

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

*Le projet d'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 décembre 2013
a fait l'objet d'une audition le 7 mai 2014*

LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en flacon

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 359 464 9 2)

LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 354 632 0 3)

LANTUS OptiSet 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 356 519 7 6)

LANTUS SoloStar 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli

Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 377 229 8 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	insuline glargine
Code ATC	A10AE04 (analogue de l'insuline d'action lente, par voie injectable)
Motifs de l'examen	Réévaluation à l'initiative de la Commission, faisant suite à l'avis du 25 mai 2011 Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. » Note : l'examen de l'extension d'indication chez l'enfant âgé entre 2 et 5 ans fait l'objet d'un avis séparé.

SMR	Reste important dans le diabète de type 1 et de type 2.
ASMR	<p>Compte tenu, d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du contrôle glycémique obtenu avec LANTUS (insuline glargine) comparable à celui observé avec l'insuline NPH et l'insuline détémir (LEVEMIR), - de l'absence de différence entre les insulines glargine, détémir et NPH en termes de survenue d'hypoglycémies sévères et entre les insulines glargine et détémir sur les hypoglycémies globales et nocturnes, - des avis d'experts qui ne reconnaissent pas un avantage dans leur pratique quotidienne à l'utilisation de LANTUS par rapport à un autre analogue lent de l'insuline, <p>Et, d'autre part,</p> <ul style="list-style-type: none"> - des recommandations actuelles qui ne privilégient plus l'intensification du traitement du diabète de type 2 ce qui réduit en conséquence la survenue d'hypoglycémies, <p>la Commission de la transparence ne peut confirmer l'avantage reconnu auparavant à LANTUS (ASMR mineure en termes de tolérance) dans le diabète de type 1 et de type 2.</p> <p>Ainsi, la Commission considère que LANTUS (insuline glargine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes ou adolescents et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	LANTUS est un médicament de 1 ^{ère} intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1 et un médicament de 2 ^{ème} intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2
Recommandations de la commission	La Commission réévaluera LANTUS en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues recombinants de l'insuline humaine d'action prolongée, notamment en termes de risque de survenue du cancer.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Date initiale (procédure centralisée) : - 9 juin 2000 (LANTUS) - 6 février 2001 (LANTUS OPTISET et LANTUS SOLOSTAR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC (2012)	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

02 CONTEXTE ET HISTORIQUE DE LA REEVALUATION

2.1 Contexte

La Commission réévalue le SMR et l'ASMR de LANTUS, suite à la mise à disposition des résultats des études de pharmaco-épidémiologie demandées par l'EMA pour évaluer l'existence d'un éventuel lien entre l'insuline glargine et la survenue de cancer du sein, dont elle avait demandé à être destinataire dans son avis du 25 mai 2011. En effet, dans cet avis, la Commission signalait que le SMR de LANTUS restait important dans le diabète de type 2 mais que compte tenu des incertitudes concernant son rapport efficacité/effets indésirables elle attendait les résultats des études demandées par l'EMA pour confirmer ou infirmer l'existence d'un sur-risque de cancer avec l'insuline glargine. Elle précisait aussi que : « 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. »

Dans cet avis, la Commission examine également la demande de renouvellement de l'inscription de LANTUS, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26 juillet 2008 par avis publié au JO du 12 mai 2009.

L'examen de l'extension d'indication chez l'enfant âgé entre 2 et 5 ans fait l'objet d'un avis séparé.

2.2 Historique

Date de l'avis	22 janvier 2003
Motif	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.
Indication	« Diabète sucré nécessitant un traitement par insuline »
SMR	« important »
ASMR	« ASMR de niveau III par rapport aux insulines NPH en terme de tolérance avec moins d'hypoglycémies nocturnes et en terme de commodité d'emploi (1 injection par jour sans remise en suspension). »

Date de l'avis	23 juillet 2003
Motif	Modifications des conditions d'inscription : inscription Sécurité Sociale et Collectivités chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.
Indication	« Diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline »
SMR	« 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. »

Date de l'avis	15 novembre 2006
Motif	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités de LANTUS 100 UI/mL en stylo pré-rempli pour Solostar de 3 ml
Indication	« Diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline »
SMR	« important »
ASMR	« Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. »

Date de l'avis	21 janvier 2009
Motif	Renouvellement de l'inscription.
Indication	« Diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline ».
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. »

Date de l'avis	25 mai 2011
Motif	Réévaluation du SMR, de l'ASMR de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de LANTUS suite à une saisine de la DGS.
Indication	« Diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline »
SMR	« 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 surrisque de cancer avec l'insuline glargine. »
ASMR	« 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. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

3.1 Indications thérapeutiques

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

3.2 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 de Lantus (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans le diabète de type 1 :

Dans le diabète de type 1, les comparateurs cliniquement pertinents de l'insuline glargine (LANTUS) sont :

- les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus ou dans un schéma en 2 à 5 injections par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR) en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide*,
- les insulines administrées comme insuline basale par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapide).

Dans le diabète de type 2 :

Dans le diabète de type 2, les comparateurs cliniquement pertinents de l'insuline glargine (LANTUS) sont :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie : les insulines utilisées comme insuline basale à raison d'une injection par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR) ou 2 injections par jour (LEVEMIR), et en association à au moins un antidiabétique oral ;
- lors de la mise en place d'un schéma insulinique intensifié :
 - les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR) en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide*,
 - les insulines mélangées (ou pré-mix) administrées en 1 à 3 injections par jour.

*Insulines intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR :

Nom (Laboratoire)	DCI	Date de l'avis	SMR	ASMR
INSULATARD (Novo Nordisk)	Insuline humaine NPH (insuline intermédiaire)	18 juillet 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
UMULINE NPH (Lilly)	Insuline humaine NPH (insuline intermédiaire)	20 février 2013 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
LEVEMIR (Novo Nordisk)	Insuline détémir (analogue lent de l'insuline)	29 mai 2013 (avis de renouvellement d'inscription en phase contradictoire)	Important	ASMR V (inexistante) par rapport aux autres insulines

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres insulines utilisées comme insuline basale : insuline NPH et l'insuline détémir.

Note : un nouvel analogue lent de l'insuline (insuline dégludec, TRESIBA) vient d'obtenir une AMM dans le traitement du diabète sucré.

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité : 1 étude clinique de morbi-mortalité et une revue de la littérature sur l'efficacité en termes de contrôle glycémique, évalué sur le taux d'HbA1c, comportant 16 études contrôlées, randomisées, ayant au moins inclus 100 patients, dont 2 études dans le diabète de type 1 et 14 études dans le diabète de type 2 (cf. [annexe I](#)).

5.1 Données d'efficacité en termes de morbi-mortalité

Étude ORIGIN^{1,2}

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, ouverte. Son objectif était d'évaluer l'effet de l'insuline glargine sur la survenue d'événements cardiovasculaires, chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires associés à un diabète de type 2 ou à un pré-diabète (glycémie à jeun altérée ou intolérance au glucose).

Les deux co-critères de jugement principaux ont été l'incidence de survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et décès) et l'incidence de survenue de ces mêmes événements cardiovasculaires, associés à une procédure de revascularisation ou à une hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque.

Les 12 537 patients inclus dans l'étude ont été randomisés en deux groupes : le groupe insuline glargine (6 264 patients) et le groupe soins standards (6 273 patients). Les patients, majoritairement des hommes (65 %), avaient un âge moyen de 63,5 ans à l'inclusion, la plupart avaient un diabète de type 2 (82,3 % de patients antérieurement diagnostiqués, 6,1 % de patients nouvellement diagnostiqués et 11,6 % de patients pré-diabétiques). Parmi les patients diabétiques de type 2 antérieurement diagnostiqués, 33,3 % étaient traités par metformine.

La durée médiane de suivi a été de 6,2 ans. L'incidence des co-critères de jugement principal n'a pas été différente entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards) : 2,94 versus 2,85 pour 100 patients-années (HR=1,02 ; IC95% : [0,94 ; 1,11] ; p=0,63) pour le premier co-critère de jugement principal et 5,52 versus 5,28 pour 100 patients-années (HR=1,04 ; IC95% : [0,97 ; 1,11] ; p=0,27) pour le deuxième co-critère de jugement principal.

5.2 Données d'efficacité en termes de contrôle glycémique

Revue de la littérature

La réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le principal critère de jugement principal concernant l'efficacité en termes de contrôle glycémique fréquemment utilisé dans les essais cliniques retenus.

Dans le diabète de type 1 (2 études) :

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH (1 étude) :

- Chase et al.³ : la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH a été démontrée après 24 semaines de traitement.

¹ ORIGIN Trial Investigators. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J.* 2008;155(1):26-32, 32.e1-6. Etude financée par le laboratoire

² ORIGIN Trial Investigators. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.

³ Chase HP, Arslanian S, White NH, *et al.* Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008;153(4):547-53.

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline détémir (1 étude) :

- Heller et al.⁴ : la non-infériorité de l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine a été démontrée après de 52 semaines de traitement.

Dans le diabète de type 2 (14 études) :

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH (2 études) :

- Rosenstock et al. 2009⁵ (étude sur la rétinopathie diabétique) : une différence significative entre insulines glargine et NPH a été rapportée sur un critère de jugement secondaire après 5 ans de traitement. Cette différence est en faveur de l'insuline NPH en 2 injections/j : réduction du taux d'HbA1c -0,55% versus -0,76% ; différence +0,21% ; IC95% [0,06% ; 0,35%] ; p=0,0053).
- Lee et al.⁶ (analyse groupée de 5 études) : aucune différence entre insulines glargine et NPH 1 injection/j n'a été mise en évidence après 24 à 28 semaines de traitement.

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline détémir (4 études) :

- Swinnen et al.⁷ : aucune différence entre les insulines glargine et détémir n'a été mise en évidence après 24 semaines de traitement, sachant qu'il s'agissait d'un critère de jugement secondaire (le critère principal de jugement étant la proportion de patients ayant un taux HbA1c <7% sans hypoglycémie symptomatique).
- Raskin et al.⁸ ; Hollander et al.⁹ : la non-infériorité de l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine a été démontrée après 26 à 52 semaines de traitement.
- Meneghini et al.¹⁰ : la non-infériorité de l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine n'a pas été démontrée, après 26 semaines de traitement, avec une hypothèse de non-infériorité fixée à 0,4% (détémir versus glargine : réduction du taux d'HbA1c -0,48% versus -0,74% ; différence ajustée +0,30% ; IC 95% [0,14% ; 0,46%])

Comparaison de l'insuline glargine aux insulines mélangées (aspart et lispro) (7 études) :

- Fritsche et al.¹¹ : une différence significative entre insuline glargine et insulines mélangées a été rapportée, après 52 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : réduction du taux d'HbA1c de -1,31% versus -0,80% ; différence ajustée -0,476% ; IC 95% [-0,71% ; -0,24%] ; p=0,0001).

⁴ Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther.* 2009;31(10):2086-97.

⁵ Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, *et al.* Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia.* 2009;52(9):1778-88.

⁶ **Lee P, Chang A, Blaum C, *et al.* Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):51-9.**

⁷ Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, *et al.* A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1176-8.

⁸ Raskin P, Gylvin T, Weng W, *et al.* Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(6):542-8.

⁹ Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, *et al.* A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2008;30(11):1976-87.

¹⁰ Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, *et al.* Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Feb 19. [Epub ahead of print].

¹¹ Fritsche A, Larbig M, Owens D *et al.* Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:115-23.

- Buse et al.¹² : une différence significative entre insuline glargine et insuline lispro a été rapportée après 24 semaines de traitement en faveur des insulines mélangées : réduction du taux d'HbA1c de -1,7% versus -1,8% ; différence +0,1% ; p=0,005.
- Ligthelm et al.¹³ : aucune différence n'a été mise en évidence entre insuline glargine et insuline aspart après 24 semaines de traitement.
- Bretzel et al.¹⁴ ; Strojek et al. 2009¹⁵ ; Strojek et al. 2010¹⁶ : la non-infériorité des insulines mélangées (aspart et lispro) par rapport à l'insuline glargine a été démontrée après 24 à 44 semaines de traitement.
- Rosenstock et al. 2008¹⁷ : la non-infériorité de l'insuline lispro par rapport à l'insuline glargine n'a pas été démontrée, après 24 semaines de traitement, avec une hypothèse de non-infériorité fixée à 0,3% (lispro versus glargine : réduction du taux d'HbA1c -1,87% versus -2,09% ; différence +0,22% ; IC 95% [0,07% ; 0,38%])

Recommandations de la HAS et de l'ANSM¹⁸

D'après les recommandations de la HAS et de l'ANSM de janvier 2013 sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, aucune différence en termes de variation du taux d'HbA1c n'a été observée entre les insulines glargine et NPH d'une part, et entre les insulines glargine et détémir, d'autre part.

¹² Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, *et al.* DURAbility of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1007-13.

¹³ Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, *et al.* A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. *Endocr Pract.* 2011;17(1):41-50.

¹⁴ Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, *et al.* Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1073-84.

¹⁵ Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, *et al.* Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(12):2887-94.

¹⁶ Strojek K, Shi C, Carey MA, *et al.* Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(10):916-22.

¹⁷ Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, *et al.* Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care.* 2008;31(1):20-5.

¹⁸ HAS (Haute Autorité de Santé) et ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique. Janvier 2013.

6.1 Tolérance générale

6.1.1 Données de tolérance en termes d'hypoglycémie

L'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline glargine est l'hypoglycémie.

Étude ORIGIN^{1,2} (DT2)

L'incidence des hypoglycémies a été un des critères secondaires de cette étude. Les hypoglycémies globales ont été plus fréquentes dans le groupe insuline glargine (57,1% des patients) que dans le groupe soins standards (25,2% des patients, $p < 0,001$) et les hypoglycémies sévères ont été plus fréquentes dans le groupe insuline glargine (1,00 / 100 patients-années ayant au mois eu 1 épisode) que dans le groupe soins standards (0,31/ 100 patients-années ayant au moins eu 1 épisode, $p < 0,001$), sur une durée médiane de suivi de 6,2 ans.

Revue de la littérature

Les résultats en termes d'hypoglycémie (hypoglycémies globales, d'hypoglycémies sévères ou majeures et d'hypoglycémies nocturnes) sont présentés ci-dessous, quand ils sont disponibles.

La définition des hypoglycémies et le caractère de sévérité sont variables d'une étude à l'autre et sont à interpréter avec précaution, au regard des objectifs glycémiques fixés dans chaque étude.

Dans le diabète de type 1 (2 études) :

Aucune différence sur les hypoglycémies globales, sévères et nocturnes n'a été mise en évidence entre les insulines glargine, NPH et détémir, après 24 à 52 semaines de traitement.

Dans le diabète de type 2 (14 études) :

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH (3 études)^{5,6,19} :

- hypoglycémies globales : aucune des 3 études n'a utilisé ce critère pour la comparaison
- hypoglycémies sévères ou majeures : 2 des 3 études ont utilisé ce critère pour la comparaison :
 - Rosenstock et al.⁵ (étude sur la rétinopathie diabétique) : une différence significative (mais de pertinence clinique discutable) en faveur de l'insuline glargine a été rapportée après 5 de traitement en termes de pourcentage de patients ayant eu au moins 1 épisode (glargine versus NPH : 7,6% versus 11,1% des patients ; $p = 0,0439$) mais pas en termes du nombre d'épisode/an/patient.
 - Home et al.¹⁹ (méta-analyse de 5 études portant sur des données de tolérance) : aucune différence n'a été mise en évidence après 24 à 52 semaines de traitement.
 - Lee et al.⁶ : aucune différence n'a été mise en évidence après 24 à 28 semaines de traitement.
- hypoglycémies nocturnes : 2 des 3 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Lee et al.⁶ (analyse groupée de 5 études) : une différence significative entre insulines glargine et NPH a été rapportée après 24 à 28 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : 0,8% versus 2,2% des patients et 0,03 versus 0,08 épisode/patient/an, $p < 0,05$.
 - Home et al.¹⁹ (méta-analyse de 5 études portant sur des données de tolérance) : une différence significative entre insulines glargine et NPH a été rapportée après 24 à 52 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : OR=0.52 ; IC_{95%} [0.27 ; 1,00],

¹⁹ Home PD, Fritsche A, Schinzel S, *et al.* Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(9):772-9.

p=0,0498, mais ne concerne que les hypoglycémies sévères nocturnes dans 1 des 2 analyses groupées.

- Rosenstock et al. 2009⁵ (étude sur la rétinopathie diabétique) : aucune différence n'a été mise en évidence après 5 ans de traitement.

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline détémir (4 études) :

- hypoglycémies globales : 3 des 4 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Meneghini et al.¹⁰ : une différence significative entre insulines glargine et détémir a été rapportée après 26 semaines de traitement, en faveur de l'insuline détémir : RR=0,73 ; IC_{95%} [0,54 ; 0,98] ; p=0,034.
 - Raskin et al.⁸, Hollander et al.⁹ : aucune différence n'a été mise en évidence après 26 à 52 semaines de traitement.
- hypoglycémies sévères ou majeures : les 4 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Meneghini et al.¹⁰ : une différence significative entre insulines glargine et détémir a été rapportée après 26 semaines de traitement, en faveur de l'insuline détémir : 0% versus 1% des patients et 0,00 versus 0,02 épisode/patient/an.
 - Swinnen et al.⁷, Raskin et al.⁸, Hollander et al.⁹ : aucune différence n'a été mise en évidence après 26 à 52 semaines de traitement.
- hypoglycémies nocturnes : les 4 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Swinnen et al.⁷, Raskin et al.⁸, Hollander et al.⁹, Meneghini et al.¹⁰ : aucune différence n'a été mise en évidence après 26 à 52 semaines de traitement.

Comparaison de l'insuline glargine aux insulines mélangées (aspart et lispro) (7 études) :

- hypoglycémies globales : les 7 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Buse et al.¹² : une différence significative entre insuline glargine et insulines mélangées a été rapportée après 24 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : 51,8% versus 57,1% des patients, p=0,016 et 23,1 versus 28,0 épisodes/ patient/an ; p<0,05.
 - Ligthelm et al.¹³ : une différence significative entre insuline glargine et aspart a été rapportée après 24 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : RR=1,47 ; IC_{95%} [1,01 ; 2,12] ; p<0,05.
 - Bretzel et al.¹⁴ : une différence significative entre insulines glargine et lispro a été rapportée après 44 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : 66% versus 89% des patients et 5,21 versus 24,00 épisodes/patient/an ; p<0,0001.
 - Strojek et al. 2009¹⁵ : une différence significative entre insulines glargine et aspart a été rapportée, après 26 semaines de traitement, en faveur de l'insuline glargine : RR=1,41 ; IC_{95%} [1,03 ; 1,93] ; p=0,034.
 - Fritsche et al.¹¹, Strojek et al. 2010¹⁶, Rosenstock et al. 2008¹⁷ : aucune différence n'a été mise en évidence après 24 à 52 semaines de traitement.
- hypoglycémies sévères ou majeures : les 7 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Fritsche et al.¹¹, Buse et al.¹², Ligthelm et al.¹³, Bretzel et al.¹⁴, Strojek et al. 2009¹⁵, Rosenstock et al. 2008¹⁷ : aucune différence entre insuline glargine et les insulines mélangées n'a été mise en évidence après 24 à 52 semaines de traitement.
 - Strojek et al, 2010¹⁶ : 2 patients ont eu un épisode d'hypoglycémie sévère ou majeure dans le groupe glargine versus 9 dans le groupe insuline aspart, p=0,04 mais sans différence entre les deux groupes en termes de nombre d'épisode/patient/an.
- hypoglycémies nocturnes : les 7 études ont utilisé ce critère pour la comparaison
 - Strojek et al. 2009¹⁵ : une différence significative entre insulines glargine et aspart a été rapportée après 26 semaines, en faveur de l'insuline glargine : RR=2,41 ; IC_{95%} [1,34 ; 4,34], p=0,003.
 - Strojek et al. 2010¹⁶ : une différence significative entre insuline glargine et insuline lispro a été rapportée, après 24 semaines, en faveur de l'insuline glargine : 38,2% versus 50,2% des patients, p=0,01 et 4,1 versus 6,1 épisodes/patient/an, p<0,001.
 - Buse et al.¹² : une différence significative entre insuline glargine et insuline lispro a été rapportée après 24 semaines de traitement, en faveur de l'insuline lispro : 11,4 versus 8,9 épisodes/patient/an ; p=0,009.
 - Fritsche et al.¹¹, Ligthelm et al.¹³, Bretzel et al.¹⁴, Rosenstock et al. 2008¹⁷ : aucune différence n'a été mise en évidence après 24 à 52 semaines de traitement.

Rappel des données du RCP

La rubrique « Effets indésirables » du RCP précise que l'hypoglycémie est un effet indésirable très fréquent (supérieure ou égale à 1 cas sur 10), ainsi que les éléments suivants :

« L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. [...]

Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital.

Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopenie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués. »

La rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP précise les éléments suivants :

« Le moment de survenue d'une hypoglycémie dépend du profil d'action des insulines utilisées et peut donc changer après modification du schéma thérapeutique. En raison d'un apport plus soutenu en insuline basale avec Lantus, on peut s'attendre à une diminution des hypoglycémies nocturnes et à une augmentation des hypoglycémies de début de journée.

Il faut être particulièrement prudent et intensifier la surveillance de la glycémie chez les patients pour lesquels les épisodes hypoglycémiques risqueraient d'avoir des conséquences cliniques particulièrement graves, par exemple en cas de sténose serrée des artères coronaires ou carotidiennes (risque de complications cardiaques ou cérébrales de l'hypoglycémie), de même qu'en cas de rétinopathie proliférante, surtout si celle-ci n'est pas traitée par photocoagulation (risque d'amaurose transitoire après une hypoglycémie).

Les patients doivent connaître les circonstances dans lesquelles les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie sont atténués. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être modifiés, atténués ou absents dans certains groupes à risque [...].

Dans de telles situations, il peut apparaître une hypoglycémie sévère (avec éventuellement perte de conscience) avant que le patient ne se rende compte de l'hypoglycémie.

L'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané peut retarder la récupération d'une hypoglycémie.

Si le taux d'hémoglobine glycosylée est normal ou abaissé, la possibilité d'épisodes hypoglycémiques récidivants passés inaperçus (surtout nocturnes) doit être évoquée.

Pour réduire le risque d'hypoglycémie, il est essentiel que le patient respecte les consignes posologiques et diététiques, administre correctement l'insuline et connaisse les symptômes de l'hypoglycémie. Les facteurs qui augmentent la susceptibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement stricte et peuvent nécessiter un ajustement posologique [...]. »

6.1.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les dix derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) actualisés, couvrant la période du 22 octobre 2007 au 21 octobre 2012. L'exposition à l'insuline glargine sur cette période a été estimée à 36 566 959 patients-années dans le monde. L'exposition depuis la commercialisation a été estimée à 51 857 914 patients-années dans le monde. Au cours de cette période, 54 879 cas ont été notifiés dont 11 635 (21,2%) rapportés par des professionnels de santé. Parmi ces 54 879 cas, 12 184 (22,2%) ont été des cas graves. Parmi ces 54 879 cas, 7 774 (14,2%) ont été des cas graves inattendus et 1 828 (15,0%) d'entre eux ont été confirmés par des professionnels de santé.

Les analyses quantitatives de l'ensemble des effets montrent une augmentation du nombre de notifications spontanées à partir de 2009, période à laquelle les articles sur le lien supposé entre cancer et insuline glargine ont été publiés dans la revue *Diabetologia*. Les analyses cumulatives portent sur les effets graves et inattendus (analyse des cas et de la littérature) et comprennent également les analyses demandées par l'EMA dans le cadre du Plan de Gestion de Risque (PGR). Ces analyses n'ont pas mis en évidence de nouveau signal pour l'insuline glargine.

6.1.3 Modification du RCP

Depuis le précédent renouvellement d'inscription (avis du 21 janvier 2009), des modifications du RCP ont été réalisées et concernent principalement les rubriques « Indications thérapeutiques », « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Fécondité, grossesse et allaitement », « Effets indésirables », « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques » (cf. annexe II).

6.2 Tolérance spécifique : carcinogénicité

6.2.1 Carcinogénicité

L'insuline a en général un effet mitogène in vitro. L'effet mitogène des insulines pourrait être induit par une activation prolongée du récepteur à l'insuline (IR) et/ou par la stimulation excessive du récepteur à l'IGF-1, IGF-1R (interférence entre IR et IGF-1R). L'expression de l'IR et de l'IGF-1R peut varier entre les différents tissus. De plus, les différences interindividuelles des niveaux de protéines dans le système IGF-1R pourraient être déterminantes sur l'effet mitogène des analogues de l'insuline. L'insuline stimule et régule la croissance et la prolifération de certains types de cellules somatiques. L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie pourraient être des facteurs de risque importants de cancer chez les diabétiques. Certains analogues de l'insuline, dont les insulines glargine et détémir, ont été suspectés d'avoir un effet mitogène plus important que l'insuline humaine.

Des études épidémiologiques²⁰ indiquent que le diabète est un facteur de risque de cancers du sein, du côlon, de la vessie, du pancréas et de l'endomètre et que l'insuline pourrait contribuer à la croissance des cellules tumorales.

La rubrique « Données de sécurité préclinique » du RCP précise les éléments suivants : « *Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.* »

²⁰ ADA (American Diabetes Association) and ACS (American Cancer Society). Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85.

6.2.2 Risque de cancer sous insuline glargine

Données issue de l'étude randomisée ORIGIN^{1,2}

L'incidence des cancers a été un critère secondaire. L'incidence des cancers toutes causes (sein, poumon, colon, prostate, mélanome, autres) n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR=1,00 ; IC_{95%} [0,88 ; 1,13] ; p=0,97). L'incidence des décès liés à des cancers toutes causes n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR=0,94 ; IC_{95%} [0,77 ; 1,15] ; p=0,52). L'incidence des cancers, localisation par localisation, n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR entre 0,88 et 1,21 ; p entre 0,27 et 0,95), notamment en ce qui concerne le cancer du sein (insuline glargine versus soins standards : HR=1,01 ; IC_{95%} [0,60 ; 1,71] ; p=0,95).

Ces résultats sont à interpréter avec précaution, pour les raisons suivantes :

- près de 12% des 12 537 patients inclus étaient pré-diabétiques,
- près de 27 % des patients inclus et près de 60% des patients en fin d'étude étaient traités également par metformine. Or, la metformine est considérée comme pouvant avoir un effet protecteur vis-à-vis de la survenue des cancers chez ces patients.

Par ailleurs, on notera que, dans son rapport daté du 16 mai 2013 (EMA/PRAC/295408/2013), le PRAC a décidé de ne pas reprendre les résultats de cette étude concernant le cancer à la rubrique 5.1 *Propriétés pharmacodynamiques* du RCP. Cette décision s'appuyait sur le fait que l'étude n'avait pas été conçue pour évaluer ce risque.

Données issues des études de pharmaco-épidémiologie (cf. Annexe III)

En juillet 2009, à la suite de la publication des résultats de quatre études épidémiologiques^{21,22,23,24}, le CHMP a évalué l'existence d'un lien possible entre l'exposition aux analogues de l'insuline, en particulier à l'insuline glargine, et la survenue de cancer, notamment le cancer du sein au vu de ces données²⁵. L'EMA a alors conclu que, notamment compte tenu de l'existence de biais méthodologiques importants et des résultats contradictoires, ces études ne permettaient pas de conclure à un lien entre la prise d'insuline glargine et l'augmentation du risque de cancer. Les autorités d'enregistrement ont demandé au laboratoire SANOFI de fournir des données supplémentaires, notamment des études de pharmaco-épidémiologie.

En mai 2013, à la suite du dépôt des résultats de trois études de pharmaco-épidémiologie^{26,27,28}, le CHMP a réévalué le possible lien entre l'exposition à l'insuline glargine et la survenue de cancer²⁹. Deux de ces trois études sont des études de cohorte rétrospectives, menées en Europe du Nord²⁶ et aux Etats-Unis²⁷ et ayant recherché l'apparition de cancers du sein, colorectal et de la prostate liés aux différentes insulines. La troisième étude est une étude cas-témoins, menée en France, en

²¹ Hemkens LG, Grouven U, Bender R, *et al.* Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study.. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732-44.

²² Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, *et al.* Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52(9):1745-54.

²³ SDRN (Scottish Diabetes Research Network) Epidemiology Group. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52(9):1755-65.

²⁴ Currie CJ, Poole CD, Gale EA, *et al.* The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77.

²⁵ EMA (European Medicines Agency). European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. EMA/408474/2009. Juin 2009.

²⁶ Northern European Database Study of Insulin and Cancer Risk. Boyle P, Boffetta P, Autier P, *et al.* [Non publié].

²⁷ Cohort Study of Insulin Glargine and Cancer Risk among Patients with Diabetes Mellitus - Kaiser Permanente, Northern and Southern California Regions. Habel LA, Ferrara A, Danforth KN, *et al.* [Non publié].

²⁸ ISICA (International Study of Insuline and CAncer) - Insulin glargine and the risk of breast cancer. ISICA Research Group. [Non publié].

²⁹ EMA (European Medicines Agency). Outcome of review of new safety data on insulin glargine - Data from population-based studies and the scientific literature do not indicate an increased risk of cancer. EMA/329790/2013 - EMA/H/C/000309. Mai 2013.

Grande-Bretagne et au Canada²⁸, ayant comparé des patients diabétiques atteints d'un cancer du sein à un groupe contrôle (patients diabétiques non atteints d'un cancer du sein), traités par différentes insulines. Sur la base de l'ensemble de ces données et d'une revue de la littérature, l'EMA a conclu à une absence de majoration de risque établie de cancer due à l'insuline glargine. Cependant, dans le compte-rendu des discussions du PRAC de mai 2013, certains des pays rapporteurs ont estimé que cette majoration de risque ne pouvait pas être exclue. Par ailleurs, l'ANSM a saisi la CNAMTS afin qu'elle réalise une étude observationnelle à partir des données collectées en France par l'Assurance Maladie.

Résumé des études

Après la publication dans Diabetologia de 4 études rétrospectives, de bases de données, dont 3 suggéraient un lien possible entre la prise d'analogues de l'insuline (notamment l'insuline glargine) et le risque de cancer, le CHMP (EMA), dans son avis du 18 février 2010, stipulait que la balance bénéfiques/risques restait positive, renouvelait l'AMM de Lantus pour 5 ans et assortissait cet avis de la mise en place d'un PGR européen comprenant les points suivants :

- Amendement du protocole de l'étude ORIGIN (sur événements cardio-vasculaires) pour intégrer les cas de cancers (résultats attendus au Q4 2012)
- Réalisation de trois études épidémiologiques (protocoles approuvés par EMA)
 - Etude de cohorte « cancer du sein, prostate et colorectal et antidiabétiques », à partir de bases de prescription en Suède, Norvège, Danemark, Finlande et Ecosse (résultats définitifs initialement prévus Q2 2011 et annoncés à fin Q1 2012)
 - Étude de cohorte « cancer et insulines », à partir de la base de données californienne Kaiser Permanente sur environ 160 000 patients suivis 9 ans (résultats définitifs initialement prévus au Q3 2011, annoncés dernièrement au Q1 2012)
 - Etude cas-témoin ISICA « cancer du sein et insuline », sur 750 patientes avec cancer du sein et 3 000 témoins (résultats définitifs initialement prévus au Q2 2012, annoncés au Q4 2012).

Les résultats ci-dessous concernent les 3 études épidémiologiques suscitées, ainsi qu'une étude réalisée par la CNAM-TS sur demande de l'ANSM à partir de la base de données du SNIIRAM et une étude complémentaire fournie par le laboratoire, réalisée par l'Université de Caroline du Nord à partir de la base de données américaine MedAssurant.

- **Etude nord-européenne de cohorte, fondée sur l'analyse de bases de données (Suède, Norvège, Danemark, Finlande et Ecosse)**

Pour le cancer du sein, les méta-analyses réalisées dans le cadre de cette étude montrent :

- dans la population totale de l'étude : une absence de majoration de risque statistiquement significatif chez les femmes utilisant la glargine comparée à toutes les utilisatrices d'insulines (RR = 1,15 [0,97 ; 1,34]) et comparée à toutes les utilisatrices d'insulines humaines (RR = 1,14 [0,96 ; 1,36]) ;
- dans la sous-population des femmes nouvelles utilisatrices d'insuline : une majoration de risque statistiquement significatif chez les femmes nouvelles utilisatrices de glargine comparée à toutes les autres insulines (RR = 1,45 [1,10 ; 1,90]).

Les analyses dose-réponse ont montré que ce sur-risque apparaît précocement, dans la première année d'utilisation de la glargine.

Pour le cancer colorectal, il n'y a pas de majoration de risque lié à l'utilisation d'insuline glargine. Pour le cancer de la prostate, les résultats de la méta-analyse ne peuvent être pris en compte du fait des différences de dépistage entre les pays étudiés.

Pour les autres localisations de cancer (toutes localisations, pulmonaire et pancréatique), les méta-analyses ne montrent pas de majoration de risque lié à l'utilisation de glargine.

- **Etude de cohorte « insuline glargine et risque de cancer parmi les patients diabétiques » - Kaiser Permanente (USA)**

Parmi l'ensemble des patients, cette étude ne montre pas d'association entre insuline glargine et cancer du sein (HR = 1,0 [0,9 ; 1,3]), cancer de la prostate (HR = 0,7 [0,6 ; 0,9]), ou de cancer colorectal (HR = 1,0 [0,8 ; 1,2]).

Par ailleurs, il n'y a pas d'association entre insuline glargine et risque de cancers de toutes localisations (HR = 0,9 [0,9 ; 1,0]).

En revanche, il existe une association entre insuline glargine et cancer du sein chez les nouveaux utilisateurs d'insuline (HR = 1,3 [1,0 ; 1,8]), en particulier chez ceux ayant initié l'insuline glargine depuis plus de 2 ans (HR = 1,6 [1,0 ; 2,8) en prenant compte du temps écoulé entre les prescriptions et HR = 2,2 [1,2 ; 4,2] en tenant compte des durée de prescription).

▪ Etude ISICA

Cette étude n'a pas mis en évidence de majoration de risque de cancer du sein parmi les utilisatrices de glargine par rapport aux non utilisatrices ou par rapport aux utilisatrices d'insuline humaine.

▪ Etude de la CNAMTS

L'étude de la CNAMTS n'avait pas mis en évidence lors de la première analyse effectuée de sur-risque de cancers « toutes localisations » lié à l'utilisation d'insuline glargine.

Pour le cancer du sein, même si les données présentées ne montraient pas de sur-risque statistiquement significatif (puissance de l'étude), les RR croissants en fonction de la dose cumulée (effet dose) incitaient à la prudence.

Une nouvelle analyse a été effectuée avec un an de suivi supplémentaire : une augmentation de risque statistiquement significative est retrouvée chez les 40-79 ans pour le cancer du sein avec l'insuline glargine (HR = 1,86 [1,29 ; 2,68] pour le modèle 1 et HR = 2,10 [1,42 ; 3,12] pour le modèle 2) et l'insuline détémir (HR = 1,95 [1,05 ; 2,05] pour le modèle 1 et HR = 1,50 [1,03 ; 2,19] pour le modèle 2), pour des doses cumulées \geq 37 000 UI vs $<$ 18 000 pour la glargine et \geq 34 000 UI vs $<$ 15 000 pour la détémir. Des résultats également statistiquement significatifs ont été retrouvés avec la dose moyenne pour les deux types d'insuline. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été retrouvé avec la durée cumulée.

Pour le cancer colorectal, une augmentation de risque est retrouvée pour la glargine seulement sur l'analyse portant sur la dose moyenne (HR = 1,39 [1,03 ; 1,88] pour le modèle 1 et HR = 1,55 [1,12 ; 2,14] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et pour la détémir sur l'analyse portant sur la dose cumulée (HR = 2,62 [1,55 ; 4,45] pour le modèle 1 et HR = 2,84 [1,62 ; 4,99] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et la dose moyenne (HR = 2,06 [1,21 ; 3,48] pour le modèle 1 et HR = 2,39 [1,36 ; 4,20] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans).

En revanche, aucune majoration de risque n'a été retrouvée avec l'insuline humaine quelque soit le type de cancer considéré, le type d'analyse effectuée ou la population prise en compte.

Dans cette étude, les résultats des analyses par durée et par dose cumulée ne sont pas convergents. Pour rappel, aucun ajustement n'a été effectué sur l'IMC, l'HbA1c, et la notion d'insulino-résistance.

▪ Etude effectuée à partir de la MedAssurant

Cette étude pour laquelle nous ne disposons que de résultats très parcellaires, dans laquelle la durée médiane de suivi est très courte (moins d'un an) et le nombre d'événements faible (122 cas de cancers du sein quelle que soit l'insuline considérée), indique un HR non ajusté du même ordre de grandeur que dans les autres études présentées, entre utilisation de glargine et cancer du sein, mais non statistiquement significatif (HR = 1,517 [0,976 ; 2,358]) et un HR ajusté³⁰ de 1,05 [0,830 ; 2,050].

07 DONNEES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

D'après les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2012), les spécialités LANTUS ont fait l'objet de 1 345 000 prescriptions, dont 56% sous forme de flacon et 44% sous forme de seringue

³⁰ Score de propension incluant les facteurs suivants : âge, sexe, année d'entrée dans la cohorte, comorbidités, traitements médicamenteux associés, participation à des tests de dépistage, utilisation des services de santé.

préremplie. Près de 33% des prescriptions ont été faites chez des diabétiques de type 1, 23% chez des diabétiques de type 2 et l'information n'est pas disponible pour 43% des prescriptions. Plus de 98% des prescriptions ont été faites chez des patients âgés de 25 ans et plus (environ 91% chez des patients âgés de 45 ans et plus, 61% chez des patients de 65 ans et plus et 33% chez des patients de 75 ans et plus). La posologie moyenne a été de 1 prise par jour et la durée moyenne de prescription de 2 mois.

08 RESUME & DISCUSSION

8.1 Résumé

8.1.1 Données d'efficacité en termes de morbidité dans le diabète

Diabète de type 1

Absence de nouvelle donnée clinique.

Diabète de type 2

L'étude ORIGIN^{1,2} a comparé l'effet de l'insuline glargine sur la survenue d'évènements cardiovasculaires chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire associés à un diabète de type 2 ou à un pré-diabète à celui d'un traitement standard sans insuline. Les deux co-critères de jugement principaux ont été l'incidence de la survenue d'évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et décès) et l'incidence de la survenue de ces mêmes évènements cardiovasculaires associés à une procédure de revascularisation ou à une hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque. L'incidence des deux co-critères n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards), chez 12 537 patients et avec une durée médiane de suivi de 6,2 ans. Compte tenu de ces résultats, l'efficacité de l'insuline glargine attendu en termes de morbidité n'est pas différente de celle des autres insulines dans le diabète de type 2.

8.1.2 Données d'efficacité en termes de contrôle glycémique

Une revue de la littérature a permis d'évaluer l'efficacité de l'insuline glargine en termes de contrôle glycémique. La réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été le principal critère de jugement concernant l'efficacité en termes de contrôle glycémique.

Diabète de type 1

Lors du précédent examen en 2009, la Commission avait conclu que :

- Chez l'adulte : LANTUS est prescrit dans le cadre d'un schéma d'insulinothérapie par multi-injections de type basal-bolus. Les données comparatives nouvelles de qualité méthodologique satisfaisante (étude Fulcher et al) apportent peu d'information supplémentaire sur l'efficacité de LANTUS en comparaison aux insulines NPH, depuis le précédent avis de la Commission. Elles confirment que le contrôle glycémique obtenu (HbA1c) avec insuline glargine dans le cadre d'un schéma basal bolus est comparable à celui obtenu avec insuline NPH.

Les deux analogues lents de l'insuline, glargine (1 injection/j) et détémir (2 injections/j), ont été comparés dans une seule étude (Pieber et al.). Les résultats ne permettent pas de conclure à une différence entre eux, que ce soit en termes de contrôle glycémique (HbA1c) ou de risque hypoglycémique.

- Chez l'enfant : les données cliniques disponibles chez l'enfant de plus de 6 ans et chez l'adolescent restent insuffisantes. Elles restent insuffisantes pour apprécier l'intérêt de LANTUS chez eux par rapport aux autres schémas insuliniques. L'efficacité et la tolérance de LANTUS (et de LEVEMIR) n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 6 ans.

Les données nouvelles présentées par le laboratoire confirment la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH après 24 semaines chez l'enfant âgé de 9 à 17 ans (étude

Chase et al) et par rapport à l'insuline détémir après 52 semaines de traitement chez l'adulte (étude Heller et al). Chez l'enfant de moins de 6 ans, les données restent très limitées (cf. avis de LANTUS dans l'extension d'indication chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans).

Diabète de type 2

Lors du précédent examen en 2009, la Commission avait conclu que :

Une insulinothérapie est envisagée après échec d'une association d'au moins deux hypoglycémisants sous forme de 1 ou 2 injections d'une insuline NPH ou d'un analogue lent de l'insuline. Le contrôle glycémique obtenu avec les analogues lents ou avec l'insuline NPH est comparable en termes de réduction du niveau d'HbA1c et de proportion de patients ayant une HbA1c « normalisée » à 7%. L'efficacité à long terme de l'insuline glargine (et de l'insuline détémir) reste peu documentée. Les analogues lents de l'insuline n'ont pas montré d'impact sur la morbidité ou sur la qualité de vie (méta-analyse Cochrane, 2008).

Les données nouvelles présentées par le laboratoire :

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH (3 études):

- aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 2 études (dont 1 analyse groupée de 5 études) après 24 semaines à 5 ans de traitement
- une différence en défaveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Rosenstock *et al.* 2009⁵) sur un critère de jugement secondaire (étude sur la rétinopathie diabétique) après 5 ans de traitement

Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline détémir (4 études) :

- aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 4 études après 24 à 52 semaines de traitement
- la non-infériorité de l'insuline détémir par rapport à l'insuline glargine n'a pas été établie dans 1 étude (Meneghini *et al.*¹⁰) après 26 semaines de traitement

Comparaison de l'insuline glargine aux insulines mélangées (aspart et lispro) (7 études) :

- aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 6 études après 24 à 44 semaines, et une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Fritsche *et al.*¹¹) après 52 semaines de traitement
- une différence en défaveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Buse *et al.*¹²) après 24 semaines de traitement
- la non-infériorité de l'insuline lispro par rapport à l'insuline glargine n'a pas été établie dans 1 étude (Rosenstock *et al.* 2008¹⁷) après 24 semaines de traitement

Compte tenu de ces résultats versus insuline intermédiaire NPH et versus insuline détémir, et de la quantité d'effet modeste sur le contrôle glycémique en cas de différence significative en faveur de l'insuline glargine versus insulines mélangées (une étude sur les 8 études présentées), l'efficacité sur le contrôle glycémique de l'insuline glargine n'apparaît pas différente avec celle des autres insulines.

8.1.3 Données de tolérance générale en termes d'hypoglycémie

Dans le diabète de type 1

Aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans les deux études (l'une de 24 semaines vs insuline NPH et l'autre de 52 semaines de traitement vs insuline détémir).

Dans le diabète de type 2

Lors du précédent examen (avis de RI, 2009), la Commission avait conclu que « le risque d'hypoglycémie augmente lorsque le contrôle glycémique est meilleur, quelle que soit l'insuline utilisée. Avec l'insuline glargine (LANTUS) par comparaison à l'insuline NPH, il n'est pas démontré que le risque d'hypoglycémie symptomatique, sévère ou non, soit réduit mais plusieurs études suggèrent une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne. La taille de cet effet est difficilement estimable dans la mesure où l'évaluation des hypoglycémies a été faite avec des définitions variables de l'hypoglycémie et à l'aide de plusieurs critères (secondaires) d'évaluation (hypoglycémies symptomatiques, sévères, diurnes, nocturnes). La taille de cet effet apparaît au mieux modeste et il n'a pas été démontré d'impact sur la qualité de vie (méta-analyse Cochrane 2008). »

Les données nouvellement présentées par le laboratoire (3 études) ne modifient pas cette conclusion :

- hypoglycémies globales : informations non fournies dans les 3 études.
- hypoglycémies sévères ou majeures : une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Rosenstock *et al.* 2009⁵) après 5 de traitement en termes de pourcentage de patients ayant eu au moins 1 épisode, mais pas en termes de nombre d'épisodes/patient/an), et une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 méta-analyse de 5 études (Home *et al.*¹⁹) après 24 à 52 semaines de traitement, mais elle ne concerne que les hypoglycémies sévères nocturnes, dans 1 seule des 2 analyses groupées. Aucune différence n'a été mise en évidence dans une analyse groupée (Lee *et al.*⁶, 2012).
- hypoglycémies nocturnes : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 1 étude (Rosenstock *et al.* 2009⁵) après 5 ans de traitement. Une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans l'analyse groupée de 5 études (Lee *et al.*⁶) après 24 à 48 semaines de traitement.

Concernant la comparaison du risque hypoglycémique entre les deux analogues lents de l'insuline, les quatre études soumises ne permettent pas non de différencier l'insuline glargine de l'insuline détémir :

- hypoglycémies globales : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 2 études (Raskin *et al.*⁸ ; Hollander *et al.*⁹) après 26 à 52 semaines, et une différence en défaveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Meneghini *et al.*¹⁰) après 26 semaines de traitement
- hypoglycémies sévères ou majeures : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 3 études (Swinnen *et al.*⁷ ; Raskin *et al.*⁸ ; Hollander *et al.*⁹) après 26 à 52 semaines, et une différence en défaveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Meneghini *et al.*¹⁰) après 26 semaines de traitement
- hypoglycémies nocturnes : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 4 études (Swinnen *et al.*⁷ ; Raskin *et al.*⁸ ; Hollander *et al.*⁹ ; Meneghini *et al.*¹⁰) après 26 à 52 semaines de traitement.

Concernant la comparaison du risque hypoglycémique entre insuline glargine et insulines mélangées (aspart et lispro), les sept études nouvelles présentées sont peu pertinentes dans la mesure où le risque hypoglycémique attendu sous insulines mélangées est plus important du fait de la présence d'un analogue rapide. Par ailleurs, les résultats des études ne sont pas homogènes :

- hypoglycémies globales : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 3 études (Fritsche *et al.*¹¹, Strojek *et al.* 2010¹⁶, Rosenstock *et al.* 2008¹⁷) après 24 à 52 semaines de traitement, et une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans

- 4 études (Buse et al.¹², Ligthelm et al.¹³, Bretzel et al.¹⁴, Strojek et al. 2009¹⁵) ont montré une différence en faveur d'insuline glargine, après 24 à 44 semaines de traitement
- hypoglycémies sévères ou majeures : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 6 études (Fritsche et al.¹¹, Buse et al.¹², Ligthelm et al.¹³, Bretzel et al.¹⁴, Strojek et al. 2009¹⁵, Rosenstock et al. 2008¹⁷)
 - hypoglycémies nocturnes : aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été montrée dans 4 études (Fritsche et al.¹¹, Ligthelm et al.¹³, Bretzel et al.¹⁴, Rosenstock et al. 2008¹⁷) après 24 à 52 semaines de traitement, une différence en faveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 2 études (Strojek et al. 2009¹⁵, Strojek et al. 2010¹⁶) après 24 à 26 semaines de traitement, et une différence en défaveur de l'insuline glargine a été rapportée dans 1 étude (Buse et al.¹²) après 24 semaines de traitement

Dans l'étude ORIGIN ayant inclus 12 537 patients, l'incidence des hypoglycémies globales et des hypoglycémies sévères ont été plus fréquentes dans le groupe insuline glargine que dans le groupe soins standards après une durée médiane de suivi de 6,2 ans.

Au total, une nouvelle étude d'une durée de 5 ans et une méta-analyse de 5 études d'une durée de 24 à 52 semaines suggèrent un moindre risque d'hypoglycémies sévères ou majeures entre l'insuline glargine et l'insuline NPH. Néanmoins, dans la nouvelle étude, si la proportion de patients ayant eu une hypoglycémie après 5 ans de traitement a été moindre sous glargine (pertinence clinique de la différence discutable), le nombre d'hypoglycémies par patient et an n'a pas différencié entre les deux groupes. Par ailleurs, dans la méta-analyse, la différence n'a pas été observée chez tous les patients (selon qu'ils aient été traités par glargine le matin ou le soir). Et la différence observée, chez ceux ayant reçu un traitement par glargine le soir, a été modeste (avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance valant 1 et un degré de significativité $p = 0,0498$).

Les données provenant d'une analyse groupée de 5 études suggèrent un moindre risque d'hypoglycémies nocturnes entre l'insuline glargine et l'insuline NPH après 24 à 48 semaines de traitement. Mais, aucune réduction des hypoglycémies nocturnes n'a été mise en évidence après 5 ans de traitement dans une nouvelle étude clinique.

Le risque d'hypoglycémies globales, sévères ou majeures, et nocturnes paraît similaire entre les insulines glargine et détémir.

La réduction du risque d'hypoglycémies observée dans les études ayant comparé l'insuline glargine aux insulines mélangées est peu pertinente dans la mesure ce risque est accru par la présence d'une insuline d'action rapide.

8.1.4 Données de tolérance concernant le risque de cancer

Selon l'ANSM³¹, « au vu de l'ensemble des données disponibles, le signal de 2009 n'a pas été confirmé. » Les critères de Bradford Hill ne sont pleinement remplis pour établir à une relation de causalité entre l'insuline glargine et le risque de cancer du sein. Plusieurs études ont retrouvé une association, avec un effet dose. Cependant, ces études, réalisées à partir de base de données administratives, ne permettent pas de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Les études n'ayant pas retrouvé d'association statistiquement significative présentent également des limites méthodologiques, en particulier une durée de suivi relativement courte (étude ISICA et essai clinique ORIGIN notamment).

³¹ Insuline glargine et risque de cancer : conclusion de l'évaluation des nouvelles données de sécurité – Point d'information, ANSM, 28 février 2014.

8.2 Discussion & Conclusion

Dans le diabète de type 2, il n'y a pas de preuve d'efficacité de l'insuline glargine sur des critères de morbidité (étude ORIGIN). Il n'y a pas de différence en termes de contrôle glycémique évalué sur le taux d'HbA1c entre l'insuline glargine et les autres insulines (NPH comme détémir). Il n'y a pas de différence de tolérance clairement établie en termes de survenue d'hypoglycémies globales, sévères ou majeures (et nocturnes sévères) entre l'insuline glargine et les autres insulines. De plus, les recommandations de prise en charge actuelles ne privilégient plus systématiquement les schémas insuliniques intensifiés, ce qui devrait réduire le risque de survenue des hypoglycémies.

Dans le diabète de type 1, et dans le cadre d'un schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus, l'insuline glargine est prescrite comme insuline basale à raison de 1 injection par jour. L'insuline détémir peut être utilisée à raison de 1 ou de 2 injections par jour. Il n'est pas établi que cette différence de commodité d'emploi avec l'insuline glargine est un impact en termes d'efficacité ou de tolérance, ni de qualité de vie pour le patient.

Aucun lien causal entre la survenue de cancer (du sein notamment) et les analogues lents de l'insuline (insuline glargine notamment) n'a pas été mis en évidence. Des données à plus long terme sont nécessaires pour exclure ce doute.

Au total, LANTUS ne se différencie pas des autres insulines prescrites dans le diabète de type 1, et dans le diabète de type 2.

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont été prises en compte^{18,32,33,34,35,36,37}.

A- Stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 1 :

Les patients adultes ayant un diabète de type 1 doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. La répartition de l'apport alimentaire en énergie et en glucides doit correspondre au profil d'action des insulines et à l'activité physique.

Les objectifs du traitement sont : le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées) et la prévention du développement staturo-pondéral et pubertaire chez l'enfant, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles ; le choix dépend des objectifs glycémiques de chaque patient, de ses préférences et de son mode de vie :

- traitement à 2 injections/j : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir).
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : injections d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir), et d'une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit.
- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j matin et soir) ou un analogue à longue durée d'action (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j).
- traitement par pompe portable SC (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 d'action rapide (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. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une autosurveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

³² HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission de la Transparence sur LANTUS. Janvier 2009

³³ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.

³⁴ ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes). Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):17-30.

³⁵ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Type 2 diabetes: newer agents - Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. Mai 2009.

³⁶ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. Novembre 2009.

³⁷ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

En cas de mauvais contrôle métabolique, un changement de schéma insulinaire est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique : régime alimentaire, activité physique, observance.

Place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 1 :

Les analogues à longue durée d'action, insuline glargine (LANTUS) et détémir (LEVEMIR) sont utilisés comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide).

B- Stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 :

Objectif du traitement : réduire la morbidité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct. L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Objectif glycémique : selon les recommandations de la HAS (2013), il doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps. Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux. Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas. Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c $\leq 7\%$ est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particuliers : pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire, un objectif $\leq 6,5\%$ est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale.

Il existe un certain nombre de cas particuliers pour lesquels l'objectif glycémique est moins exigeant : âge > 75 ans ; antécédent de complication macrovasculaire ; insuffisance rénale chronique ; comorbidité grave avérée ; espérance de vie limitée (< 5 ans) ; longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

Stratégie médicamenteuse :

Selon les recommandations récentes de la HAS, dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandée est la suivante :

- monothérapie par metformine
- puis, bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c.
- puis, trithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ou par inhibiteurs 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 metformine + sulfamide hypoglycémiant. Alternative possible à l'insuline : analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

L'insulinothérapie est aussi envisageable dans les situations particulières suivantes :

Au stade de la trithérapie

L'insuline peut être associée à metformine + sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c avec la bithérapie.

Alternative : association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

Au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants ou à la metformine

L'insuline peut être associée à la metformine (ou au sulfamide hypoglycémisant) si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c sous monothérapie, et en cas d'échec de la bithérapie orale.

Alternative : association metformine (sulfamides hypoglycémisants) + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Au stade de la monothérapie

L'insulinothérapie n'est pas recommandée en dehors de situations particulières (grossesse). De plus, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteur des alphaglucosidases ou inhibiteur de la DPP-4 et si metformine et sulfamide hypoglycémisant sont non tolérés ou contre-indiqués.

Place de l'insulinothérapie

Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que :

- le choix du patient : le patient accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?
- les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre ;
- l'autonomie du patient : peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un(e) infirmier(ère) est-il obligatoire ?
- les profils glycémiques : y a-t-il une hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies post-prandiales ?
- le mode de vie du patient : le type d'alimentation (horaires des repas et teneur glucidique) et l'activité physique sont-ils réguliers ou erratiques ?

De ce fait le choix d'un traitement insulinique repose sur une expertise des soignants à transmettre au patient ou à la personne qui prendra en charge ce traitement. Le recours à un endocrinologue sera envisagé pour instaurer ou optimiser le schéma insulinique en cas de difficulté à atteindre les objectifs glycémiques fixés.

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 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 :

- schéma basal-bolus : insuline d'action lente ou analogue à longue durée d'action et insuline ou analogue rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée ;
- 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).

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

Place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 :

Les recommandations actuelles ne privilégient plus systématiquement les schémas insuliniques intensifiés. L'objectif glycémique doit tenir compte du bénéfice et des risques potentiels de l'intensification en particulier chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités en particulier cardiovasculaires et rénales.

Les analogues à longue durée d'action, dont l'insuline glargine (LANTUS), peuvent être utilisés :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux). **Selon la recommandation récente de la HAS, il est préconisé de débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher selon la recommandation de la HAS. La prescription d'un analogue lent de l'insuline, en**

alternative à l'insuline intermédiaire, est à discuter si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.

- lors de la mise en place d'un schéma insulinaire intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 25 mai 2011 n'ont pas à être modifiées.

10.1 Service Médical Rendu

Dans le diabète de type 1 (chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans), et dans le diabète de type 2 (chez l'adulte) :

- ▶ Le diabète, de type 1 et de type 2, est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- ▶ LANTUS entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2. Il s'agit de traitement de première intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, ces spécialités sont des traitements de deuxième intention ; elle représente une alternative, comme l'insuline détémir, à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités :
 - autres insulines basales ou autre schéma d'insulinothérapie dans le diabète de type 1.
 - insuline intermédiaire, insuline détémir et insulines mélangées au stade du schéma insulinique intensifié dans le diabète de type 2

Intérêt de santé publique :

La charge en termes de santé publique représentée par le diabète (de type 1 et de type 2) est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires qui y sont associées.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques représente un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

Au vu des données disponibles (étude ORIGIN en particulier), LANTUS ne présente pas d'impact sur la morbidité. En l'absence de données, l'impact qui pouvait être attendu sur la qualité de vie n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats présentés à la pratique courante est acceptable.

Au total, LANTUS ne présente pas d'impact de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LANTUS reste important dans le diabète de type 1 (chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans), et dans le diabète de type 2.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu, d'une part :

- du contrôle glycémique obtenu avec LANTUS (insuline glargine) comparable à celui observé avec l'insuline NPH et l'insuline détémir (LEVEMIR),
- de l'absence de différence entre les insulines glargine, détémir et NPH en termes de survenue d'hypoglycémies sévères et entre les insulines glargine et détémir sur les hypoglycémies globales et nocturnes,
- des avis d'experts qui ne reconnaissent pas un avantage dans leur pratique quotidienne à l'utilisation de LANTUS par rapport à un autre analogue lent de l'insuline,

Et, d'autre part,

- des recommandations actuelles qui ne privilégient plus l'intensification du traitement du diabète de type 2 ce qui réduit en conséquence la survenue d'hypoglycémies,

la Commission de la transparence ne peut confirmer l'avantage reconnu auparavant à LANTUS (ASMR mineure en termes de tolérance) dans le diabète de type 1 et de type 2.

Ainsi, la Commission considère que LANTUS (insuline glargine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes ou adolescents et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

10.3 Population cible

Définition :

Les patients éligibles à une insulinothérapie sont :

- tous les patients diabétiques de type 1 (DT1) ;
- certains patients diabétiques de type 2 (DT2), principalement ceux en échec d'une trithérapie orale (metformine + sulfamide hypoglycémiant + autre ADO) et ceux en échec d'une bithérapie orale (metformine + sulfamide hypoglycémiant) avec un écart à l'objectif glycémique $\geq 1\%$ d'HbA1c.

Rappel de la précédente estimation (avis du 21 janvier 2009) :

« En conclusion, 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). »

Actualisation de l'estimation (cf. annexe IV) :

La méthodologie retenue lors du précédent avis a été conservée. La population cible est constituée de la somme des patients diabétiques déjà traités par insuline (patients DT1 et patients DT2) et des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés et éligibles à l'insulinothérapie.

Les hypothèses retenues sont identiques à celles qui avaient été établies lors du précédent avis :

- 70% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés avec HbA1c $\geq 8\%$ sont éligibles à l'insulinothérapie (analyse de sensibilité : borne basse 0% ; borne haute 95%) ;
- 10% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés, avec $7\% \leq \text{HbA1c} < 8\%$ sont éligibles à l'insulinothérapie (analyse de sensibilité : borne basse 0% ; borne haute 25%)

En actualisant certaines données épidémiologiques (population française³⁸, pourcentage de patients diabétiques traités³⁹, pourcentages de patients DT1 et DT2 traités³⁹, pourcentages de patients DT2 traités par ADO seuls et équilibrés, traités par ADO seuls et non équilibrés, et déjà traités par insuline⁴⁰), le nombre de patients diabétiques traités en France peut être estimé à 2 886 196, dont 141 424 patients DT1 traités par insuline et 2 741 700 patients DT2 traités. Parmi les patients DT2, 1 724 202 sont traités par ADO seuls et équilibrés, 537 700 sont traités par ADO seuls, mais non équilibrés, et 479 798 sont déjà traités par insuline. Parmi les patients DT2 traités par ADO seuls et non équilibrés, 157 707 ayant un taux d'HbA1c $\geq 8\%$ sont éligibles à l'insulinothérapie et 31 240 ayant un taux d'HbA1c $\geq 7\%$ et $< 8\%$ sont éligibles à l'insulinothérapie.

³⁸ INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques). Population française en 2011 (France métropolitaine, au 1^{er} janvier 2012).

³⁹ Assurance Maladie. Base de données EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie) 2011.

⁴⁰ Cegedim Strategic Data. Base de données LPD (Longitudinal Patient Databases) 2011.

Conclusion :

Au total, la population cible de LANTUS peut être estimée à environ 810 000 patients diabétiques (DT1 et DT2), soit la somme de 620 000 patients diabétiques déjà traités par insuline (dont 140 000 patients DT1 et 480 000 patients DT2) et de 190 000 patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés et éligibles à l'insulinothérapie, avec un intervalle de plausibilité compris entre 620 000 patients (borne basse) et 915 000 patients (borne haute).

Remarques :

Cette estimation correspond à la population cible des patients diabétiques (DT1 et DT2) éligibles à l'insulinothérapie.

Il est à noter que sur la base des mêmes données épidémiologiques, la population cible a été estimée par le laboratoire à environ 1 150 000 patients. Cette estimation repose :

- d'une part, sur l'hypothèse que 100% des patients DT2 traités par ADO seuls et non équilibrés (tous les patients avec HbA1c \geq 7%) sont éligibles à une insulinothérapie (*versus* 70% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés avec HbA1c \geq 8%, et 10% des patients DT2 traités par ADO seuls, non équilibrés avec $7\% \leq$ HbA1c $<$ 8%), soit 340 000 patients DT2 supplémentaires ;
- d'autre part, sur une probable surestimation du nombre de patients DT2 traités par ADO seuls et non équilibrés (tous les patients avec HbA1c \geq 7%). Le nombre de 530 000 patients utilisés dans les calculs correspond en effet à la borne haute de l'estimation de cette sous-population, comprise entre 370 000 et 530 000 patients.

10.4 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de LANTUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, dans le diabète de type 1 (chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans) et dans le diabète de type 2 (chez l'adulte) aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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

► **Autres demandes**

La Commission réévaluera LANTUS en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues recombinants de l'insuline humaine d'action prolongée, notamment en termes de risque de survenue du cancer.

Annexe I

Revue de la littérature – Données cliniques d’efficacité et de tolérance

Annexe II

Modifications du RCP – Tableau des principales modifications entre janvier 2008 et mai 2012

Annexe III

Données issues des études de pharmaco-épidémiologie

Annexe IV

Réévaluation de la population cible – Calculs détaillés

Annexe I : Revue de la littérature – Données cliniques d'efficacité en termes de contrôle glycémique et de tolérance générale

Dans le diabète de type 1 :

- Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH :

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Chase et al. ³	Étude contrôlée, randomisée, ouverte Non-infériorité 24 semaines	N = 175 glargine : 85 NPH : 87 (détémir : 3)	- DT1 depuis ≥ 1 an - âge de 9 à 17 ans - traité par insuline administrée ≥ 2 injections/j ou par pompe	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J avant le petit déjeuner versus • Insuline NPH 2 x/J avant le petit déjeuner et le soir avant le repas ou au coucher • Ajout d'insuline lispro en prandial et en bolus de correction 	glargine versus NPH Non infériorité démontrée (marge ≤ 0,4%)	<u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS

- Comparaison insuline de l'insuline glargine à l'insuline détémir :

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Heller et al. ⁴	Étude contrôlée, randomisée, ouverte Non-infériorité 52 semaines	N = 447 détémir : 300 glargine : 147	- DT1 depuis ≥ 1 an - âge ≥ 18 ans - HbA1c ≤ 11 % - traité par schéma basal-bolus depuis ≥ 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline détémir 1 x/J le soir versus • Insuline glargine 1 x/J le soir • Ajout d'insuline aspart aux principaux repas 	détémir versus glargine Non infériorité démontrée (marge ≤ 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies majeures</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes (globales et majeures)</u> : NS

Dans le diabète de type 2 :

- Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline NPH :

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Rosenstock et al. 2009 ⁵	Étude contrôlée, randomisée, ouverte 5 ans	N = 1 024 glargine : 515 NPH : 509	- DT2 depuis ≥ 1 an - âge de 30 à 70 ans - HbA1c de 6 à 12% - traité par ADO, ou insuline seule, ou les 2 depuis ≥ 1 an	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J généralement au coucher • Insuline NPH 2 x/J, généralement le matin et au coucher • ADO et/ou insuline prandiale poursuivis 	glargine versus NPH -0,55% versus -0,76% différence : +0,21% IC95% : [0,06% ; 0,35%] p=0,0053 Différence significative en défaveur de glargine (critère de jugement secondaire)	<u>Hypoglycémies sévères :</u> glargine versus NPH 7,6% versus 11,1% des patients p=0,0439 Différence significative en faveur de glargine 0,04 versus 0,06 épisodes/patient/an NS <u>Hypoglycémies nocturnes :</u> NS
Lee et al. ⁶	Analyse groupée de données issues de 5 études contrôlées, randomisées 24 à 28 sem.	N = 2 695 glargine : 1 441 NPH : 1 254	- DT2 - âge ≤ 80 ans - IMC ≤ 40 kg/m ² - HbA1c de 7,5 à 12% - traité par ADO poursuivis dans 2 études - traité par glimépiride dans 3 études	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J au coucher ou avant le petit déjeuner • Insuline NPH 1 x/J au coucher ou avant le petit déjeuner • ADO poursuivis 	glargine versus NPH Différence non significative	<u>Hypoglycémies nocturnes sévères :</u> glargine versus NPH 0,8% versus 2,2% des patients 0,03 versus 0,08 épisodes/patient/an p<0,05 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies nocturnes sympto. :</u> glargine versus NPH 20% versus 34% des patients 1,32 versus 2,86 épisodes/patient/an p<0,05 Différence significative en faveur de glargine Hypoglycémies sympto. et sévères (non nocturnes) : NS
Home et al. ¹⁹	Méta-analyse de données patients issues de 5 études contrôlées, randomisées 24 à 52 sem. (exposition médiane 25 sem)	<i>Groupe 1 :</i> N = 2 711 glargine : 1 335 NPH : 1 376 <i>Groupe 2 :</i> N = 470 glargine : 237 NPH : 233	<i>Groupe 1 :</i> - DT2 - traité par ADO <i>Groupe 2 :</i> - DT2 - non traité par ADO	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J le soir (Groupe 1) 1 x/J le matin (Groupe 2) versus • Insuline NPH 1 x/J le soir 	Sans objet (étude de tolérance)	<i>Groupe 1 :</i> <u>Hypoglycémies sévères nocturnes :</u> glargine versus NPH OR=0.52 ; IC95% : [0.27 ; 1,00] p=0,0498 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies sévères (autres) :</u> NS <i>Groupe 2 :</i> <u>Hypoglycémies sévères nocturnes :</u> NS <u>Hypoglycémies sévères (autres) :</u> NS

Dans le diabète de type 2 :

- Comparaison de l'insuline glargine à l'insuline détémir :

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Swinnen et al. ⁷	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 24 sem.	N= 964 glargine : 478 détémir : 486	- DT2 - HbA1c de 7 à 10,5% - naïf d'insuline - traité par ADO (dont metformine ≥ 1g/J) depuis ≥ 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J le soir versus • Insuline détémir 2 x/J au petit déjeuner et au diner 	glargine versus détémir Différence non significative (critère de jugement secondaire)	<u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS
Raskin et al. ⁸	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 26 sem.	N = 385 détémir : 254 glargine : 131	- DT2 - âge ≥ 18 ans - IMC ≤ 40 kg/m ² - HbA1c de 7 à 11% - traité par ADO, ou insuline seule, ou les 2	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline détémir 1x/J le soir versus • Insuline glargine 1 x/J le soir • Ajout d'insuline aspart aux principaux repas 	détémir versus glargine Non infériorité démontrée (marge ≤ 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies majeures</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS
Hollander et al. ⁹	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 52 sem.	N = 323 détémir : 216 glargine : 107	- DT2 depuis ≥ 1 an - âge ≥ 18 ans - IMC ≤ 40,0 - HbA1c de 7 à 11% - traité par ADO, ou insuline, ou les 2 depuis ≥ 4 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline détémir 1x/J le soir ou 2 x/J versus • Insuline glargine 1 x/J le soir • Ajout d'insuline aspart aux principaux repas 	détémir versus glargine Non infériorité démontrée (marge ≤ 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies majeures</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS
Meneghini et al. ¹⁰	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 26 sem.	N = 457 détémir : 228 glargine : 229	- DT2 depuis ≥ 6 mois - âgé ≥ 18 ans - IMC ≤ 35 kg/m ² - HbA1c de 7 à 9% - naïf d'insuline - traités par metformine ou metformine + autre ADO	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline détémir 1x/J le soir + metformine versus • Insuline glargine 1x/J le soir + metformine 	détémir versus glargine -0,48% versus -0,74% différence ajustée : +0,30% IC95% : [0,14% ; 0,46%] Non infériorité non démontrée (borne sup. IC95% > 0,4%) de détémir vs glargine	<u>Hypoglycémies globales</u> : détémir versus glargine RR=0,73 ; IC95% : [0,54 ; 0,98] p=0,034 Différence significative en défaveur de glargine <u>Hypoglycémies sévères</u> : détémir versus glargine 0 versus 2 épisodes chez 1 patient sous glargine <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS

Dans le diabète de type 2 :

- Comparaison de l'insuline glargine aux insulines mélangées (aspart et lispro) :

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Fritsche et al. ¹¹	Étude contrôlée, randomisée ouverte 52 sem.	N = 310 glargine : 153 premix : 157	- DT2 depuis ≥ 5 ans - HbA1c de 7,5 à 11% - traité par insuline mélangée ± metformine depuis ≥ 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J le soir + insuline glulisine avant les repas versus • Insuline mélangée (aspart ou lispro) 2x/J avant le petit déjeuner et au repas du soir 	glargine versus premix -1,31% versus -0,80% différence ajustée : -0,48% IC95% : [-0,71% ; -0,24%] p=0,0001 Différence significative en faveur de glargine	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS
Buse et al. ¹²	Étude contrôlée, randomisée ouverte 24 sem.	N = 2 091 glargine : 1 046 premix : 1 045	- DT2 - âge de 30 à 80 ans - IMC ≤ 45kg/m ² - HbA1c > 7% - traités par ≥ 2 ADO depuis 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J le soir + ADO versus • Insuline mélangée (lispro) 2x/J 	glargine versus premix -1,7% versus -1,8% différence : +0,1% p=0,005 Différence significative en défaveur de glargine	<u>Hypoglycémies globales</u> : glargine versus premix 51,8% versus 57,1% des patients p=0,016 23,1 versus 28,0 épisodes/patient/an p = 0,007 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : glargine versus premix 11,4 versus 8,9 épisodes/patient/an p=0,009 Différence significative en défaveur de glargine, mais pas de différence (NS) en proportion de patients ayant eu une hypoglycémie nocturne.
Ligthelm et al. ¹³	Étude contrôlée, randomisée ouverte 24 sem.	N = 280 premix : 137 glargine : 143	- DT2 depuis ≥ 1an - IMC ≤ 45kg/m ² - HbA1c ≥ 8% - traité par insuline basale (glargine ou NPH) en association avec metformine (≥1g/j) ± autres ADO depuis ≥ 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J + metformine + sécrétagogues versus • Insuline mélangée (aspart) 2x/J + metformine 	Différence non significative	<u>Hypoglycémies globales</u> : premix versus glargine RR=1,47 ; IC95% : [1,01 ; 2,12] p<0,05 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies majeures</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS

Étude	Méthodologie	Effectifs	Population étudiée (critères d'inclusion)	Schémas thérapeutiques	Efficacité (réduction HbA1c)	Tolérance générale (hypoglycémies)
Bretzel et al. 14	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non infériorité 44 sem.	N= 412 glargine : 204 premix : 208	- DT2 depuis ≥ 1 an - âge de 18 à 75 ans - IMC ≤ 35 kg/m ² - HbA1c de 7,5 à 10% - traité par ADO depuis ≥ 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J versus • Insuline mélangée (lispro) 3x/J avant les principaux repas 	premix versus glargine Non-infériorité démontrée (marge < 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : glargine versus premix 66% versus 89% des patients 5,21 versus 24,00 épisodes/patient/an p<0,0001 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS
Strojek et al. 2009¹⁵	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 26 sem.	N = 480 premix : 239 glargine : 241	- DT2 - âge ≥ 18 ans - IMC ≤ 40 kg/m ² - HbA1c de 7 à 11% - naïf d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline mélangée (aspart) 1x/J avant le dîner + metformine + glimépiride versus • Insuline glargine 1 x/J au couche + metformine + glimépiride 	premix versus glargine Non-infériorité démontrée (marge < 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : premix versus glargine RR=1,41 ; IC95% : [1,03 ; 1,93] P=0,034 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies majeures</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : premix versus glargine RR=2,41 ; IC95% : [1,34 ; 4,34] p=0,003 Différence significative en faveur de glargine
Strojek et al. 2010¹⁶	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 24 sem.	N = 471 premix : 235 glargine : 236	- DT2 depuis ≥ 1 an - âge ≥ 18 ans - IMC 25 à 45 kg/m ² - HbA1c de 7,5 à 10% - naïfs d'insuline - traité par ≥ 2 ADO	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline mélangée (lispro) 1 puis 2x/J versus • Insuline glargine 1 x/J au couche + metformine + glimépiride 	premix versus glargine Non-infériorité démontrée (marge < 0,4%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : glargine versus premix 38,2% versus 50,2% des patients p=0,01 4,1 versus 6,1 épisodes/patient/an p<0,001 Différence significative en faveur de glargine <u>Hypoglycémies sévères</u> : glargine versus premix 2 versus 9 patients p=0,04 Différence significative en faveur de glargine, mais pas de différence (NS) en nombre d'épisodes/patient/an.
Rosenstock et al. 2008¹⁷	Étude contrôlée, randomisée ouverte Non-infériorité 24 sem.	N = 374 glargine : 187 premix : 187	- DT2 - âge de 30 à 75 ans - IMC ≤ 40 kg/m ² - HbA1c de 7 à 12% - traité par glargine pendant ≥ 3 mois (≥ 30 U/j) + 1, 2 ou 3 ADO	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline glargine 1 x/J au coucher + insuline lispro aux principaux repas versus • Insuline mélangée (lispro) 3x/J aux repas 	premix versus glargine -1,87% versus -2,09% différence ajustée : +0,22% IC95% : [0,07% ; 0,38%] (borne sup. IC95% > 0,3%) Non-infériorité non démontrée de premix versus Glargine (marge < 0,3%)	<u>Hypoglycémies globales</u> : NS <u>Hypoglycémies sévères</u> : NS <u>Hypoglycémies nocturnes</u> : NS

Annexe II : Modifications du RCP – Tableau face/face des principales modifications entre janvier 2008 et mai 2012

RCP en vigueur au 1 ^{er} janvier 2008	RCP en vigueur depuis le 25 mai 2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration L'activité du produit 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. Voir rubrique 5.1 (Propriétés pharmacodynamiques). Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline à durée d'action prolongée. Il doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. La posologie et le moment d'administration de Lantus doivent être ajustés individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Lantus peut également être associé à des antidiabétiques oraux.</p> <p>Enfants Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité n'ont été démontrées que lorsque Lantus est administré le soir. L'expérience étant limitée, l'efficacité et la sécurité de Lantus n'ont pas pu être démontrées chez l'enfant de moins de 6 ans.</p> <p><u>Transition d'autres insulines à Lantus [non modifié]</u></p> <p>Administration Lantus est administré par voie sous-cutanée. Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. On n'a pas observé de différences cliniques notables, sur le plan des taux sériques</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u> Lantus contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. 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 de Lantus (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 actifs par voie orale. 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 (voir rubrique 5.1).</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Sujet âgé (≥ 65 ans)</u> Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u> Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u> Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (voir rubrique 5.1). Lantus n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.</p> <p><u>Transition d'autres insulines à Lantus [non modifié]</u></p> <p><u>Mode d'administration</u> Lantus est administré par voie sous-cutanée. Lantus ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de Lantus dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. On n'a pas observé de différences cliniques notables, sur le plan des taux sériques</p>

d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre.

Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.

Pour plus de détails sur la manipulation, se référer à la rubrique 6.6.

L'expérience étant limitée, l'efficacité et la tolérance de Lantus n'ont pu être évaluées dans les groupes de patients suivants : patients ayant une insuffisance hépatique ou patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lantus n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.

La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

L'expérience étant limitée, l'efficacité et la tolérance de Lantus n'ont pu être évaluées ni chez l'enfant de moins de 6 ans, ni dans l'insuffisance hépatique, ni dans l'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

En cas d'insuffisance rénale, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier le respect par le patient du traitement prescrit, les sites et les techniques d'injection et l'ensemble des autres facteurs susceptibles d'augmenter la tendance à l'hyper- ou l'hypoglycémie, avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

La substitution par un autre type ou autre marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical et peut nécessiter une adaptation des doses.

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (voir rubrique 4.8).

Hypoglycémie [non modifié]

Maladies intercurrentes [non modifié]

d'insuline et de glucose, suivant que Lantus est administré dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre.

Il ne faut ni mélanger Lantus à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation.

Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique 6.6.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lantus n'est pas l'insuline de choix pour le traitement de l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, il est recommandé d'administrer une insuline rapide par voie intraveineuse.

Si l'équilibre glycémique n'est pas optimal ou si le patient a tendance à présenter des épisodes hyperglycémiques ou hypoglycémiques, il faut d'abord vérifier que le patient respecte le traitement prescrit, les sites et la technique adéquate d'injection ainsi que l'ensemble des autres facteurs pertinents avant d'envisager l'ajustement de la dose d'insuline.

Tout changement de type d'insuline ou de marque d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical.

Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, à durée d'action prolongée, etc.), d'origine (animale, humaine, analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication peut nécessiter une adaptation de la dose.

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie (voir rubrique 4.8).

Hypoglycémie [non modifié]

Maladies intercurrentes [non modifié]

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'insuline glargine, il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. L'utilisation de l'insuline glargine au cours d'un nombre limité de grossesses, lors de la surveillance après mise sur le marché, n'a apparemment révélé aucun effet délétère sur la grossesse ou pour le fœtus / nouveau-né. A ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post - natal (voir rubrique 5.3.).

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour exclure un risque. L'utilisation de Lantus peut être envisagée durant la grossesse, si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

Allaitement

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été rapportées au cours desquelles d'autres insulines, en particulier des insulines d'action rapide, ont été accidentellement administrées à la place de l'insuline glargine. L'étiquette de l'insuline doit toujours être vérifiée avant chaque injection pour éviter les erreurs médicamenteuses entre l'insuline glargine et d'autres insulines.

Association de Lantus avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone est associée à l'insuline, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de développement d'une insuffisance cardiaque. Il faut en tenir compte si un traitement associant Lantus avec la pioglitazone est envisagé. Si l'association est utilisée, il est recommandé de surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée devant toute apparition d'une dégradation des symptômes cardiaques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'insuline glargine chez la femme enceinte. Un nombre modéré de données chez la femme enceinte exposée à l'insuline glargine commercialisée (entre 300 et 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet indésirable de l'insuline glargine sur la grossesse ni aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'insuline glargine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

La prescription de Lantus peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

En cas de diabète préexistant ou de diabète gestationnel, il faut impérativement maintenir un bon équilibre métabolique pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline peuvent diminuer au cours du premier trimestre de la grossesse et augmentent généralement pendant le deuxième et le troisième trimestres. Immédiatement après l'accouchement, les besoins en insuline diminuent rapidement (risque accru d'hypoglycémie). Une surveillance soigneuse de l'équilibre glycémique est indispensable.

Allaitement

On ne sait pas si l'insuline glargine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique de l'insuline glargine ingérée chez le nouveau-né/le nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'insuline glargine, comme tout peptide, est digérée en acides aminés au niveau gastro-intestinal.

Une adaptation de la dose d'insuline et du régime alimentaire peut s'avérer nécessaire pendant l'allaitement.

Fécondité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs

4.8 Effets indésirables [non modifié sauf dernier paragraphe]

Population pédiatrique

D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les patients ≤ 18 ans et chez les patients > 18 ans.

Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les patients de ≤ 18 ans que chez les patients de > 18 ans.

Aucune donnée de tolérance issue d'une étude clinique n'est disponible chez les patients de moins de 6 ans.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : Antidiabétiques, Insuline et ses analogues, d'action lente.

Code ATC: A10AE04

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable de Lantus (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action est prolongée.

Fixation au récepteur de l'insuline : l'insuline glargine est tout à fait comparable à l'insuline humaine sur le plan de la cinétique de fixation au récepteur de l'insuline. On estime donc qu'elle exerce le même effet par l'intermédiaire du récepteur de l'insuline.

Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

sur la fécondité.

4.8 Effets indésirables [non modifié sauf dernier paragraphe]

Population pédiatrique

D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) et chez les adultes.

Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) que chez les adultes.

Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'étude clinique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action.

Code ATC : A10A E04

Mécanisme d'action

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine peu soluble à pH neutre. Elle est totalement soluble au pH acide de la solution injectable de Lantus (pH 4). Après injection dans le tissu sous-cutané, la solution acide est neutralisée, ce qui induit la formation de micro-précipités à partir desquels de petites quantités d'insuline glargine sont libérées de façon continue. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, sans pics, prévisible, et la durée d'action est prolongée.

L'insuline glargine est métabolisée en 2 métabolites actifs M1 et M2 (voir section 5.2).

Fixation au récepteur de l'insuline : des études in vitro indiquent que l'affinité de l'insuline glargine et de ses métabolites M1 et M2 pour le récepteur de l'insuline humaine est similaire à celle de l'insuline humaine.

Fixation au récepteur de l'IGF-1 : l'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 humain est environ 5 à 8 fois plus grande que celle de l'insuline humaine (mais environ 70 à 80 fois plus faible que celle de l'IGF-1), tandis que M1 et M2 se fixent au récepteur de l'IGF-1 avec une affinité légèrement plus faible que celle de l'insuline humaine.

La concentration totale en insuline thérapeutique (insuline glargine et ses métabolites) observée chez les patients diabétiques de type 1 était nettement inférieure à ce qui serait nécessaire pour atteindre la moitié de l'occupation maximale du récepteur de l'IGF-1 et l'activation de la voie mitogénique (proliférative) par le récepteur de l'IGF-1. Les concentrations physiologiques de l'IGF-1 endogène peuvent activer la voie mitogénique (proliférative), mais les concentrations thérapeutiques observées lors de traitement par insuline, notamment lors de traitement par Lantus, sont considérablement plus faibles que les concentrations pharmacologiques nécessaires pour activer la voie de l'IGF-1.

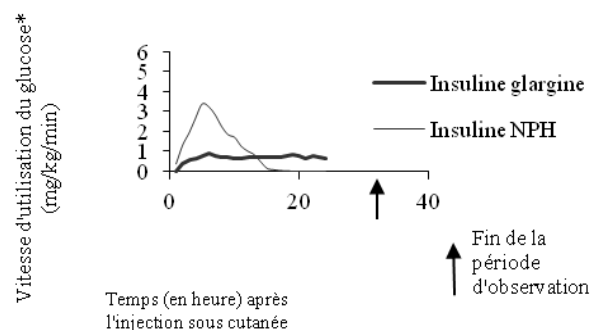
Le principal effet de l'insuline, y compris l'insuline glargine, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues diminuent la glycémie en stimulant la captation périphérique du glucose, en particulier dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux, et en inhibant la production hépatique de glucose. L'insuline inhibe la lipolyse dans l'adipocyte, inhibe la protéolyse et stimule la synthèse des protéines.

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

Des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 1 ont montré que l'effet de l'insuline glargine sous-cutanée apparaissait plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine, que cet effet était régulier, sans pics, et que sa durée d'action était prolongée.

La figure ci-après représente les résultats d'une étude menée chez des patients :

Profil d'action en cas de diabète de type I



Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet.

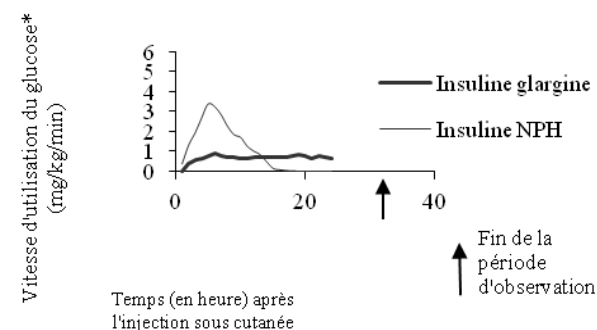
Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. Comme pour toutes les insulines, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action en fonction du temps de l'insuline glargine.

Des études de clamp euglycémique menées chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 1 ont montré que l'effet de l'insuline glargine sous-cutanée apparaissait plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine, que cet effet était régulier, sans pics, et que sa durée d'action était prolongée.

La figure ci-après représente les résultats d'une étude menée chez des patients :

Profil d'action en cas de diabète de type I



Cet effet plus prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente. En conséquence, une seule administration par jour suffit. Le profil d'action de l'insuline et des analogues de l'insuline tels que l'insuline glargine peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et chez un même sujet.

Dans une étude clinique, les symptômes d'hypoglycémie et des réponses hormonales compensatrices ont été identiques après l'administration intraveineuse d'insuline glargine et d'insuline humaine, tant chez des volontaires sains que chez des patients atteints de diabète de type 1.

Les effets de l'insuline glargine (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur une période de 5 ans dans une étude en ouvert 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.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans) diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline

glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine.

Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Les variations d'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/L contre 4,1 mmol/L. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine.

Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas.

L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies globales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine / NPH = 1,18 (IC 95% : 0,97-1,44)].

Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cet essai.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques [non modifié sauf dernier paragraphe]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques [non modifié sauf dernier paragraphe]

Population pédiatrique

La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (voir rubrique 5.1). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes, et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme.

Annexe III : Données issues des études de pharmaco-épidémiologie

1. Contexte et Etudes proposées

Après la publication dans Diabetologia de 4 études rétrospectives, sur base de données, dont 3 suggéraient un lien possible entre la prise d'analogues de l'insuline (notamment l'insuline glargine) et le risque de cancer, le CHMP (EMA), dans son avis du 18 février 2010, stipulait que la balance bénéfiques/risques restait positive, renouvelait l'AMM de Lantus pour 5 ans et assortissait cet avis de la mise en place d'un PGR européen comprenant les points suivants :

- Amendement du protocole de l'étude ORIGIN (sur événements cardio-vasculaires) pour intégrer les cas de cancers (résultats attendus au Q4 2012)
- Réalisation de trois études épidémiologiques (protocoles approuvés par EMA)
 1. Etude de cohorte « cancer du sein, prostate et colorectal et antidiabétiques », à partir de bases de prescription en Suède, Norvège, Danemark, Finlande et Ecosse (résultats définitifs initialement prévus Q2 2011 et annoncés à fin Q1 2012)
 2. Etude de cohorte « cancer et insulines », à partir de la base de données californienne Kaiser Permanente sur environ 160 000 patients suivis 9 ans (résultats définitifs initialement prévus au Q3 2011, annoncés dernièrement au Q1 2012)
 3. Etude cas-témoin ISICA « cancer du sein et insuline », sur 750 patientes avec cancer du sein et 3 000 témoins (résultats définitifs initialement prévus au Q2 2012, annoncés au Q4 2012)

Les résultats ci-dessous concernent les 3 études épidémiologiques suscitées, ainsi qu'une étude réalisée par la CNAM-TS sur demande de l'ANSM à partir de la base de données du SNIIRAM et une étude complémentaire fournie par le laboratoire, réalisée par l'Université de Caroline du Nord à partir de la base de données américaine MedAssurant.

2. Principaux résultats

- **Etude nord-européenne de cohorte effectuée à partir de bases de données (Suède, Norvège, Danemark, Finlande et Ecosse)**

Cette étude a été réalisée à partir des bases de données de prescriptions, de cancers et de mortalité de cinq pays européens ((Suède, Norvège, Danemark, Finlande et Ecosse)

Pour la Suède, la Norvège, la Finlande et le Danemark, des informations complémentaires sur des facteurs confondants (BMI, Tabagisme, Consommation Alcool) ont également été recueillies.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le risque de cancer (cancer du sein, de la prostate et colorectal) chez les patients DT1 et DT2, adultes, traités par insuline glargine par rapport aux patients traités par insulines humaines, ainsi que chez l'ensemble des patients sous insuline.

L'objectif secondaire était d'évaluer le risque de cancer du poumon, du pancréas, et le risque de toutes formes de cancers (sauf de la peau), chez ces mêmes patients

La population des patients exposés correspondait aux patients diabétiques pour lesquels de l'insuline glargine a été prescrite et les patients non exposés étaient ceux pour lesquels de l'insuline a été prescrite, qui n'ont pas eu d'insuline glargine, mais qui ont eu antérieurement un traitement par d'autres types d'insuline.

La taille prévue de l'échantillon était supérieure à 10 000 patients afin de détecter, avec une puissance suffisante, un risque relatif (RR) supérieur ou égal à $\geq 1,2$ pour tous types de cancer.

L'analyse statistique a consisté principalement en une méta-analyse sur les 5 pays, complétée par une analyse groupée (tous patients ensemble)

Les données de prescription ont été extraites des bases nationales sur les périodes suivantes :

- Danemark : Mai 2004 – décembre 2009
- Finlande : juillet 2003 – décembre 2007
- Norvège : janvier 2004 – décembre 2008
- Ecosse : août 2002 – décembre 2007
- Suède : juillet 2005 – décembre 2009

Initialement, 269 246 utilisateurs d'insuline ont été extraits des bases de données nationales, dont 40,6% ont été considérés comme diabétiques de type 2, 22,8% diabétiques de type I et pour

21,1% le type de diabète était indéterminé. Les hommes représentaient 56% des sujets inclus dans l'étude. Les tranches d'âge les plus représentées étaient les 55-64 ans (22,5% de la population), les 65-74 ans (19,7%), les 45-54 ans (16,5%) et les sujets de 75 ans ou plus (15,6%). Parmi cette population, a été définie une sous-population de « présumés nouveaux utilisateurs d'insuline » (sans prescription d'insuline dans les 6 premiers mois de l'étude) d'une taille de 116 925 personnes.

A noter que de la metformine était prescrite de façon concomitante au traitement par insuline pour 47,5% des sujets de la population générale et 61% des « nouveaux utilisateurs ».

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, les méta-analyses montrent :

- dans la population totale de l'étude : une absence de majoration de risque statistiquement significative chez les femmes utilisant la glargine, comparées à toutes les utilisatrices d'insulines (RR = 1,15 [0,97 ; 1,34]) et comparées à toutes les utilisatrices d'insulines humaines (RR = 1,14 [0,96 ; 1,36]) ;
- dans la sous-population des femmes nouvelles utilisatrices d'insuline : une augmentation de risque statistiquement significative chez les femmes nouvelles utilisatrices de glargine comparée à toutes les autres insulines (RR = 1,45 [1,10 ; 1,90]).

Les analyses dose-réponse ont montré que ce sur-risque apparaît précocement, dans la première année d'utilisation de la glargine.

Population générale : Glargine vs les autres types d'insuline

Chart I.1.5.4
Breast cancer risk in women with type 1 or type 2 diabetes who have used glargine compared to all other insulins
Country-specific hazard ratios** and summary hazard ratios** (95% CIs)

Country	All users of insulin	All users of human insulin	New users of insulin
Denmark	0.95 (0.61, 1.47)	0.95 (0.69, 1.48)	1.75 (0.91, 3.38)
Finland	1.08 (0.81, 1.43)	1.07 (0.85, 1.43)	1.22 (0.77, 1.94)
Norway	1.33 (0.77, 2.30)	1.35 (0.78, 2.33)	2.09 (0.92, 4.72)
Scotland	1.32 (1.00, 1.73)	1.30 (0.98, 1.73)	1.42 (0.90, 2.24)
Meta-analysis*	1.15 (0.97, 1.34)	1.14 (0.96, 1.36)	1.45 (1.10, 1.90)
Sweden	1.03 (0.77, 1.38)		
Meta-analysis	1.13 (0.98, 1.31)		

* All Fixed Effects Meta-analysis

** All hazard ratios adjusted for metformin and stratified by age.

Chart I.1.5.3
Breast cancer risk in women with type 1 or type 2 diabetes among new users of insulin
Country-specific hazard ratios** and summary hazard ratios** (95% CIs)

				Compared to non long-acting insulins	Compared to non long-acting insulins	Compared to non long-acting insulins	Compared to non long-acting insulins
Country	Glargine vs all other insulins	Trend in risk with duration glargine use	Glargine vs other long-acting insulins	Glargine only	Non-glargine long-acting insulins and non-long-acting insulins	Glargine plus non long-acting insulins	Non-glargine long-acting insulins plus glargine plus non long-acting insulins
Denmark	1.75 (0.91, 3.38)	$\beta = -0.73$ (-1.78, 0.33)	2.30 (1.11, 4.76)	1.48 (0.37, 6.01)	0.36 (0.09, 1.48)	1.77 (0.81, 3.97)	1.46 (0.20, 10.59)
Finland	1.22 (0.77, 1.94)	$\beta = -0.26$ (-0.84, 0.31)	0.70 (0.37, 1.35)	0.86 (0.37, 1.98)	2.75 (0.66, 11.52)	1.42 (0.81, 2.48)	1.51 (0.20, 11.64)
Norway	2.09 (0.92, 4.72)	$\beta = 0.48$ (-0.35, 1.30)	1.01 (0.52, 1.97)	—	1.91 (0.58, 6.33)	2.06 (0.86, 4.95)	6.87 (0.91, 52.15)
Scotland	1.42 (0.90, 2.24)	$\beta = 0.24$ (-0.22, 0.70)	1.02 (0.60, 1.71)	1.88 (1.08, 3.26)	1.55 (0.48, 5.03)	1.03 (0.51, 2.07)	1.36 (0.18, 10.09)
Meta-analysis*	1.45 (1.10, 1.90)	$\beta = 0.04$ (-0.28, 0.35)	1.09 (0.80, 1.49)	1.50 (0.97, 2.30)	1.33 (0.70, 2.52)	1.42 (1.00, 2.01)	2.05 (0.75, 5.63)
Sweden				0.76 (0.39, 1.50)			
Meta-analysis				1.22 (0.84, 1.76)			

* All Fixed Effects Meta-analysis

Provisional and Confidential

32

** All hazard ratios adjusted for metformin and stratified by age.

Autres types de cancers

Pour le cancer colorectal, il n'y a pas de majoration de risque liée à l'utilisation d'insuline glargine. Pour le cancer de la prostate, les résultats de la méta-analyse ne peuvent être pris en compte du fait des différences de dépistage entre les pays étudiés.

Pour les autres localisations de cancer (toutes localisations, pulmonaire et pancréatique), les méta-analyses ne montrent pas d'augmentation de risque liée à l'utilisation de glargine.

▪ Etude de cohorte « insuline glargine et risque de cancer parmi les patients diabétiques » - Kaiser Permanente (USA)

Cette étude de cohorte rétrospective a été conduite dans l'Etat de Caroline (Nord et Sud), représentant environ 6,6 million d'assurés. La cohorte a été constituée des personnes adultes, porteurs d'un DT1 ou DT2, qui ont eu au moins deux prescriptions d'insuline glargine ou d'une insuline NPH, dans les six mois entre le 01/05/2001 et le 31/12/2008 et qui avaient été intégrés dans la base au moins 12 mois avant la première prescription. Les patients ayant des antécédents de cancer ont été exclus. Les cas de cancers ont été identifiés par « linkage » avec les registres de cancers. Les facteurs confondants potentiels ont été relevés : autres médicaments pour le diabète (metformine notamment), âge, sexe, race, HbA1c, IMC, comorbidités, niveau d'éducation et consommation d'alcool.

La cohorte a inclus 115 514 personnes. A la fin du suivi, 27 418 patients ont été exposés à la glargine et 100 757 à l'insuline NPH (12 661 ayant été exposés aux deux types d'insuline).

Parmi les nouveaux utilisateurs d'insuline, 269 cancers du sein, 253 cancers de la prostate et 205 cancers colorectaux ont été identifiés. Un total de 1 856 nouveaux utilisateurs d'insuline (glargine ou NPH) ont été diagnostiqués avec un cancer (toutes localisations confondues).

La durée médiane de traitement était de 1,2 années pour la glargine et de 1,4 années pour l'insuline NPH.

Parmi l'ensemble des patients, il n'y a pas d'association entre insuline glargine et cancer du sein (HR = 1,0 [0,9 ; 1,3]), cancer de la prostate (HR = 0,7 [0,6 ; 0,9]), ou de cancer colorectal (HR = 1,0 [0,8 ; 1,2]).

Par ailleurs, il n'y a pas d'association entre insuline glargine et risque de cancers toutes localisations (HR = 0,9 [0,9 ; 1,0]).

En revanche, il existe une association entre insuline glargine et cancer du sein chez les nouveaux utilisateurs d'insuline (HR = 1,3 [1,0 ; 1,8]), en particulier chez ceux ayant initié l'insuline glargine depuis plus de 2 ans (HR = 1,6 [1,0 ; 2,8]) en prenant compte du temps écoulé entre les prescriptions et HR = 2,2 [1,2 ; 4,2] en tenant compte des durée de prescription).

Cette étude réalisée par Peter Boyle du CIRC ne porte que sur 4 ou 5 pays du nord de l'Europe (selon les analyses réalisées). L'ensemble des facteurs confondants potentiels n'a pas été pris en compte, même si certaines des analyses tiennent compte du BMI et de la consommation alcoolotabagique des sujets dans 4 pays.

Cependant, les résultats préliminaires de cette étude ne montrent pas de sur-risque de cancer toutes causes, mais vont dans le sens d'une augmentation de risque de cancer du sein chez les nouvelles utilisatrices de glargine, majoration de risque essentiellement sous-tendue par les résultats de l'étude faite en Ecosse.

▪ Etude ISICA

L'étude ISICA est une étude cas-témoins internationale (France, UK, Canada), mise en place à la demande de l'EMA, dont l'objectif principal était d'estimer l'association entre les différents types d'insulinothérapie (glargine, insuline humaine, aspart et lispro) et le risque de cancer du sein chez des femmes diabétiques. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence d'une série de facteurs de risque sur le risque de cancer du sein, l'impact de différentes modalités (dose, durée, etc.), l'influence de la metformine sur le risque de cancer du sein, les risque relatif chez les utilisatrices vs non utilisatrices d'insuline, l'étude de sous-groupes plus spécifiques (DT2, stades évolutifs de cancers, patientes ménopausées...).

La sélection des cas a été réalisée à partir des résultats de biopsies réalisées dans des « grands » centres de cancérologie (> 100 cas/an), entre le 1^{er} janvier 2008 et le 30 juin 2009, et en se restreignant aux femmes traitées pour diabète (par ADO et/ou insuline). Les femmes étaient ensuite contactées pour recueil de leur consentement et d'informations, recueil complété par un contact avec le médecin traitant et le pharmacien.

Les contrôles ont été identifiés à partir de la patientèle de médecins généralistes (réseau PGRx) avec un appariement sur l'âge, la région, le type de diabète et également (par amendement) sur le type de prise en charge (médecin généraliste ou diabétologue) et la date de recrutement (6 mois maximum). Les modalités de recueil d'information étaient les mêmes pour les contrôles que pour les cas.

L'exposition était subdivisé par types d'insuline, puis par type d'exposition dans les 5 ans précédents (fenêtre de 8 ans par amendement) : définie ou probable (3 mois consécutifs avec ou sans confirmation objective) ou absente. Une analyse plus détaillée de l'exposition était planifiée : utilisation basale ou bolus, durée d'utilisation, dose cumulée.

Cette étude a été calibrée pour détecter un OR de 1,4 ou plus pour glargine et K sein avec un IC95% et puissance de 80%.

Au total, 92 centres d'oncologie traitant plus de 100 cas de cancer du sein/an (38 en France, 39 en GB et 15 au Canada) et 580 médecins généralistes (392 en France, 91 en GB, 97 au Canada) ont

participé à cette étude et 775 cas et 3 050 contrôles (dont les 2/3 résidant en France) ont été inclus, avec 10,6% de cancer in situ et 94% des patientes atteintes d'un diabète de type 2.

Concernant les cas, au départ, 39 558 dossiers de patientes avec cancer du sein ont été identifiés : 3 131 patientes (7,9%) présentaient un diabète, 2 735 étaient encore en vie au moment du recrutement et, au final, 775, pour lesquelles au moins un contrôle pouvait être identifié ont été retenues).

Concernant les contrôles, les médecins généralistes ont recrutés 4 398 patientes diabétiques, contrôles potentiels, dont 3 050 ont pu être appariés (moyenne de 3,9 contrôles pour 1 cas).

Les participantes étaient un peu moins jeunes, présentaient une répartition par stade de tumeur un peu différente et étaient plus souvent atteintes de cancer invasif que les non-participantes à l'étude.

La répartition des facteurs suivants (BMI, ancienneté du diabète, recours à l'insuline, contrôle glycémique, fréquence de complications, type de prise en charge) était comparable entre les cas et les contrôles. En revanche, mais ceci était attendu, l'exposition aux estrogènes exogènes et les antécédents d'histoire familiale de cancer ont été plus fréquentes chez les cas.

La durée moyenne d'utilisation de la glargine était de 3,2 ans.

Les principaux résultats (OR ajustés) sont les suivants :

- **Type d'insuline et cancer du sein :**
 - OR Glargine = 1,04 [0,76 ; 1,44]
 - OR Lispro = 1,23 [0,79 ; 1,92]
 - OR Aspart = 0,95 [0,64 ; 1,40]
 - OR Insuline humaine = 0,81 [0,55 ; 1,20]
 - OR Autres insulines = 0,75 [0,45 ; 1,23]

- **Glargine vs autre insuline**
 - OR Glargine vs lispro = 0,85 [0,48 ; 1,50]
 - OR Glargine vs aspart = 1,10 [0,64 ; 1,89]
 - OR Glargine vs insuline humaine = 1,29 [0,78 ; 2,13]

Les facteurs de risque de cancer de sein qui ont été mis en évidence étaient les suivants : ancienneté du diabète, ménopause, prise de THS.

Les facteurs associés au risque de cancer du sein ont eu une distribution comme attendue : le score de risque comparé entre 1er quartile et les quartiles suivants a montré un OR qui passe de 1,07 à 2,74.

Enfin, quelle que soit l'insuline utilisée il n'y a pas de différence significative sur la survenue de cancer du sein.

Cette étude ne met donc pas en évidence de sur-risque de cancer du sein parmi les utilisatrices de glargine par rapport aux non utilisatrices ou par rapport aux utilisatrices d'insuline humaine. Toutefois, la durée courte de suivi ne permet que d'évaluer un rôle des différents types d'insuline dans la promotion et non dans l'initiation de cancer.

Par ailleurs, une comparaison a été faite entre la durée d'exposition à la glargine par rapport à l'absence d'utilisation de la glargine chez des utilisatrices d'insuline, donc ayant été exposées à un autre type d'insuline. Le « comparateur » est donc un « mélange » d'insuline ; un comparateur type « insuline humaine lente +/- bolus » aurait pu être plus pertinent. Enfin, concernant le rôle protecteur possible de la metformine, dans cette étude, l'ajustement s'est fait sur un traitement par ADO et non sur la metformine spécifiquement, ce qui est regrettable.

▪ **Etude de la CNAMTS**

L'étude de la CNAMTS est une cohorte rétrospective de patients ayant démarré un traitement par insuline lente ou intermédiaire en 2007, 2008 ou 2009 et a comparé les sujets exposés à l'insuline

glargine, l'insuline détémir et l'insuline humaine lente ou intermédiaire, à l'ensemble, dans chaque cas, des sujets traités par les autres insulines.

Les critères d'étude principaux étaient la survenue d'un cancer toutes localisations et d'un cancer du sein. Les critères secondaires étaient la survenue d'un cancer de la prostate, colorectal, du foie, du rein, de la vessie, du poumon et ORL.

Les sujets étaient inclus si ils étaient affiliés au régime général de l'assurance maladie (hors SLM), et si, au cours de l'année calendaire précédant l'instauration, ils n'avaient eu aucune délivrance d'insuline (quelle qu'elle soit) et au moins 3 délivrances d'ADO. Ils devaient être âgés de 40 à 79 ans à l'inclusion.

L'entrée dans l'étude était la première date à partir de laquelle la condition d'exposition était satisfaite pour l'un des trois types d'insuline lente ou intermédiaire (condition d'exposition = au moins deux délivrances d'un même type d'insuline au cours d'une période de 6 mois).

On été exclues, les personnes avec cancer traité avant l'entrée dans l'étude ou dans les 12 mois qui ont suivi (Hospitalisations en MCO, HAD et SSR ou ALD depuis 2005) et les sujets avec une durée de suivi inférieure à 12 mois.

Un patient a été considéré comme exposé à partir du 12ème mois calendaire suivant la première délivrance et le sujet était considéré comme exposé jusqu'à la fin du suivi.

Un ajustement a été réalisé sur les facteurs de confusion suivants : âge et sexe, traitements par ADO (metformine, rosiglitazone, pioglitazone, sulfamides, et autres ADO) au cours du suivi, ancienneté du diabète au moment de l'inclusion à partir de la date de début de l'ALD diabète (sous-population).

Risque de **tous cancers** selon la dose cumulée au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 14 000 UI]	0,96	[0,85 - 1,08]	0,96	[0,85 - 1,08]	1,04	[0,91 - 1,18]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,98	[0,86 - 1,11]	0,98	[0,86 - 1,11]	1,01	[0,88 - 1,16]
	27 000 UI et plus	0,97	[0,84 - 1,11]	0,98	[0,85 - 1,12]	1,06	[0,91 - 1,24]
Insuline détémir	[0 - 14 000 UI]	1,06	[0,91 - 1,23]	1,09	[0,93 - 1,26]	1,05	[0,88 - 1,23]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,91	[0,75 - 1,10]	0,93	[0,76 - 1,12]	0,91	[0,73 - 1,12]
	27 000 UI et plus	1,07	[0,87 - 1,31]	1,09	[0,89 - 1,33]	1,06	[0,85 - 1,32]
IH	[0 - 14 000 UI]	0,97	[0,78 - 1,21]	0,95	[0,77 - 1,18]	0,93	[0,73 - 1,18]
	[14 000 - 27 000 UI]	1,14	[0,88 - 1,48]	1,09	[0,84 - 1,41]	0,89	[0,65 - 1,21]
	27 000 UI et plus	0,98	[0,73 - 1,32]	0,93	[0,69 - 1,25]	0,89	[0,63 - 1,24]

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

Risque de **cancer du sein** selon la dose cumulée au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 14 000 UI]	0,91	[0,59 - 1,40]	0,90	[0,58 - 1,39]	0,88	[0,54 - 1,45]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,91	[0,58 - 1,42]	0,91	[0,58 - 1,42]	1,02	[0,62 - 1,67]
	27 000 UI et plus	1,33	[0,85 - 2,09]	1,31	[0,84 - 2,05]	1,49	[0,91 - 2,45]
Insuline détémir	[0 - 14 000 UI]	1,28	[0,78 - 2,07]	1,20	[0,74 - 1,95]	1,13	[0,66 - 1,96]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,99	[0,52 - 1,89]	0,95	[0,50 - 1,81]	1,02	[0,51 - 2,03]
	27 000 UI et plus	1,18	[0,60 - 2,32]	1,12	[0,57 - 2,21]	1,04	[0,48 - 2,26]
IH	[0 - 14 000 UI]	1,05	[0,52 - 2,15]	1,11	[0,54 - 2,27]	1,21	[0,56 - 2,60]
	[14 000 - 27 000 UI]	1,27	[0,56 - 2,87]	1,41	[0,62 - 3,21]	1,51	[0,61 - 3,72]
	27 000 UI et plus	0,27	[0,04 - 1,91]	0,30	[0,04 - 2,18]	0,00	

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

L'étude de la CNAMTS ne montre pas de majoration du risque de cancers « toutes localisations confondues » liée à l'utilisation d'insuline glargine.

Pour le cancer du sein, même si les données présentées ne montrent pas de majoration du risque statistiquement significatif (puissance de l'étude), les RR croissants en fonction de la dose cumulée (effet dose) doivent inciter à la prudence.

Aussi, ces premiers résultats sont rassurants sur le risque de survenue de cancers toutes localisations mais ne permettent pas d'écarter le sur-risque de cancer du sein chez les utilisatrices de glargine.

Nouveaux Résultats avec un an de suivi complémentaire :

Une nouvelle analyse a été effectuée avec un an de suivi supplémentaire : Les premiers résultats de cette étude avaient montré un effet-dose entre insuline glargine et cancer du sein ; l'analyse principale a donc porté sur cette localisation.

Les ajustements réalisés dans le cadre du cancer du sein ont porté sur la réalisation d'une mammographie de dépistage, l'exposition à d'autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence.

Pour le cancer colorectal, un ajustement a été réalisé sur le sexe, la réalisation d'une coloscopie, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et sur le désavantage social de la commune de résidence.

Pour les deux localisations, un ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète a été pris en compte dans un deuxième modèle.

Initialement, 90.111 individus bénéficiaires du Régime Général, âgés de 40 à 79 ans, nouvellement traités par insuline lente ou intermédiaire et avec au moins 3 délivrances d'ADO l'année précédente ont été extraits de la base de données de la CNAM-TS (SNIIRAM).

Sur cette population, ont été exclus : 11 299 individus ayant présenté un cancer avant l'inclusion, 2 610 individus ayant présenté un cancer dans les 12 mois suivant l'inclusion, 5 677 individus pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 12 mois et 4279 patients résidant dans les DOM (en raison de l'absence d'indice de désavantage social disponible pour ces départements).

Au total, la population retenue pour la cohorte se compose de 66 246 individus.

Les principaux résultats présentés sont les HR comparant les risques de cancer entre le 3^{ème} et le 1^{er} tercile d'exposition (modèle chez les seuls exposés à l'insuline étudiée). Pour chaque localisation, trois types de modèles sont présentés : dose-cumulée, dose moyenne quotidienne et durée cumulée.

Pour chacune des localisations, les deux modèles donnent des résultats similaires. Un sur-risque statistiquement significatif est retrouvé chez les 40-79 ans pour le cancer du sein avec l'insuline glargine (HR = 1,86 [1,29 ; 2,68] pour le modèle 1 et HR = 2,10 [1,42 ; 3,12] pour le modèle 2) et l'insuline détémir (HR = 1,95 [1,05 ; 2,05] pour le modèle 1 et HR = 1,50 [1,03 ; 2,19] pour le modèle 2), pour des doses cumulées \geq 37 000 UI vs $<$ 18 000 pour la glargine et \geq 34 000 UI vs $<$ 15 000 pour la détémir. Des résultats également statistiquement significatifs ont été retrouvés avec la dose moyenne pour les deux types d'insuline. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été retrouvé avec la durée cumulée.

Pour l'analyse portant sur la population plus restrictive des 40-64 ans, un sur-risque statistiquement significatif a été retrouvé avec la dose cumulée pour la glargine et l'insuline détémir, avec des résultats non statistiquement significatifs pour la dose moyenne et la durée cumulée pour la glargine et pour la dose moyenne dans le modèle 1 et la durée cumulée pour la détémir (pour la dose moyenne dans le modèle 2, le HR est de 2,73 [1,04 ; 7,15] pour la détémir).

Pour le cancer colorectal, une majoration du risque est retrouvée pour la glargine seulement sur l'analyse portant sur la dose moyenne (HR = 1,39 [1,03 ; 1,88] pour le modèle 1 et HR = 1,55

[1,12 ; 2,14] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et pour la détémir sur l'analyse portant sur la dose cumulée (HR = 2,62 [1,55 ; 4,45] pour le modèle 1 et HR = 2,84 [1,62 ; 4,99] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et la dose moyenne (HR = 2,06 [1,21 ; 3,48] pour le modèle 1 et HR = 2,39 [1,36 ; 4,20] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans).

En revanche, aucune augmentation de risque n'a été retrouvée avec l'insuline humaine quelque soit le type de cancer considéré, le type d'analyse effectuée ou la population prise en compte.

Au total, ces nouveaux résultats montrent :

- une association significative entre dose cumulée d'insuline glargine et cancer du sein ;
- une association significative entre dose cumulée d'insuline détémir et cancer du sein ;
- une association entre dose moyenne élevée d'insuline glargine et cancer colorectal (alors que ni la durée d'exposition ni la dose cumulée de glargine ne sont associées à un sur-risque de cancer colorectal) ;
- une association pour l'insuline détémir à un sur-risque de cancer colorectal en termes de dose cumulée et de dose moyenne quotidienne.
- aucune association entre insuline humaine et cancer (sein ou colorectal).

Dans cette étude, les résultats des analyses par durée et par dose cumulée ne sont pas convergents. Pour rappel, aucun ajustement n'a été effectué sur l'IMC, l'HbA1c, et la notion d'insulinorésistance.

▪ Etude effectuée à partir de la MedAssurant

Cette étude a inclus 43.306 patients nouveaux utilisateurs d'insuline glargine et 9.147 d'insuline NPH; avec une durée moyenne de traitement de 1,2 années pour la glargine et 1,1 années pour l'insuline NPH. Cette étude pour laquelle nous ne disposons que de résultats très parcellaires, dans laquelle la durée médiane de suivi est très courte (moins d'un an) et le nombre d'événements faible (122 cas de cancers du sein quelle que soit l'insuline considérée), indique un HR non ajusté du même ordre de grandeur que dans les autres études présentées, entre utilisation de glargine et cancer du sein, mais non statistiquement significatif (HR = 1,517 [0,976 ; 2,358]) et un HR ajusté de 1,05 [0,830 ; 2,050] (score de propension incluant les facteurs suivants : âge, sexe, année d'entrée dans la cohorte, comorbidités, traitements médicamenteux associés, participation à des tests de dépistage, utilisation des services de santé).

3. Rappel de la position de la FDA (janvier 2011) et de l'EMA (Juillet 2009 et Mai 2013)

La FDA a évalué les 4 premières études épidémiologiques publiées le 26 juin 2009 dans la revue de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD), Diabetologia, et a donné une position officielle en janvier 2011 (cet avis ne repose donc pas sur les études réalisées par la suite).

La FDA a conclu à cette époque que les données cliniques disponibles ne permettaient de conclure à un risque accru de cancer avec l'analogue de l'insuline à longue durée d'action Lantus. La FDA a précisé dans un point d'étape que ce travail ne lui avait pas permis de tirer des conclusions sur un risque accru de cancer avec ce traitement "en raison de limitations méthodologiques". L'agence américaine a également réalisé une analyse post hoc en utilisant les données d'un essai ayant comparé LANTUS* à l'insuline NPH (Novo Nordisk) pendant cinq ans, avec le même constat.

Elle a également souligné que ces études n'étaient pas spécifiquement conçues pour évaluer un sur-risque de cancer.

L'EMA s'était prononcé en juillet 2009, après la publication des études épidémiologiques dans la revue Diabetologia, puis, de nouveau le 31 mai 2013, après expertise des résultats des études complémentaires qu'elle avait demandées au laboratoire.

En 2009, l'EMA avait conclu en juillet 2009 qu'en raison de limites méthodologiques des études publiées dans Diabetologia, un lien entre LANTUS* et une augmentation du risque de cancer ne pouvait être ni confirmé ni exclu. Par ailleurs, l'agence européenne avait souligné que les données publiées n'étaient pas cohérentes. L'agence ajoutait que son Comité des médicaments à usage

humain (CMUH) allait se pencher sur les études et s'interroger sur plusieurs de leurs caractéristiques (durée relativement courte et possibilité d'intervention d'autres facteurs). Le CMUH avait alors demandé à Sanofi de réaliser des études supplémentaires et a également réalisé une revue de la littérature.

En mai 2013, l'EMA a indiqué que le Comité des médicaments à usage humain avait conclu à l'absence d'augmentation du risque de cancer chez les patients diabétiques traités avec l'insuline à longue durée d'action LANTUS* (glargine). "A partir de l'évaluation des études de populations, le CMUH a conclu que, globalement, les données n'ont pas montré une augmentation du risque de cancer avec l'insuline glargine, notant qu'il n'existe aucun mécanisme connu par lequel l'insuline glargine causerait le cancer et qu'un risque de cancer n'a pas été constaté dans les études de laboratoire".

4. Etude ORIGIN

Dans cet essai clinique randomisé, en ouvert, l'incidence des cancers a été un critère secondaire. La durée médiane de suivi a été de 6,2 ans.

L'incidence des cancers toutes causes (sein, poumon, colon, prostate, mélanome, autres) n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR = 1,00 [0,88 ; 1,13], p = 0,97). L'incidence des décès liés à des cancers toutes causes n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR = 0,94 [0,77 ; 1,15] ; p = 0,52). L'incidence des cancers, localisation par localisation, n'a pas différé entre les deux groupes (insuline glargine versus soins standards : HR entre 0,88 et 1,21 ; p entre 0,27 et 0,95), notamment en ce qui concerne le cancer du sein (insuline glargine versus soins standards : HR = 1,01 [0,60 ; 1,71] ; p = 0,95).

Cet essai ne montre donc pas d'association entre glargine et cancer, cependant certains biais peuvent être soulignés : une utilisation importante de metformine dans les deux bras (environ 27% au départ et 46,5% dans le bras glargine contre 59,7% dans le bras standard à la fin de l'essai), une comparaison post-hoc excluant les sujets sous metformine et faisant perdre le bénéfice de la randomisation.

5. Discussion

Toutes les études réalisées présentent des limites méthodologiques, variables selon les études (notamment durée relativement courte de suivi, non prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque, en particulier l'obésité, le tabagisme, etc.).

Cependant, un signal est donné dans plusieurs études sur un lien possible entre insuline glargine et cancer du sein.

En reprenant les critères de Bradford-Hill, l'association retrouvée entre glargine et cancer du sein (HR entre 1,4 et 2,3 en fonction des études et des populations/sous-populations retenues) n'est pas très forte. Les résultats ne sont pas tous concordants d'une étude à l'autre, l'étude cas-témoins ISICA, prenant en compte les principaux facteurs confondants ne retrouve pas d'association entre glargine et cancer du sein (mais la durée de suivi dans cette étude, comme dans l'essai clinique ORIGIN, est relativement courte), alors que les études sur base de données, dont celle de la CNAMTS en particulier retrouve une association statistiquement significative (mais ces études ne permettent pas de prendre en compte l'ensemble des facteurs confondants).

Le critère portant sur la relation temporelle est retrouvé, ainsi qu'une relation dose-effet, en particulier dans l'étude de la CNAMTS.

La question de la plausibilité biologique semble pouvoir être prise en compte puisque il existerait un mécanisme possible : l'insuline et ses analogues peuvent fonctionner comme des facteurs de croissance et ont donc un potentiel théorique de promotion de la prolifération tumorale.

6. Conclusion

Au total, au vu des données disponibles à ce jour, les critères de Bradford Hill ne sont pleinement remplis pour établir à une relation de causalité entre l'insuline glargine et le risque de cancer du sein. Plusieurs études ont retrouvé une association, avec un effet dose. Cependant, ces études,

réalisées à partir de base de données administratives, ne permettent pas de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Les études n'ayant pas retrouvé d'association statistiquement significative présentent également des limites méthodologiques, en particulier une durée de suivi relativement courte (étude ISICA et essai clinique ORIGIN notamment).

Les publications retrouvent des résultats concordants avec absence de sur-risque pour les cancers toutes localisations et, au contraire, un sur-risque de cancer du sein parmi les utilisatrices de glargine.

Principales publications depuis 2009 : Tous cancers

Etude	Comparateur	RR ou HR ajusté	Variables d'ajustement
USA analyse base sanofi ECT (Home-Lagarenne, 2009)	Insuline humaine, analogue, ou ADO	0,90 [0,60 ; 1,36]	RR non ajusté
USA essai randomisé (Rosenstock et al, 2009)	Insuline NPH	0,90 [0,64 ; 1,26] 0,63 [0,36 ; 1,09] SAE	RR non ajusté
Allemagne (Hemkens et al, 2009)	Insuline humaine (monothérapie)	0,86 [0,79 ; 0,94]	Age, sexe
	Insuline humaine (monothérapie)	1,14 [1,05 ; 1,24]	Age, sexe, <u>dose moyenne</u>
Royaume-Uni (Currie et al, 2009)	Insuline humaine	0,81 [0,59 ; 1,11]	Age, sexe, tabac, antécédent de cancer
Suède (Jonasson et al, 2009)	Autres insulines	1,06 [0,90 ; 1,25]	Age, sexe, IMC, tabac, âge début diabète, maladie cardiovasculaire
Suède (Ljung et al, 2011)	Autres insulines	1,10 [0,90 ; 1,35]	Age, sexe, IMC, tabac, âge début diabète, maladie cardiovasculaire
Pays-Bas - Pharmo (Ruiter et al, 2012)	Insuline humaine	0,75 [0,71;0,80]	âge, sexe, comédications, nb hospi, nb jours tt ADO, nb ADO, dose moyenne
France – EGB (Blin et al, 2012)	Insuline humaine	0,59 [0,28 ; 1,25] chez les nouveaux utilisateurs exclusifs 0,58 [0,34 ; 1,01] chez tous les utilisateurs prédominants	Utilisation insuline, biguanide et sulfamide
Ecosse (Colhoun et al, 2009)	Autres insulines	1,02 [0,77 ; 1,36]	Age, sexe, antécédent de cancer, type de diabète, année calendaire
	Autre insuline (monothérapie)	1,55 [1,01 ; 2,37]	Age, sexe, antécédent de cancer, type de diabète, année calendaire
	Autre insuline (monothérapie)	1,73 [0,98 ; 3,05]	Age, sexe, antécédent de cancer, type de diabète, année, IMC, tabac
Taiwan (Chang et al, 2011)	Insuline humaine	0,86 [0,73 ; 1,02]	Age, sexe, date d'initiation du traitement, dose et durée d'utilisation, complications du diabète, hospitalisation...

Principales publications : Cancer du sein

Etude	Comparateur	HR ajusté	Variables d'ajustement
Royaume-Uni GPRD (Suissa <i>et al</i> , 2011)	Insuline humaine	Ensemble cohorte: 1,0 [0,7 ; 1,4] Sous-groupe déjà traité par insuline avant inclusion: 1,0 [0,7 ; 1,5] sur l'ensemble 2,7 [1,1 ; 6,5] si tt > 5 ans	âge, ovariectomie, autre cancer, THM, tabac, durée diabète, durée tt insuline avant inclusion
Pays-Bas - Pharmo (Ruiter <i>et al</i> , 2011)	Insuline humaine	1,58 [1,22 ; 2,05]	âge, sexe, comédications, nb hospi, nb jours tt ADO, nb ADO, dose moyenne
France – EGB (Blin <i>et al</i> , 2012)	Insuline humaine	0,59 [0,28 ; 1,25] chez les nouveaux utilisateurs exclusifs 0,58 [0,34 ; 1,01] chez tous les utilisateurs prédominants	Utilisation insuline, biguanide et sulfamide
USA - Medicare (Morden <i>et al</i> , 2011)	Insuline humaine	Glargine seule: NS Association : 1,75 [1,10 ; 2,78] [d'après abstract]	Caractéristiques patients, dose, utilisation metformine
Taiwan (Chang <i>et al</i> , 2011)	Insuline humaine	0,53 [0,21 ; 1,31]	Age, sexe, date d'initiation du traitement, dose et durée d'utilisation, complications du diabète, hospitalisation...

Annexe IV : Mise à jour de la population cible – Calculs détaillés

Population	Quantité	Estimation	Référence
Population française	65 298 552	-	INSEE 2011
- dont Diabétiques traités	2 886 196	4,42% de la population française	EGB 2011
DT1 traités	141 424	4,9% des Diabétiques traités	EGB 2011
- dont DT1 traités par insuline	141 424	100% des DT1 traités	LPD Cegedim 2011
DT2 traités	2 741 700	95,0% des Diabétiques traités	EGB 2011
- dont DT2 traités par ADO seuls équilibrés	1 724 202	62,9% des DT2 traités	LPD Cegedim 2011
- dont DT2 traités par ADO seuls non équilibrés	537 700	19,6% des DT2 traités	LPD Cegedim 2011
- dont DT2 traités par insuline	479 798	17,5% des DT2 traités	LPD Cegedim 2011
DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 8%	225 296	41,9% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés	CEMKA 2007
- dont DT2 avec HbA1c ≥ 8% éligibles à l'insuline	157 707	<u>Hypothèse de base</u> : 70% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 8%	HAS 2007
	214 031	<u>Hypothèse max</u> : 95% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 8%	
DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 7% et < 8%	312 404	58,1% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés	CEMKA 2007
- dont DT2 avec HbA1c ≥ 7% et < 8% éligible à l'insuline	31 240	<u>Hypothèse de base</u> : 10% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 7% et < 8%	HAS 2007
	78 101	<u>Hypothèse max</u> : 25% des DT2 traités par ADO seuls non équilibrés avec HbA1c ≥ 7% et < 8%	
TOTAL Diabétiques (DT1+DT2) éligibles à l'insuline	810 170	-	-
- limite inférieure	621 222	-	-
- limite supérieure	913 354	-	-