



PRISE DE POSITION DE LA SSED concernant le retrait de NovoMix30®

18 décembre 2017

Contexte :

Novomix30 est une insuline mixte qui contient de l'insuline analogue aspartate, dont 30% sont en solution libre et 70% sont liés à des cristaux de protamine. Lors d'une injection sous-cutanée, cela résulte en une cinétique biphasique, avec un effet rapide correspondant à 30 % de la dose et un effet prolongé des 70% restants. Après 15 ans de présence sur le marché suisse le producteur, Novo Nordisk a décidé d'arrêter sa distribution sur le marché suisse, que cela soit sous forme de stylos jetables ou de recharges.

De par sa liaison aux cristaux de protamine les 70 % de l'insuline aspartate liée ont un profil semblable à l'insuline NPH de 8-16 heures, avec une durée dose-dépendante comportant un pic d'action et une forte variabilité inter et intra-individuelle. Cette variabilité est expliquée en partie par la tendance à la sédimentation des cristaux dans la solution, et par les propriétés intrinsèques de la formulation. Une préparation soigneuse veillant au mélange homogène de la suspension avant chaque injection est de ce fait nécessaire. Cette variabilité ainsi que l'effet pic de l'insuline NPH (composante basale du mélange) expliquent un risque d'hypoglycémies plus élevé qu'avec les nouvelles insulines analogues telle que glargine, detemir ou degludec.

Le pourcentage fixe entre partie basale et rapide des insulines mixtes ne permet pas de flexibilité d'adaptation aux quantités d'hydrates de carbone lors des repas ni de modification de la partie basale. Les Insuline mixtes ont l'avantage d'une simplicité d'utilisation lors d'une prise stable et régulière d'hydrates de carbone. Une autre indication possible est lors d'un traitement de glucocorticoïdes.

Dès le 1er avril 2018, trois alternatives à la Novomix resteront envisageables pour les patients nécessitant une insuline mixte:

- 1. L'Humalog Mix 25®** contient 25% d'insuline lispro (partie rapide) et 75% d'insuline lispro liée à la protamine (partie basale). Cette combinaison d'insuline correspond plus ou moins à la Novomix 30. Le passage de Novomix à Humalog Mix 25 peut être fait sans changement de la dose.
- 2. L'Humalog Mix 50®** contient 50% d'insuline lispro (partie rapide) et 50% d'insuline lispro liée à la protamine (partie basale). Cette insuline est surtout utilisée chez les patients avec un besoin accru d'insuline lors des repas, par exemple lors d'une prise importante d'hydrate de carbone. Contrairement au passage Novomix 30 – Humalog Mix 25 %, le changement de la Novomix pour l'Humalog Mix 50 % nécessite une adaptation du dosage.

L'Humalog Mix 25® et 50® doivent être remuées avant l'injection comme la Novomix 30® pour assurer une mise en suspension homogène.

- 3. Ryzodeg®** est une insuline mixte contenant deux analogues, l'insuline aspart et l'insuline degludec. La principale différence avec les autres insulines mixtes décrites plus haut est la durée d'action (42 h) et le profil plat de la partie basale analogue (degludec), avec une variabilité intra- et inter-individuelle minimale. Ryzodeg® est la première insuline mixte qui ne nécessite pas de remise en suspension. Le passage entre Novomix® et Ryzodeg® peut se faire 1:1 (pas de changement de dose nécessaire)



Dans quelle situation remplacer la Novomix 30[®] de préférence par de l'Humalog 25[®] ou 50[®]?

Lors d'un traitement d'un diabète cortico-révéilé ou déséquilibré sous stéroïdes (par exemple lors de prise de prednisone ou prednisolone le matin) où l'utilisation de la Novomix 30[®] est établie, il faudra préférer remplacer la Novomix 30[®] par l'Humalog Mix 25[®] ou 50[®]. En effet lors d'un tel diabète, la glycémie montre principalement pendant la journée et peu la nuit. Une dose matinale unique de Novomix 30[®] ou Humalog Mix[®] avec pour les 2 un effet à prédominance diurne est suffisante et souhaitée. L'utilisation de la Ryzodeg[®] dans ce cas peut entraîner un risque d'hypoglycémie nocturne augmenté en raison de la très longue durée d'action de la partie Degludec.

Résumé:

Comme alternative possible à la Novomix 30[®] l'Humalog Mix 25[®] semble appropriée en premier lieu en raison de son profil quasi indentique. La Ryzodeg[®] est une autre option, tout comme l'Humalog Mix 50[®], particulièrement en cas de besoin en insuline élevé aux repas. Les différences de ces deux insulines résident dans la proportion entre insuline lente et rapide (50 : 50 dans l'Humalog 50[®]) et dans la longue durée d'action de la partie basale de l'insuline Ryzodeg[®].

Dans tous les cas lors d'un remplacement de la Novomix[®] par l'Humalog Mix 50[®] ou la Ryzodeg[®], un suivi rapproché du profil glycémique est nécessaire afin d'adapter les doses au besoin.

Au nom de la SSED:

Prof Dr Roger Lehmann, médecin-chef de service Diabétologie, Universitätsspital Zürich (USZ)

Prof Dr Jacques Philippe, médecin-chef de service Endocrinologie et Diabétologie, Hôpitaux Universitaire Genève (HUG)

Intérêts conflictuels Roger Lehmann:

Honoraires des intervenants et Advisory Boards: Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Servier, MSD, Sanofi, Novo Nordisk, Medtronic, Roche Diabetes Care

Intérêts conflictuels Jacques Philippe:

Advisory Boards et conférences: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi;

Recherche: Novo Nordisk