



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2011

LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon
1 flacon en verre de 10 ml – CIP : 359 464-9

LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en cartouche
5 cartouches en verre (pour stylo Optipen Pro) de 3 ml – CIP : 354 632-0
5 cartouches en verre de 3 ml pour OptiClick (stylo réutilisable) – CIP : 365 149-4

LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en stylos pré-remplis
5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable Optiset – CIP : 356 519-7
5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable SoloStar – CIP : 377 229-8

Laboratoires SANOFI AVENTIS France

Insuline glargine

Liste II

Code ATC : A10AE04

Date des AMM (européenne centralisée) : 9 juin 2000 (flacon et cartouche) et 6 février 2001 (stylos pré-remplis).

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu, de l'amélioration du service médical rendu, la population cible et la place dans la stratégie thérapeutique suite à une saisine de la direction générale de la santé.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline glargine¹

1.2. Indications

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

1.3. Posologie

« Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques oraux. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Lantus et ne correspondent ni aux UI, ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline. Mode d'administration : par voie sous-cutanée.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogenèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Enfant : La sécurité et l'efficacité de LANTUS ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans. Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité n'ont été démontrées que lorsque Lantus est administré le soir. L'expérience sur l'efficacité et la sécurité chez les enfants de moins de 6 ans étant limitée, LANTUS ne pourra être utilisé chez ces patients que sous contrôle médical attentif. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis d'inscription du 22 janvier 2003

Note. Avis rendu pour les solutions injectables de LANTUS100 U/ml en flacon de 10 ml (B/1), en cartouche de 3 ml (B/5) et LANTUS sol injectable. OPTISET en stylo pré-rempli jetable de 3 ml (B/5).

- Service médical rendu

	Rapport E/EI	Place dans la ST	SMR
Diabète de type 1	important	Médicament de 1 ^{ère} intention	important
Diabète de type 2	important	Médicament de 2 ^{ème} intention	important

¹ L'activité de l'insuline glargine est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à LANTUS et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline.

- ASMR : « de niveau III par rapport aux insulines NPH en termes de tolérance avec moins d'hypoglycémies nocturnes et en termes de commodité d'emploi (1 injection par jour sans remise en suspension) ».

Avis du 23 juillet 2003

Note. Avis rendu suite à la modification de l'indication avec mention de l'âge des patients concernés par l'indication de LANTUS (adulte, adolescent et enfant de plus de 6 ans).

- Service médical rendu : important.
- ASMR : « Dans la population pédiatrique, les données disponibles, selon lesquelles l'insuline glargine ne se démarque pas, ni en termes d'efficacité, ni en termes de tolérance, de l'insuline NPH, ne peuvent conduire à proposer une ASMR ».

Avis d'inscription du 8 décembre 2004

Note. Avis rendu pour LANTUS sol injectable en cartouche de 3ml pour OptiClick (B/5).

- SMR important.
- ASMR V par rapport aux présentations déjà disponibles.

Avis d'inscription du 15 novembre 2006

Note. Avis rendu pour LANTUS SoloStar sol injectable en stylo pré-rempli jetable de 3ml (B/5).

- SMR important.
- ASMR V (complément de gamme).

Avis de réinscription du 21 janvier 2009

- Conclusion de l'analyse des nouvelles données :
 - dans le diabète de type 1, les analogues rapides et lents de l'insuline, dont l'insuline glargine, ont contribué à faire du schéma « basal-bolus » le schéma d'insulinothérapie de référence (avis d'experts).
 - dans le diabète de type 2, lorsqu'une insulinothérapie est indiquée, il n'y a pas d'argument clinique qui justifie de privilégier les analogues lents de l'insuline (dont l'insuline glargine) par rapport aux insulines NPH, que ce soit en termes de contrôle glycémique ou de tolérance.

Les avantages théoriques des analogues lents de l'insuline ne se traduisent pas par un bénéfice clinique supplémentaire tangible ; les données cliniques au long cours manquent pour l'appréciation du bénéfice/risque. Malgré une réduction modeste des hypoglycémies nocturnes, la qualité de vie des patients n'apparaît pas améliorée. Néanmoins, la Commission note que LANTUS peut être administré à raison d'une seule injection par jour. Cette injection est possible au dîner, au coucher, voire le matin.

- SMR : le service médical rendu par LANTUS 100 Unités/ml (sol injectable en flacon, cartouche et stylo) est important dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2.
- ASMR : compte tenu des résultats des études cliniques disponibles et de l'étude observationnelle réalisée qui a confirmé l'apport de LANTUS en conditions réelles d'utilisation, la Commission considère que LANTUS apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (mineure) en termes de tolérance.
- Population cible : la population cible de Lantus pour 2007 est estimée à 796 000 personnes (dont 230 000 DT1 et 566 000 DT2) avec un intervalle de plausibilité allant de 588 000 personnes (dont 358 000 DT2) à 910 000 personnes (dont 679 000 DT2).
- Recommandations de la Commission : avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

A :	Voies digestives et métabolisme
A10 :	Médicaments du diabète
A10A :	Insulines et analogues
A10AE :	Insulines et analogues d'action lente par voie injectable
A10AE04 :	Insuline glargine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre analogue de l'insuline d'action prolongée (voie SC) : LEVEMIR (insuline détémir), solution injectable en cartouche de 3 ml (B/5) et en stylo pré-rempli de 3 ml (B/5).

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments pouvant être prescrits chez les patients diabétiques insulino-traités :

2) Insulines et analogues (indiqués dans le traitement du diabète de type 1 et de type 2) :

- Insulines humaines :
 - Insulines NPH utilisées comme basales : INSULATARD, INSUMAN BASAL, UMULINE NPH
 - Insulines rapides (comparaison dans les schémas par pompe sous cutanée) : ACTRAPID, INSUMAN INFUSAT, INSUMAN RAPID, UMULINE RAPIDE, VELOSULIN
 - Insulines mélangées : INSUMAN COMB 15, 25 et 50 ; MIXTARD 30, UMULINE PROFIL 30
- Analogues de l'insuline :
 - Analogues rapides de l'insuline (comparaison dans les schémas par pompe sous cutanée) : APIDRA (insuline glulisine), HUMALOG (insuline lispro), NOVORAPID (insuline asparte)
 - Analogues mélangés d'action intermédiaire utilisés dans des schémas d'insulinothérapie comparables : HUMALOG MIX 25 et 50 (insuline lispro), NOVOMIX 30, 50 et 70 (insuline aspartate)

3) Autres médicaments indiqués dans le traitement du diabète de type 2 :

- Biguanides : metformine (GLUCOPHAGE et génériques ; STAGID), metformine + glibenclamide (GLUCOVANCE) ; metformine + pioglitazone (COMPETACT) ; metformine + sitagliptine (JANUMET) ; metformine + vildagliptine (EUCREAS)
- Sulfamides hypoglycémisants (AMAREL ; DAONIL, HEMI DAONIL, EUGLUCAN ; GLIBENESE, GLIPIZIDE, MINIDIAB, OZIDIA ; GLUCIDORAL ; GLUTRIL)
- Glinides (Insulinosécréteurs non sulfamidés) : répaglinide (NOVONORM)
- Inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales : acarbose (GLUCOR) ; miglitol (DIASTABOL)
- Glitazones/Thiazolidinediones : pioglitazone (ACTOS)
- Incrétino-mimétiques injectables : exénatide (BYETTA) ; liraglutide (VICTOZA)
- Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) : sitagliptine (JANUVIA) ; vildagliptine (GALVUS) ; saxagliptine (ONGLYZA).

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Il n'y a pas de nouvelles données d'efficacité depuis l'avis de réinscription du 21 janvier 2009.

4.2. Effets indésirables :

4.2.1. Rétinopathie diabétique

« Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude ouverte contrôlée versus NPH (administré 2 fois par jour) chez 1024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand l'insuline glargine a été comparée à l'insuline NPH. » (Cf. RCP)

4.2.2 Cancer et insuline glargine ?

- A la suite de la publication des résultats d'études épidémiologiques rétrospectives issues de quatre registres publiés dans la revue *Diabetologia*^{2,3,4,5}, le Comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence médicale européenne (EMA) a recherché un possible lien entre l'exposition à l'insuline glargine (LANTUS) ou à un autre analogue de l'insuline et la survenue de cancer, notamment de cancer du sein. Les conclusions de cette évaluation ont été rendues publiques les 29 juin 2009 et 23 juillet 2009. L'EMA a considéré que ce lien n'était pas établi notamment au vu de ces données du fait de problèmes méthodologiques (Cf. annexe 2 pour la présentation des études).

L'Afssaps a publié un communiqué de presse en juillet 2009 (consultable sur son site internet) : « Dans un précédent communiqué daté du 29 juin dernier, l'Afssaps a fait état de 4 études publiées dans la revue *Diabetologia*, ayant évalué un possible lien entre la prise d'analogues de l'insuline notamment la glargine et le risque de cancer. Dans l'attente des résultats de l'analyse des études par l'EMA, il était recommandé aux patients de ne pas interrompre leur traitement. A l'issue d'une analyse approfondie des données, l'EMA conclut que ces études ne permettent pas d'établir de lien entre cette classe de médicaments et la survenue de cancer. L'EMA et l'Afssaps confirment aux patients qu'il n'y a pas lieu de modifier leur traitement.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a été informée de la publication de 4 études sur le suivi rétrospectif de patients diabétiques, en juin 2009. Ces études suggéraient, pour deux d'entre elles, un possible lien entre la survenue de cancers et la prise d'analogues de l'insuline, et en particulier d'insuline glargine. A l'issue de l'analyse de ces études, l'EMA conclut que compte tenu des biais méthodologiques identifiés, ces études ne permettent pas d'établir de lien entre la prise d'insuline glargine et l'augmentation du risque de cancer. Leurs résultats sont en outre contradictoires. Ainsi, le profil de risque de ces

2 Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Hemkens et al, 2009. *Diabetologia* 2009;52:1732–1744.

3 Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745–1754.

4 Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009 ;52:1755–1765.

5 The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 ;52:1766–1777.

médicaments n'est pas remis en cause, et l'EMA ne préconise pas de modifications dans leurs conditions de prescription.

L'EMA demande cependant au laboratoire titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Sanofi-Aventis, de mettre en place des études dans ce domaine. Dans le même temps, l'EMA souhaite engager une coopération avec des équipes de recherche académiques afin de disposer de données complémentaires.

L'Afssaps rappelle que l'insuline glargine est autorisée dans l'Union européenne depuis le 9 juin 2000. Deux médicaments, Lantus® et Optisulin®, sont commercialisés par Sanofi-Aventis. Cette insuline est indiquée dans le traitement du diabète sucré nécessitant un traitement par insuline chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans. L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine, mais à la différence de celle-ci, elle est absorbée plus lentement et plus régulièrement par l'organisme après injection et sa durée d'action est plus longue. Disponible uniquement sur prescription médicale, l'insuline glargine dispose d'une AMM européenne centralisée. Elle est commercialisée dans les 27 pays de l'Union européenne. En France, environ 300 000 personnes diabétiques sont traitées avec de l'insuline glargine.

L'Afssaps recommande aux patients de poursuivre leur traitement par insuline, et les met en garde contre toute modification de leur traitement sans avis médical. »

- Le 18 février 2010, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de l'insuline glargine (LANTUS) reste favorable et a émis une opinion favorable au renouvellement d'AMM des spécialités à base d'insuline glargine.

Le CHMP a requis l'élaboration d'un Plan de Gestion du Risque européen (PGR) incluant notamment les études pharmaco-épidémiologiques ; il a considéré que le risque potentiel de cancer devait être évalué par des études spécifiques. Les premiers résultats de ces études ne sont pas attendus avant mi-2011. Le CHMP a aussi requis une réévaluation de l'AMM dans les cinq années suivantes à compter du renouvellement d'AMM octroyé le 5 mai 2010 par la Commission Européenne. Suite à ce renouvellement d'AMM, les PSURs seront soumis annuellement à l'EMA. L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées dans le dernier PSUR (n°20) ne conclut pas à une modification du profil de tolérance/sécurité de l'insuline glargine ni à une modification du rapport bénéfice/risque et les conclusions ne conduisent pas à proposer de modification du document de référence de l'insuline glargine (CSI). Le prochain PSUR doit être soumis en Juin 2011.

- Depuis les dernières données soumises au CHMP en mars 2010, le laboratoire a présenté les données relatives à deux autres études épidémiologiques évaluant le risque de survenue de cancer par LANTUS : une étude rétrospective sur une base de données Taïwanaise (seul un abstract⁶ est fourni) et une étude rétrospective cas-témoin⁷ menée sur une base de données d'un centre de diabétologie à Florence.

Selon le laboratoire, les résultats de ces 2 études sont discordants et présentent comme les publications précédentes des faiblesses méthodologiques (taille de l'échantillon, faible nombre de cas et ajustement impropre des facteurs confondants...) et notamment, l'utilisation concomitante d'une autre insuline qui n'a pas été prise en compte, ce qui induit un facteur confondant supplémentaire rendant difficile l'interprétation des résultats. Une présentation de ces données est faite dans l'annexe 2.

Par ailleurs, les résultats d'une étude observationnelle rétrospective dont les données proviennent de l'échantillon des bénéficiaires de l'Assurance Maladie ont été communiqués à la Commission.

6 Lee-Ming Chuang et al. No evidence of increased risk of cancer associated with insulin glargine use. A nationwide propensity score-matched cohort study. AMDA, 2010 – P 619.

7 Edoardo Mannucci et al. Doses of Insulin and Its Analogues and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care September 2010 33:1997-2003; published ahead of print June 14, 2010, doi:10.2337/dc10-0476

4.3. Conclusion

Depuis l'avis de réinscription de LANTUS de janvier 2009, de nouvelles données épidémiologiques ont suggéré l'existence d'un lien entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancers. Après analyse de ces données l'EMA a considéré que dans l'état actuel des connaissances ce lien n'était pas établi mais ne pouvait pas être exclu formellement. Des études pharmaco-épidémiologiques ont donc été demandées par les autorités d'enregistrement européennes et sont en cours de réalisation. Depuis, les résultats d'une étude cas-témoin italienne ont suggéré, comme dans l'étude allemande décrite dans l'annexe 2, l'existence d'un lien dose-dépendant entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancer.

Dans l'attente des résultats des études demandées par l'EMA, aucune conclusion définitive quant à l'existence d'un lien entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancer ne peut être tirée. Les études actuelles vont dans le sens d'un possible sur-risque de cancer associé à l'exposition à l'insuline glargine.

Cependant,

- le caractère rétrospectif de ces études et la non prise en compte de facteurs de confusion importants limitent leur validité interne. On ne peut donc exclure que les différences observées en termes d'incidence de cancer soient associées au hasard et/ou à ces facteurs (ancienneté du diabète, index de masse corporelle, résistance à l'insuline, tabagisme).
- Ce risque, s'il existe, pourrait en partie s'expliquer selon les experts par le mécanisme d'action des insulines, l'hyperinsulinémie ou l'hyperglycémie ; Il pourrait alors concerner également les autres insulines Les résultats des études pharmaco-épidémiologiques demandées par l'EMA sont attendus également pour éclairer ce point.
- Un lien entre cancer et diabète discuté par les experts complique l'interprétation des études épidémiologiques disponibles (autre biais de confusion) ;
- L'interprétation des données doit prendre en compte la durée de suivi des patients et la durée d'exposition à l'insuline qui doivent être suffisantes au regard de l'histoire naturelle du cancer ;

La Commission de la transparence a souhaité dans un premier temps attendre les résultats des études demandées par l'EMA avant de se prononcer. La Commission n'est pas en mesure de réévaluer la place dans la stratégie thérapeutique ainsi que la population cible de LANTUS.

La Commission ne peut que souligner l'existence de plusieurs études épidémiologiques qui suggèrent l'existence d'un lien entre insuline glargine et survenue de certains cancers. C'est la convergence des conclusions des résultats de ces études qui a justifié la réalisation d'études supplémentaires.

Ces études ont concerné essentiellement des patients ayant un diabète de type 2. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans le diabète de type 2 ne peut plus être apprécié dans l'attente des résultats des études demandées et compte tenu des incertitudes qui subsistent sur l'existence d'un sur-risque de cancer avec l'insuline glargine.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

La gravité du diabète de type 1 ou de type 2 est sa chronicité et ses complications coronariennes, vasculocérébrales, artérielles, rénales, oculaires et neurologiques.

LANTUS entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Il s'agit d'un médicament de 1ère intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1 et d'un médicament de 2ème intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2.

Il existe des alternatives médicamenteuses dans le diabète de type 1 (autres insulines) et dans le diabète type 2 traité par insuline (autres insulines) ou non (cf. liste des médicaments au chapitre des comparateurs).

Le rapport efficacité/effets indésirables de LANTUS :

- reste important dans le traitement du diabète de type 1.
- Reste important dans le diabète de type 2 dans l'attente des résultats des études demandées par l'EMA (cf. plan de gestion de risque) compte tenu des incertitudes qui existent sur un éventuel sur-risque de certains cancers associés à l'insuline glargine.

Intérêt de santé publique rendu.

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète insulino-traité est important. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques représente un besoin de santé publique.

Il existe des alternatives thérapeutiques, en particulier dans le diabète de type 2, où, lorsqu'une insulinothérapie est indiquée, les insulines NPH peuvent être utilisées.

Un intérêt de santé publique faible avait été accordé à LANTUS en janvier 2009 notamment sur la base d'une amélioration de l'équilibre glycémique des patients traités par LANTUS, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères et sur la commodité d'utilisation de LANTUS (une injection quotidienne).

Au vu des données épidémiologiques disponibles à ce jour, des incertitudes sur l'association possible entre insuline glargine et cancer, l'intérêt de santé publique de LANTUS ne peut être actuellement quantifié.

Conclusion :

- Le service médical rendu de LANTUS reste important dans le diabète de type 1.
- Le service médical rendu par LANTUS reste important dans le diabète de type 2 mais compte tenu des incertitudes concernant son rapport efficacité/effets indésirables la Commission attend les résultats des études demandées par l'EMA pour confirmer ou infirmer l'existence d'un sur-risque de cancer avec l'insuline glargine.

5.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Dans l'attente des résultats des études demandées par l'EMA, la Commission considère qu'elle ne peut confirmer l'avantage en termes de tolérance qu'elle avait reconnu à LANTUS.

La Commission considère, dans l'état actuel du dossier, que l'insuline glargine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres insulines.

5.3. Réévaluation de la place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique

La Commission ne peut se prononcer.

5.3. Réévaluation de la population cible

La Commission ne peut se prononcer.

5.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études demandées par l'autorité européenne d'enregistrement dès que disponible et réévaluera LANTUS avant la fin 2012.

5.4.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

5.4.2 Taux de remboursement : 65%.