

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****19 juillet 2017**

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 7 juin 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 19 juillet 2017.*

insuline asparte**FIASP 100 U/ml, solution injectable en flacon**

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 300 831 7 8)

FIASP Penfill 100 U/ml, solution injectable en cartouche

Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 300 831 8 5)

FIASP FlexTouch 100 U/ml, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 34009 300 831 6 1)

Laboratoire NOVO NORDISK

Code ATC	A10AB05 (insulines et analogues d'action rapide)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du diabète de l'adulte »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10/11/2016 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10A Insulines et analogues A10AB Insulines et analogues d'action rapide A10AB05 Insuline asparte

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités des spécialités FIASP, à base d'un analogue de l'insuline d'action rapide, l'insuline asparte, indiquées dans le traitement du diabète de l'adulte. Par rapport à NOVORAPID, à base du même principe actif, FIASP diffère par son indication limitée à l'adulte et par l'ajout de 2 excipients, le nicotinamide, lui conférant un délai d'action plus rapide et l'arginine pour stabiliser la formulation.

A titre informatif, en date du 29/03/2000, la Commission avait estimé le service médical rendu (SMR) de NOVORAPID dans son indication chez l'adulte comme étant important et son amélioration du SMR (ASMR) de niveau V par rapport à HUMALOG. L'avis de renouvellement d'inscription de NOVORAPID en date du 17/06/2015 maintenait le SMR important.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du diabète de l'adulte. »

04 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. [...] »

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 reste 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 des objectifs glycémiques individuels, 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.

- La dose avant le petit-déjeuner doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du midi du jour précédent.
- La dose avant le repas du midi doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé avant le repas du soir du jour précédent.
- La dose avant le repas du soir doit être ajustée selon l'auto-contrôle glycémique réalisé au coucher du jour précédent.

Tableau 1 : Ajustement de la dose

Auto-contrôle glycémique (voir ci-dessus)		Ajustement de la dose
mmol/l	mg/dl	Unité
< 4,0	< 71	-1
4,0 à 6,0	71 à 108	Aucun ajustement
> 6,0	> 108	+1

Populations particulières

Patients 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). 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).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FIASP chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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, 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. »

05 BESOIN MEDICAL

05.1 Diabète de type 1

Le traitement des patients diabétiques de type 1 repose sur une insulinothérapie, associée à une prise en charge nutritionnelle.

Selon les objectifs glycémiques, les préférences et le mode de vie des patients, plusieurs schémas d'insulinothérapie peuvent être proposés :

- un schéma en 2 injections quotidiennes, avec injection d'un mélange d'insuline ou analogue d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire avant le petit déjeuner et le repas du soir ;
- un schéma en 3, 4 ou 5 injections quotidiennes, avec injection d'un mélange d'insuline ou analogue d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire avant le petit déjeuner et le repas du soir (l'injection d'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher), et d'une insuline ou analogue d'action rapide avant le repas de midi ;
- un schéma « basal-bolus » en 3, 4 ou 5 injections quotidiennes, avec injection d'une « insuline basale » d'action intermédiaire matin et soir ou d'un analogue à longue durée d'action une à deux fois par jour, associée à l'injection en bolus avant chacun des principaux repas d'une « insuline prandiale » d'action rapide ou analogue d'action rapide ;
- un traitement par pompe portable (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 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. En cas de mauvais contrôle, un changement du schéma insulinaire est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique (régime alimentaire, activité physique, observance).

05.2 Diabète de type 2

Le traitement des patients diabétiques de type 2 repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces, puis d'un traitement médicamenteux du contrôle glycémique en cas d'objectifs glycémiques (taux cibles d'HbA1c) non atteints. L'objectif glycémique est individualisé en fonction du profil des patients et peut évoluer au cours du temps.

Dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandés est la suivante :

- monothérapie par metformine ;
- puis bithérapie par metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique cible n'est pas atteint ;
- puis trithérapie par metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant et à un inhibiteur des alpha-glucosidases ou à un inhibiteur de la DPP-4 si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c ;
- puis si l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'insuline est introduite en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. Si l'IMC est supérieur ou égal à 30 ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante, il est possible d'utiliser les analogues du GLP-1 en alternative à l'insuline.

L'insulinothérapie est aussi envisageable dans certaines situations particulières :

- au stade de la trithérapie, l'insuline peut être associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est $\geq 1\%$ d'HbA1c avec la bithérapie ;
- au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ou à la metformine, si l'écart à l'objectif est $\geq 1\%$ d'HbA1c sous monothérapie et en cas d'échec de la bithérapie orale, l'insuline peut être associée à la metformine ou au sulfamide hypoglycémiant.

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 d'action intermédiaire (NPH) au coucher ;
- ou par un analogue à longue durée d'action, 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 :

- un schéma basal-bolus
- un schéma en 1 à 3 injections quotidiennes d'insuline biphasique.

En cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/L répétées et/ou un taux d'HbA1c $> 10\%$, un schéma insulinaire intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

Le besoin médical en analogue de l'insuline à courte durée d'action, dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 est déjà couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NOVORAPID 100 UI/ml (Insuline aspartate) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	17/06/ 2015 (RI)	Important	-	Oui ¹
HUMALOG 100 UI/ml (Insuline lispro) <i>Lilly</i>	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) <i>Lilly</i>	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	ASMR V par rapport aux présentatio ns déjà inscrites	Oui
APIDRA 100 UI/ml (Insuline glulisine) <i>Sanofi-Aventis</i>	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

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui	AMM

¹ Evaluation de la prise en charge chez l'enfant d'âge ≥1 an et <2 ans en cours.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- une analyse groupée² des données de 6 études de phase 1 réalisées chez des adultes diabétiques de type 1 afin d'étudier les **propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques** de FIASP par rapport à NOVORAPID,
- une étude, ONSET 1³, de phase III, d'une durée de 26 semaines suivie d'une phase d'extension de 26 semaines, contrôlée, randomisée en 3 groupes parallèles chez 1 143 **patients diabétiques de type 1**. Les patients ont été randomisés pour recevoir, selon un schéma basal-bolus en association à l'insuline détémir (1 ou 2 injections par jour) :
 - Soit FIASP en administration prandiale (0-2 minutes avant les repas) ;
 - Soit FIASP en administration post-prandiale (20 minutes après le début des repas)⁴ ;
 - Soit NOVORAPID en administration prandiale (0-2 minutes avant les repas).
- une étude ONSET 4 de phase IIIa, d'une durée de 6 semaines, en double aveugle, contrôlée versus NOVORAPID, randomisée en 2 groupes parallèles. Dans la mesure où l'objectif de cette étude était de comparer la compatibilité (déterminée par la survenue d'occlusions dans le kit de perfusion) de FIASP et de NOVORAPID, administrés par une pompe à insuline chez 37 patients diabétiques de type 1, ses résultats ne sont pas présentés.
- une étude NN 1218-3930, exploratoire de phase I, d'une durée de 3 x 2 semaines en cross over, en double aveugle, randomisée, en 3 groupes parallèles (2 formulations de FIASP et NOVORAPID) dont l'objectif principal était de comparer FIASP par rapport à NOVORAPID en perfusion sous cutanée continue sur la glycémie post-prandiale à 2h après un repas test standardisé pendant 14 jours de traitement. Compte tenu de son caractère exploratoire, ses résultats ne sont pas présentés.
- une étude, ONSET 2⁵, de phase III, d'une durée de 26 semaines, contrôlée versus NOVORAPID, randomisée en 2 groupes parallèles, en double aveugle. Un total de 699 **patients diabétiques de type 2** ont été randomisés pour recevoir, selon un schéma basal-bolus en association à l'insuline glargine (1 injection par jour) et à la metformine (1 000 mg/j) soit FIASP soit NOVORAPID tous 2 en administration prandiale (0-2 minutes avant le repas).
- une étude ONSET 3⁶ de phase III, d'une durée de 18 semaines, en ouvert, chez 336 **patients diabétiques de type 2**, randomisés en 2 groupes parallèles qui avait pour objectif de comparer FIASP en association à l'insuline basale (1 injection par jour) selon un schéma basal-bolus, et à la metformine (1 000 mg/j) par rapport au maintien du traitement par l'insuline basale (1 injection par jour) en association à la metformine (1 000 mg/j).

² Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet. 2017;56:551-9.

³ Russell-Jones D, Bode BW, De Block C et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (Onset 1). Diabetes Care 2017; published online March 29, 2017.

⁴ Ce schéma d'administration est hors AMM.

⁵ Bowering K, Case C, Harvey J et al, Faster Aspart Versus Insulin Aspart As Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. Diabetes Care 2017; published online May 8, 2017.

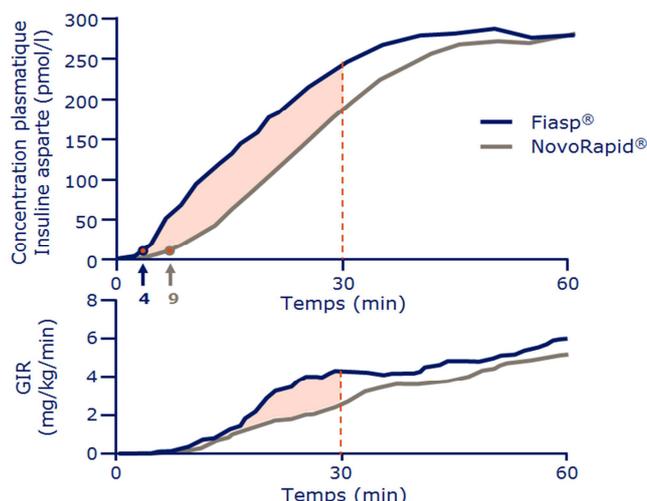
⁶ Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M et al. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomised, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). Diabetes Obes Metab. 2017 Mar 27 doi: 10.1111/dom.12955. [Epub ahead of print]

09.1 Efficacité

9.1.1 Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie

Afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de FIASP par rapport à NOVORAPID, une étude a été réalisée chez des volontaires sains et 8 études chez des patients diabétiques de type 1 (7 études en injection sous-cutanée et une étude en pompe à insuline⁷). Une analyse groupée⁸ a inclus les données de 6 études de phase 1 réalisées chez 218 adultes, diabétiques de type 1 et ayant reçu une dose unique (0,2 U/kg), en injection sous-cutanée, de FIASP et de NOVORAPID.

Comparé à NOVORAPID, le délai d'apparition de FIASP était deux fois plus rapide (4,08 minutes pour FIASP versus 8,94 minutes pour NOVORAPID) et le temps nécessaire pour atteindre 50 % de la concentration d'insuline maximale était inférieur avec FIASP (22,61 minutes) par rapport à NOVORAPID (32,08 minutes), avec une concentration d'insuline asparte environ 4 fois plus importante avec FIASP par rapport à NOVORAPID durant les 15 premières minutes ; et 2 fois plus importante avec FIASP par rapport à NOVORAPID durant les 30 premières minutes. L'exposition totale à l'insuline (ASC 0-12h) et la concentration maximale (Cmax) étaient comparables entre FIASP et NOVORAPID. L'effet hypoglycémiant durant les 30 premières minutes (mesuré par les aires sous courbes partielles) était de 51 mg/kg avec FIASP et de 29 mg/kg avec NOVORAPID (rapport FIASP/NOVORAPID : 1,74 IC 95% [1,47 ; 2,10]).



GIR : débit de perfusion de glucose

9.1.2 Diabète de type 1

Etude ONSET 1 ³ - NN 1218- 3852 -NCT 01831765	
Objectif principal de l'étude	Evaluation de 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 diabétiques de type 1, pendant 26 semaines.
Méthode	Etude de non-infériorité, randomisée, en groupes parallèles, en double aveugle pour les 2 groupes principaux, contrôlée versus insuline asparte (NOVORAPID).
Population étudiée	

⁷ Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19: 208-15.

⁸ Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:551-9.

Principaux critères d'inclusion	Patients adultes diabétiques de type 1, diagnostiqués depuis au moins 12 mois, traités par insuline selon un schéma basal-bolus depuis au moins 12 mois avec analogue de l'insuline basale (glargine ou détémir) depuis au moins 4 mois ; 7,0% ≤ HbA1c ≤ 9,5% IMC ≤ 35 kg/m ²
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Changement anticipé d'un traitement affectant de façon significative le métabolisme du glucose (corticoïde systémique, bêtabloquant, IMAO...) - Maladie cardiovasculaire dans les 6 mois précédents l'essai, définie comme accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque (NYHA) classe III ou IV, angor instable, pontage coronarien, angioplastie ; - Hypertension artérielle sévère, non contrôlée, traitée ou non (PAS ≥180 mmHg et/ou PAD ≥100 mmHg) ; - Anomalie de la fonction hépatique : ALAT ≥ 2,5 fois la valeur supérieure de la normale ; - Anomalie de la fonction rénale : créatinémie ≥180 µmol/L ; - Hypoglycémie majeure récurrente (plus d'un épisode hypoglycémique sévère au cours des 12 derniers mois) ou acidocétose diabétique au cours des 6 derniers mois ; - Rétinopathie proliférative ou maculopathie nécessitant un traitement rapide
Groupes de traitement	<p>Insuline basale : insuline détémir (LEVEMIR) : pendant la phase de titration de l'insuline basale, l'insuline basale des patients était remplacée par l'insuline détémir, dose pour dose, en conservant le nombre d'injections quotidiennes identique à celui de la période pré-inclusion. L'insuline détémir était titrée toutes les semaines selon un protocole de titration forcée, individualisé dans l'objectif d'obtenir une glycémie à jeun avant le petit-déjeuner de 4,0-5,0 mmol/L et, si le patient avait 2 injections quotidiennes, de 4,0-6,0 mmol/L avant le dîner. Après cette période, l'objectif était la titration de l'insuline prandiale, mais l'insuline basale pouvait être ajustée si besoin. Changer la fréquence d'administration de l'insuline basale constituait un motif de sortie de l'étude.</p> <p>Insuline prandiale : FIASP et NOVORAPID. Pendant la phase de titration de l'insuline basale, tous les patients recevaient NOVORAPID comme insuline prandiale et conservaient leur méthode d'ajustement des doses de la période pré-inclusion.</p> <p>A l'issue de la phase de titration de l'insuline basale, les patients ayant une HbA1c ≤ 9,5% (80 mmol/mol) à la semaine 7 étaient randomisés (1 :1 :1) dans l'un des 3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FIASP (administration prandiale) + insuline détémir - NOVORAPID (administration prandiale) + insuline détémir - FIASP (administration post-prandiale) + insuline détémir <p>Pour les patients utilisant la méthode d'insulinothérapie fonctionnelle s'appuyant sur le contenu glucidique du repas et la glycémie préprandiale, l'investigateur évaluait leur capacité à utiliser cette technique. L'objectif était d'obtenir une glycémie préprandiale de 4,0-6,0 mmol/L. En cas d'hypoglycémie, la dose pouvait être réduite par l'investigateur.</p> <p>Pour les autres patients, l'insuline bolus devait être titrée 2 fois par semaine selon un algorithme.</p>

<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Onset® 1</p> <p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 1 ≥ 12 mois • HbA1c 7,0-9,5% • IMC ≤35,0 kg/m² • Age ≥18 ans • Traitement selon un schéma basal-bolus ≥ 12 mois • Traitement par insuline basale (glargine ou détémir) ≥ 4 mois
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Séquence de test hiérarchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation des excursions glycémiques post-prandiales (GPP) à 2 heures après un repas test, après 26 semaines traitement ; - Incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés pendant les 26 semaines de traitement ; - Variation du poids après 26 semaines de traitement.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Calcul du nombre de sujets réalisé selon les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marge de non-infériorité de 0,4% pour l'analyse principale et l'étape 3 du test hiérarchique, selon les recommandations de la FDA et les conseils scientifiques de l'EMA - Puissance de 95% pour l'analyse principale et de 90% pour l'étape 2 - Risque alpha unilatéral de 2,5% pour l'analyse principale et l'étape 3 du test hiérarchique, - Différence moyenne entre les 2 traitements de 0% pour l'étape 1, de 1,0% pour l'étape 2 - Ratio de randomisation 1:1 pour les groupes de traitement - Taux de non-inclusion de 15% des patients dans l'analyse PP, basé sur des expériences précédentes <p>La population minimale devait être de 310 patients/groupe de traitement dans l'analyse PP pour rejeter l'hypothèse nulle de l'étape 3 avec une puissance de 90%.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Critère principal : modèle de mesures répétées à effets mixtes (MMRM) dans la population FAS. Analyse de non-infériorité sur la population FAS, non infériorité démontrée si la borne supérieure de l'IC à 95% de la différence entre les deux produits était inférieure à 0,4%.</p> <p>Six analyses de sensibilité ont été menées.</p>

Résultats :

Au total, 1 143 patients ont été randomisés et 1 062 patients (92,9%) ont terminé les 26 semaines de traitement de l'étude. La proportion de patients sortis d'étude ainsi que les motifs de sortie d'étude étaient comparables dans les 3 groupes de traitement. La principale raison de sortie de l'étude était le retrait du consentement du patient.

Tableau 1 : Suivi des patients

	FIASP (administration prandiale)	FIASP (administration post -prandiale)⁴	NOVORAPID (administration prandiale)	TOTAL
Patients randomisés	381 (100,0)	382 (100,0)	380 (100,0)	1143 (100,0)
Patients exposés	386	377	380	1143
Patients sortis d'étude	30 (7,9)	27 (7,1)	24 (6,3)	81 (7,1)
<i>Événement indésirable</i>	5 (1,3)	4 (1,0)	2 (0,5)	11 (1,0)
<i>Sortie d'étude pour motif prévu au protocole d'étude</i>	7	10	8	25
<i>Perdu de vue</i>	0	3 (0,8)	2 (0,5)	5 (0,4)
<i>Grossesse</i>	0	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,3)
<i>Retrait du consentement</i>	17 (4,5)	7 (1,8)	10 (2,6)	34 (3,0)
<i>Autres</i>	1 (0,3)	2 (0,5)	0	3 (0,3)
Completer Analysis Set (CAS)	351 (92,1)	355 (92,9)	356 (93,7)	1062 (92,9)
Full Analysis Set (FAS)	381 (100,0)	382 (100,0)	380 (100,0)	1143 (100,0)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 3 groupes de traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (FAS)

	FIASP (administration prandiale)	FIASP (administration post - prandiale)⁴	NOVORAPID (administration prandiale)	TOTAL
Hommes N (%)	215 (56,4)	219 (57,3)	238 (62,6)	672 (58,8)
Femmes N (%)	166 (43,6)	163 (42,7)	142 (37,4)	471 (41,2)
Age moyen (Années) (DS)	46,1 (13,8)	43,5 (13,7)	43,7 (14,0)	44,4 (13,9)
Ancienneté du diabète (Années) (DS)	20,9 (12,9)	19,5 (12,1)	19,3 (11,8)	19,9 (12,3)
HbA1c moyenne (%) (DS)	7,62 (0,71)	7,63 (0,72)	7,58 (0,68)	7,61 (0,70)
Glycémie à jeun moyenne (mmol/L) (DS)	8,40 (3,09)	8,08 (3,16)	7,87 (2,79)	8,12 (3,02)
IMC moyen (kg/m ²) (DS)	26,4 (3,8)	26,9 (4,1)	26,7 (3,7)	26,7 (3,9)
Poids moyen (kg) (DS)	78,56 (14,89)	80,49 (15,93)	80,15 (15,21)	79,73 (15,36)

DS : déviation standard

Résultat sur le critère de jugement principal

Après 26 semaines de traitement, dans la population FAS, la réduction moyenne d'HbA1c a été de :

- -0,32% dans le groupe FIASP en administration prandiale (HbA1c = 7,31%) ;
- -0,17% dans le groupe NOVORAPID en administration prandiale (HbA1c = 7,42%)

La non-infériorité de FIASP en administration prandiale par rapport à NOVORAPID a été démontrée, avec une différence de variation de -0,15% IC95% [-0,23 ; -0,07]. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité prévues au protocole.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (séquence de tests hiérarchiques)

Critères	Estimation [IC 95%]	p	Conclusion
Etape 1 : Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement Fiasp (administration prandiale) versus NovoRapid (critère principal)	-0,15 [-0,23 ; -0,07]	<0,0001	Non-infériorité confirmée
Etape 2 : Variation de l'excursion de la GPP à 2 heures après 26 semaines de traitement Fiasp (administration prandiale) versus NovoRapid	-0,67mmol/l [-1,29 ; -0,04]	0,0187	Supériorité confirmée
Etape 3 : Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement Fiasp (administration post-prandiale) versus NovoRapid	0,04% [-0,04 ; 0,12]	<0,0001	Non-infériorité confirmée
Etape 4 : Nombre d'épisodes hypoglycémiques confirmés après 26 semaines de traitement Fiasp (administration prandiale) versus NovoRapid	1,01 [0,88 ; 1,15]	NS	Supériorité non démontrée : arrêt du test

L'évolution de la dose d'insuline rapide à 26 semaines était identique dans les 3 groupes de traitement : 36,8 U (0,44 U/kg) dans le groupe FIASP en administration prandiale, 36,6 U (0,46 U/kg) dans le groupe FIASP en administration post-prandiale et 37,7 U (0,45U/kg) dans le groupe NOVORAPID.

Résultats de la phase d'extension : 675 patients (88,7%) ont terminé les 52 semaines de traitement de l'étude : 337 (88,5%) patients dans le groupe FIASP et 338 (88,9%) patients dans le groupe NOVORAPID. Après 52 semaines de traitement, une différence statistiquement significative en faveur de FIASP par rapport à NOVORAPID a été observée avec une différence de -0,10% ; IC95% [-0,19; -0,00] (critère de jugement secondaire).

9.1.3 Diabète de type 2

9.1.3.1 Etude versus NOVORAPID

Etude ONSET 2 - NN 1218 – 3853 - NCT01819129	
Objectif principal de l'étude	Evaluation de 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, pendant 26 semaines.
Méthode	Etude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle versus insuline asparte (NOVORAPID)
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion	Patients adultes diabétiques de type 2 et traités par insuline basale (NPH, détémir ou glargine) depuis au moins 6 mois. Traitement actuel par metformine (au moins 1000 mg) ± sulfamide ± glinide ± inhibiteur de DPP4 ± inhibiteur de l'alpha-glucosidase sans changement de dose depuis au moins 3 mois.

	7% ≤ HbA1c ≤ 9,5% en cas de traitement antidiabétique oral par metformine seule ou 7% ≤ HbA1c ≤ 9,0% en cas d'association. IMC ≤ 40 kg/m ² .
Principaux critères de non inclusion	Idem étude ONSET 1
Groupes de traitement	<p>► Insuline basale : insuline glargine</p> <p>Pendant la phase de titration de l'insuline basale, l'insuline basale des patients était remplacée par l'insuline glargine dose pour dose. L'investigateur titrait l'insuline basale toutes les semaines en fonction de la glycémie à jeun, avant le petit-déjeuner, selon un protocole de titration forcée individualisé, avec un objectif glycémique de 4,0 - 5,0 mmol/L.</p> <p>Lors de la phase principale de l'étude, la priorité était l'ajustement des doses d'insuline prandiale et non plus la titration de la basale, mais celle-ci pouvait être modifiée en cas de nécessité. Le passage de 1 à 2 injections par jour d'insuline basale constituait un critère de sortie d'étude</p> <p>► Insuline prandiale : FIASP et NOVORAPID</p> <p>A la randomisation, la dose initiale d'insuline prandiale était de 4 unités avant chaque repas, puis l'insuline était titrée afin d'atteindre une glycémie pré-prandiale de 4,0-6,0 mmol/L. L'insuline prandiale devait être injectée avant (0 à 2 minutes) les 3 principaux repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner) et titrée en fonction de la glycémie avant le repas suivant et au coucher, mesurées le jour précédent :</p> <p>l'insuline injectée avant le petit déjeuner était titrée sur la glycémie mesurée avant le déjeuner de la veille ;</p> <p>l'insuline injectée avant le déjeuner était titrée sur la glycémie mesurée avant le dîner de la veille ;</p> <p>l'insuline injectée avant le dîner était titrée sur la glycémie mesurée avant le coucher de la veille.</p> <p>L'investigateur aidait les patients à ajuster les doses 1 fois par semaine, puis les patients ajustaient eux-mêmes leur dose pendant la semaine selon un algorithme.</p> <p>► Antidiabétiques oraux : La metformine était le seul ADO autorisé.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Onset® 2</p> <p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DT2 ≥ 6 mois • Insuline détemir, insuline glargine ou NPH (une injection/jour) ≥ 3 mois • Metformine (≥ 1000 mg) ± SU ± glinide ± inhibiteurs DPP-IV ± AGI ≥ 3 mois sans changement de dose • HbA1c 7,0-9,5% (metformine) or 7,0%-9,0% (metformine + ADO) • IMC ≤ 40,0 kg/m² • Age ≥ 18 ans
Critère de jugement principal	Variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.
Parmi les critères de jugement secondaires	Séquence de test hiérarchique : Variation de la glycémie post-prandiale (GPP) à 2 heures après un repas test à 26 semaines ; Incidence des épisodes hypoglycémiques confirmés à 26 semaines ; Variation du poids à 26 semaines.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Calcul du nombre de sujets réalisé selon les hypothèses suivantes : - Marge de non-infériorité de 0,4% pour l'HbA1c, selon les recommandations de la FDA et les conseils scientifiques de l'EMA - Puissance de 95% pour l'analyse principale et de 90% pour la seconde étape de la séquence du test hiérarchique Selon une loi de Student, un risque alpha unilatéral de 2,5% pour l'analyse

	<p>principale et bilatéral de 5,0% pour l'étape 2 de la séquence du test hiérarchique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Différence moyenne entre les traitements de 0% pour l'analyse principale, avec une déviation standard de 1,2% pour la mesure d'HbA1c - Différence moyenne entre les traitements de 1,0 mmol/L pour l'analyse de l'étape 2 avec une déviation standard de 4,0 mmol/L - Ratio de randomisation 1:1 pour les groupes de traitement - Taux de non-inclusion de 15% des patients dans l'analyse PP, basée sur des expériences précédentes. <p>La population minimale devait être de 288 patients par groupe de traitement dans l'analyse PP pour rejeter l'hypothèse nulle de l'étape 2 avec une puissance de 90%.</p> <p>Au total, 676 patients devaient être randomisés dans l'un des 2 groupes.</p>
Analyse statistique	<p>Critère principal : modèle mixte de mesures répétées (MMRM) dans la population FAS.</p> <p>Analyse de non-infériorité sur la population FAS démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les produits $\leq 0,4\%$. Les sujets n'ayant pas de valeur d'HbA1c à l'état initial étaient exclus de l'analyse.</p> <p>Quatre analyses de sensibilité ont été conduites.</p>

Résultats :

Au total, 689 patients ont été randomisés.

Tableau 3 : Suivi des patients

	FIASP N (%)	NOVORAPID N (%)	TOTAL N (%)
Randomisés	345 (100,0)	344 (100,0)	689 (100,0)
Exposés	341 (98,8)	341 (99,1)	682 (99,0)
Sortis d'étude	44 (12,8)	39 (11,3)	83 (12,0)
<i>Événement indésirable</i>	2 (0,6)	5 (1,5)	7 (1,0)
<i>Traitement inefficace</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,1)
<i>Perdu de vue</i>	5 (1,4)	2 (0,6)	7 (1,0)
<i>Sortie d'étude pour motif prévu au protocole</i>	20 (5,8)	15 (4,4)	35 (5,1)
<i>Retrait du consentement</i>	15 (4,3)	15 (4,4)	30 (4,4)
<i>Autre raison</i>	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,4)
Patients ayant terminé l'étude	301 (87,2)	305 (88,7)	606 (88,0)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les 2 groupes de traitement.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (FAS)

	FIASP	NOVORAPID	TOTAL
Nombre de patients, N	345	344	689
Age (année), Moyenne (\pm DS)	59,6 (9,3)	59,4 (9,6)	59,5 (9,4)
Femmes, N (%)	182 (52,8)	171 (49,7)	353 (51,2)
Hommes, N (%)	163 (47,2)	173 (50,3)	336 (48,8)
Poids (kg) Moyenne (\pm DS)	89,0 (16,9)	88,3 (16,7)	88,7 (16,8)
IMC (kg/m ²) Moyenne (\pm DS)	31,5 (4,7)	31,0 (4,5)	31,2 (4,6)
Ancienneté du diabète (année) Moyenne (\pm DS)	13,2 (6,7)	12,3 (6,3)	12,7 (6,5)

	FIASP	NOVORAPID	TOTAL
HbA1c (%) Moyenne (±DS)	7,96 (0,68)	7,89 (0,71)	7,92 (0,70)
Glycémie à jeun (mmol/L), Moyenne (±DS)	6,76 (1,82)	6,81 (1,95)	6,78 (1,88)

DS : déviation standard

Résultat sur le critère de jugement principal

Lors de la randomisation, l'HbA1c était de 7,96% dans le groupe FIASP et de 7,89% dans le groupe NOVORAPID.

Après les 26 semaines de traitement, la réduction moyenne de l'HbA1c était de :

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

La non-infériorité de FIASP par rapport à NOVORAPID a été démontrée avec une différence de variation de -0,02% IC95% [-0,15 ; 0,10] dans la population FAS.

Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité prévues au protocole.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Tableau 5 : Résultats de la séquence de test hiérarchique

Critères	Estimation [IC 95%]	p	Conclusion
Etape 1 : Variation d'HbA1c à 26 semaines Fiasp – NovoRapid (critère principal)	-0,02% [-0,15 ; 0,10]	<0,0001	Non-infériorité confirmée
Etape 2 : Variation de l'excursion de la GPP à 2 heures après un repas test à 26 semaines Fiasp - NovoRapid	-0,36 mmol/L [-0,81 ; 0,08]	NS	Supériorité non confirmée : arrêt du test

L'évolution de la dose d'insuline rapide était comparable dans les deux groupes de traitement. A 26 semaines la dose d'insuline rapide était de 62,9 U/jour (0,68 U/kg) dans le groupe FIASP et de 59,1 U/jour (0,65 U/kg) dans le groupe NOVORAPID.

9.1.3.2 Etude FIASP + insuline basale + metformine versus insuline basale + metformine (ONSET 3)

Il s'agit d'une étude randomisée en 2 groupes parallèles, contrôlée, en ouvert, d'une durée de 18 semaines. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de FIASP (en association à l'insuline basale et à la metformine) sur le contrôle glycémique par rapport à une optimisation d'un traitement avec de l'insuline basale en association à la metformine.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes de traitement avec un âge moyen de 57,4 ans, une Hb1Ac moyenne de 7,93%, une glycémie à jeun de 7,5 mmol/L et un IMC de 30,8 kg/m². 64,8% des patients étaient traités par de l'insuline glargine, 21,2% par l'insuline NPH et 14,0% par l'insuline détémir.

A l'issue des 18 semaines de traitement, une diminution de l'HbA1c était observée dans les 2 groupes de traitement :

- -1,16% pour les patients traités par FIASP (Hb1Ac = 6,78%),
- -0,22% pour les patients traités par insuline basale (Hb1Ac= 7,70%).

La supériorité de FIASP par rapport à l'insuline basale a été démontrée avec une différence de -0,94% ; IC95% [-1,17 ; -0,72]).

La réduction des excursions de la GPP à 2 heures (ASG) était significativement plus importante avec FIASP (différence - 1,14 mmol/L, IC95% [-1,50 ; -0,77]).

La dose d'insuline totale a augmenté plus fortement dans le groupe FIASP en raison de l'ajout de l'insuline prandiale. A la semaine 1, la dose d'insuline totale était de 66,5 U (0,8 U/kg) dans le groupe FIASP et 52,0 U (0,6 U/kg) dans le groupe insuline basale. Après 18 semaines, cette dose était respectivement de 101,8 U (1,2 U/kg) et 55,9 U (0,6 U/kg).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans la population de l'analyse groupée des études ONSET 1, ONSET 2, ONSET 3 et ONSET 4, 1244 patients ont été exposés au traitement par FIASP soit une exposition de 570,5 patients-années. Un total de 967 patients a été exposé pendant au moins 26 semaines. Dans la population de l'analyse groupée, le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables était de 61% pour FIASP et de 65% pour le comparateur (NOVORAPID 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 et les comparateurs concernaient 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).

Il n'a pas été observé de différence entre FIASP et NOVORAPID concernant la fréquence des événements indésirables, leur gravité et l'imputabilité au produit de l'étude

9.2.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

9.2.3 Données issues du RCP

Dans le RCP, l'hypoglycémie est identifiée en tant qu'événement indésirable « très fréquent », les manifestations allergiques cutanées et les réactions au site d'injection/de perfusion en tant qu'événement indésirable « fréquent », l'hypersensibilité et la lipodystrophie en tant qu'événement indésirable « peu fréquent ».

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

09.4 Résumé & discussion

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

- -0,32% dans le groupe FIASP (HbA1c = 7,31%) ;
- -0,17% dans le groupe NOVORAPID (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 en administration prandiale par rapport à NOVORAPID a été démontrée, avec une différence de variation de -0,15% IC95% [-0,23 ; -0,07]

dans la population FAS. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité prévues au protocole.

Chez 689 patients diabétiques de type 2 randomisés en 2 groupes parallèles afin de recevoir, en association à l'insuline glargine (une injection par jour), FIASP ou NOVORAPID 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 (HbA1c = 6,63%)
- 1,38% dans le groupe NOVORAPID (HbA1c = 6,59%)

La non-infériorité de FIASP par rapport à NOVORAPID a été démontrée avec une différence de variation de -0,02% IC95% [-0,15 ; 0,10] dans la population FAS. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité.

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 et de 65% pour le comparateur (NOVORAPID 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 et les comparateurs concernaient 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).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de FIASP sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, FIASP n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical couvert. Il n'est pas démontré d'impact sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Des études de phase III ont pour objectif l'étude de l'utilisation de FIASP dans des populations additionnelles diabétiques de type 1 (Etude ONSET 7 chez l'enfant et l'adolescent) et d'apporter des données cliniques pour une utilisation optimale dans le diabète de type 1 (ONSET 5 administré en pompe chez l'adulte, ONSET 8 en association à l'insuline dégludec chez l'adulte) et de type 2 (ONSET 9 en remplacement d'un autre analogue).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

FIASP est un traitement de première intention, chez les patients diabétiques insulinorequérants, 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.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les diabètes de type 1 et de type 2 sont des maladies chroniques aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- ▶ FIASP entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité fait partie des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, cette spécialité est un traitement de dernière intention dans le cadre de l'intensification d'une insulinothérapie.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique, notamment réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins, FIASP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du diabète de type 1 ou de type 2.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du diabète de l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

011.3 Population cible

La prévalence du diabète traité en France a été actualisée à 5,0% en 2015, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète⁹. Le diabète de type 1 représente 5,6 %¹⁰ des patients diabétiques, soit environ 185 000 patients.

Les données de l'étude ENTRED 2007-2010 montrent que le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente avec 91,9% des patients diabétiques (soit 3,06 millions de personnes traités pour un diabète de type 2). L'étude ENTRED a montré qu'environ 17% des patients traités pour un diabète de type 2 recevaient de l'insuline. Par ailleurs, l'étude ECODIA 2 a montré que 61% des patients sous insulinothérapie étaient traités par une association insuline + ADO et que 40% de ces patients n'étaient pas suffisamment contrôlés. Soit une population cible estimée à environ 127 000 patients.

Estimation

La population cible de FIASP correspondant aux patients diabétiques de type 1 et aux patients diabétiques de type 2 non contrôlés par un traitement par insuline basale et metformine et nécessitant une intensification de leur traitement par une insuline prandiale peut être estimée à environ 312 000.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁹ INVS. Prévalence-et-incidence-du-diabete, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Avis de la CNEDIMTS de FreeStyle libre en date du 12 juillet 2016.