5 cartouches en verre de 3 ml (CIP : 34009 361 182 7 0)

**INSULATARD 100 UI/ml, suspension injectable en flacon**

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 361 202 8 0)

**INSULATARD FLEXPEN 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli**

5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 361 209 2 1)

**INSULATARD INNOLET 100 UI/ml, suspension injectable en stylo prérempli**

5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli (CIP : 34009 361 199 7 0)

**INSULATARD PENFILL 100 UI/ml, suspension injectable en cartouche**

5 cartouches en verre de 3 ml (CIP : 34009 361 183 3 1)

**MIXTARD 30 100 UI/ml, suspension injectable en flacon**

1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 361 203 4 1)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	<b>A10AB01</b> (Insulines et analogues d'action rapide) : gamme ACTRAPID <b>A10AC01</b> (Insulines et analogues d'action intermédiaire) : gamme INSULATARD <b>A10AD01</b> (Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début d'action rapide) : MIXTARD 30 100 UI/ml
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« <b>Traitement du diabète</b> »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (reconnaissance mutuelle) :</p> <p>INSULATARD PENFILL 100 UI/ml : 21/09/1992  ACTRAPID 100 UI/ml : 16/09/1993,  ACTRAPID PENFILL 100 UI/ml, INSULATARD 100 UI/ml, MIXTARD 30  100 UI/ml : 18/05/1999  INSULATARD INNOLET 100 UI/ml : 01/11/2000</p> <p>Date initiale (centralisée) : INSULATARD FLEXPEN 100 UI/ml :  07/10/2002</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classement ATC	<p>✓ ACTRAPID  A : Voies digestives et métabolisme  A10 : Médicaments du diabète  A10A : Insulines et analogues  A10AB : Insulines et analogues d'action rapide  A10AB01 : Insuline humaine</p> <p>✓ MIXTARD  A : Voies digestives et métabolisme  A10 : Médicaments du diabète  A10A : Insulines et analogues  A10AD : Insulines et analogues d'action intermédiaire et à début  d'action rapide  A10AD01 : Insuline humaine</p> <p>✓ INSULATARD  A : Voies digestives et métabolisme  A10 : Médicaments du diabète  A10A : Insulines et analogues  A10AC : Insulines et analogues d'action intermédiaire  A10AC01 : Insuline humaine</p>

## 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 07/11/2008, excepté INSULATARD FLEXPEN : 03/04/2008.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 18/07/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de ACTRAPID, MIXTARD et INSULATARD restait important dans le traitement du diabète.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement du diabète »

### 03.2 Posologie

« La teneur en insuline des insulines humaines est exprimée en unités internationales. »

#### ACTRAPID

« La posologie d'Actrapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Actrapid peut être utilisé seul ou associé à une insuline d'action intermédiaire ou prolongée avant un repas ou un en-cas. »

#### MIXTARD

« La posologie de Mixtard dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les insulines prémélangées sont généralement administrées une ou deux fois par jour lorsqu'un effet initial rapide associé à un effet plus prolongé est recherché. Il est recommandé de surveiller la glycémie afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.»

#### INSULATARD

« La posologie d'Insulatard dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Le médecin détermine si une ou plusieurs injections sont nécessaires quotidiennement. Insulatard peut être utilisé seul ou mélangé avec une insuline d'action rapide. En cas d'insulinothérapie intensive, la suspension peut être utilisée comme insuline basale (injection du soir et/ou du matin) avec administration d'une insuline d'action rapide au moment des repas. Un contrôle glycémique est recommandé afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

« Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour. 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. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique pertinente d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 octobre 2011 au 26 octobre 2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques Posologie et Effets indésirables : l'information sur le risque de développement de lipodystrophie ainsi que les informations sur la façon de réduire ce risque ont été clarifiées. En effet, la rotation du point d'injection n'empêche pas nécessairement le développement de lipodystrophie, mais peut aider à les réduire.

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

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), ACTRAPID, INSULATARD et MIXTARD ne sont pas suffisamment prescrits en ville pour figurer dans ce panel.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

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

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

### Chez le patient diabétique de type 2<sup>2</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 débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou par une insuline analogue lente si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont le schéma basal-bolus (insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée), ou un schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/07/2012, la place d'ACTRAPID, INSULATARD et MIXTARD dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> Site de la Société française d'endocrinologie : <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=392>. Consulté le 30 décembre 2015.

<sup>2</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 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.
- ▶ Les spécialités des gammes ACTRAPID, INSULATARD et MIXTARD entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important
- ▶ Ces spécialités conservent une place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 1 et de type 2.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ACTRAPID, INSULATARD et MIXTARD 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.