

## Annexe

### Population cible pouvant bénéficier d'un traitement par Lantus (insuline glargine)

#### Indications d'utilisation du produit

Les indications d'utilisation de ce médicament sont : diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.<sup>1</sup>

#### Place du produit dans la stratégie thérapeutique

Les modalités de traitement médicamenteux du diabète ont sensiblement changé au cours des années récentes. En particulier, un passage à l'insulinothérapie est recommandé pour les diabétiques de type 2 (DT2) dès que le traitement oral n'est plus suffisant à assurer un équilibre glycémique suffisant. L'insulinothérapie est recommandée chez les personnes chez qui l'équilibre glycémique n'est pas atteint ( $HbA1c \geq 8\%$ ) malgré un traitement antidiabétique oral (ADO) maximal. En outre, les nouvelles recommandations de traitement médicamenteux du diabète de type 2 de la HAS souligne qu'un traitement par insuline NPH ou par insuline lente peut être proposé d'emblée aux personnes en échec de bithérapie ( $HbA1c \geq 7\%$ ).<sup>2</sup>

#### Méthodes d'estimation de la population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place dans la stratégie thérapeutique d'une part et des données disponibles d'autre part, la population cible a été décomposée en deux sous-populations :

- (1) les diabétiques déjà traités par insuline (en supposant que les indications de l'insulinothérapie ont été correctement posées) ;
- (2) les DT2 qui ne sont pas sous insuline mais qui pourraient en bénéficier selon les recommandations de la HAS, c'est-à-dire ceux traités par ADO maximal toléré et dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint. Cette population est elle-même décomposée en quatre sous-groupes selon le niveau d' $HbA1c$  ( $\geq 7\%$  à  $< 8\%$  et  $\geq 8\%$ ) et le nombre d'ADO pris (2 et  $\geq 3$ ) (voir tableau 1). Nous avons émis l'hypothèse que la majorité (i.e. 70%) des patients recevant au moins deux ADO et ayant une  $HbA1c \geq 8\%$  pourraient bénéficier d'une insulinothérapie mais que seule une minorité (i.e. 10%) de ceux ayant une  $HbA1c$  comprise dans l'intervalle de  $\geq 7\%$  à  $< 8\%$  en bénéficierait et nous avons fait varier ces proportions dans une analyse de sensibilité (voir plus bas).

Les diabétiques non diagnostiqués ne sont pas pris en compte dans l'estimation de la population cible. De toute manière, ils ne font pas partie des bénéficiaires potentiels d'un traitement par insuline.

L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2007 (ainsi que l'a fait le fabricant). Lorsque des tendances temporelles ont été observées pour certains paramètres (telle la prévalence du diabète), les valeurs de ces paramètres ont été ajustées en prenant en compte ces tendances. Les estimations ont été arrondies au millier près.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier dans un intervalle de valeurs plausibles les paramètres pour lesquelles les données disponibles étaient entachées d'un degré d'incertitude important ainsi que ceux qui étaient susceptibles d'influencer le plus les résultats.

Les données du GERS de vente d'insuline en officine ont été examinées pour confronter les résultats obtenus aux tendances de consommation d'insuline au cours des 4 dernières années.

## Résultats

### ***Population des diabétiques traités***

La prévalence du diabète traité a été estimée dans une étude de la CNAMTS basée sur les données de remboursement de l'Assurance maladie d'un échantillon permanent de plus de 75 000 assurés sociaux à 3,8% en 2005 en France métropolitaine.<sup>3</sup> Comme ailleurs dans le monde, cette prévalence est en rapide augmentation à cause de l'augmentation de l'obésité, de la sédentarité et du vieillissement de la population. Bien que l'incidence du diabète de type 1 soit également en hausse,<sup>4</sup> c'est principalement à une augmentation du diabète de type 2 que l'on assiste.

L'étude de la CNAMTS indique que la prévalence du diabète traité a augmenté de 33% entre 2000 et 2005 et de 9% entre 2003 et 2005.<sup>3</sup> En supposant qu'elle se soit faite au même rythme annuel moyen depuis 2005 qu'entre 2003 et 2005 (i.e. 4,5% par an), la prévalence du diabète traité en France métropolitaine en 2007 serait de 4,1%. Cette estimation est cohérente avec les 4,2% obtenu dans l'étude INSTANT réalisée en population générale fin 2006 et portant sur près de 13 000 sujets.<sup>5</sup> En appliquant une prévalence de 4,1% à la population vivant en France métropolitaine en 2007,<sup>6</sup> le nombre total de diabétiques traités en 2007 peut être estimé à 2 558 000.

Les DT2 représentent 91% des diabétiques traités, les diabétiques de type 1 (DT1) 6% et les diabétiques « autres » (pancréatite, mucoviscidose, MODY, cancer du pancréas) 3%.<sup>7</sup> En appliquant ces proportions à l'ensemble des diabétiques traités en 2007, la population de DT2 traités peut être estimée à 2 328 000 et celle DT1 (et autres) traités à 230 000.

### ***Population des diabétiques déjà traités par insuline***

Deux études indiquent que la place de l'insulinothérapie dans le traitement du diabète est en augmentation. Dans l'étude de la CNAMTS la proportion de diabétiques sous insulinothérapie parmi les diabétiques traités est passée 21,0% en 2000 à 23,9% 2005 et dans l'étude ENTRED, cette proportion est passée de 20,0% en 2001 à 23% en 2007.<sup>3,8</sup> Si on retient le chiffre de 23%, le nombre de diabétiques traités par insuline en 2007 peut-être estimé à 588 000 dont 230 000 DT1 (en supposant que tous les DT1 sont traités par insuline) et 358 000 DT2.

### ***Population des diabétiques de type 2 qui ne sont pas sous insulinothérapie mais qui pourraient en bénéficier***

Cette population correspond à celle des DT2 dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint (d'HbA1c  $\geq 7\%$ ) malgré un traitement par ADO maximal. L'étude ECODIA2, réalisée en 2005 auprès de 4071 DT2 recrutés par un échantillon de médecins généralistes et de médecins spécialistes, montre une amélioration du contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 traités.<sup>9</sup> Ainsi, la proportion de diabétiques ayant un taux d'HbA1c supérieur à 8% est passée de 31,4% en 1999 à 21% en 2005. Cette étude met également en évidence une nette augmentation (par un facteur de 2,3) de la proportion de DT2 traités par insulinothérapie entre 1999 et 2005.

Dans l'étude de la CNAMTS, 13,5% des diabétiques traités étaient sous insuline seule, 10,4% sous insuline plus ADO et 76,1% sous ADO seuls. La population de diabétiques sous ADO seuls en 2007 peut donc être estimée à 1 970 000 personnes. (On suppose que tous ces diabétiques sont de type 2). Parmi les diabétiques sous ADO seuls, 51,5% étaient sous monothérapie, 36,0% étaient sous bithérapie et 12,4% sous trithérapie. A ces proportions correspondent des populations de 709 000 personnes sous bithérapie et de 244 000 sous trithérapie. Les tailles des populations sous diverses modalités de traitement ont été estimées sur base des données de l'étude de la CNAMTS car on a supposé que ces données étaient plus représentatives que celle de l'étude ECODIA2 (voir ci-dessous).

Dans l'étude ECODIA2, 51,5% des diabétiques sous ADO seuls étaient sous monothérapie (chiffre identique à celui trouvé dans l'étude de la CNAMTS), 40,8% sous bithérapie et 7,7% sous tri ou quadrithérapie. Parmi les patients sous bithérapie, 35,9% avaient un taux d'HbA1c compris entre  $\geq 7\%$

et <8% et 23% un taux  $\geq 8\%$  ; parmi ceux sous tri ou quadrithérapie, ces proportions étaient respectivement de 36,5% et de 34,6%.<sup>10</sup>

Si on applique ces proportions aux nombres de patients traités par ADO seuls en bi ou en trithérapie calculés plus haut, on arrive à total de 591 000 DT2 traités par au moins deux ADO ayant un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$ . Cette population peut être divisée dans les quatre sous-groupes suivants :

Nb ADO \ % HbA1c	2 ADO	$\geq 3$ ADO	Total
$\geq 7\%$ à < 8%	254 563	89 242	343 805
$\geq 8\%$	163 090	84 545	247 635
Total	417 653	173 787	591 440

**Tableau 1:** Estimation du nombre de diabétiques traités par au moins 2 ADO ayant une glycémie non contrôlée, par taux d'HbA1c et nombre d'ADO, 2007 ; chiffres non arrondis.

En pratique, il est peu probable que l'ensemble de ces 591 000 patients bénéficient effectivement d'une insulinothérapie car l'indication de la mise sous insuline doit être modulée par divers facteurs et en particulier la clinique et l'âge du patient. En outre, il est vraisemblable qu'une partie de ces patients ne soit pas sous dose maximale tolérée d'ADO.

En supposant que parmi patients dont l'HbA1c est  $\geq 8\%$  malgré au moins deux ADO, 70% puissent effectivement bénéficier d'une insulinothérapie et que parmi ceux dont l'HbA1c se situe dans l'intervalle  $\geq 7\%$  à <8%, 10% en bénéficient, on arrive à une population de 173 000 plus 35 000, soit un total de 208 000 DT2.

### **Population totale des diabétiques qui pourraient bénéficier de l'insulinothérapie**

La population cible de Lantus pour 2007 peut donc être estimée à 796 000 personnes, soit la somme des 588 000 diabétiques (dont 230 000 DT1 et 358 000 DT2) déjà sous insuline et des 208 000 DT2 traités par au moins deux ADO dont le taux d'HbA1c est égale ou supérieur à 7% qui pourraient effectivement bénéficier d'un passage à l'insulinothérapie.

La valeur des paramètres utilisés et les estimations pour chaque étape sont indiquées dans le tableau 2.

### **Analyse de sensibilité**

Le paramètre auquel l'estimation de la population cible de Lantus est la plus sensible est la proportion de diabétiques ayant une HbA1c supérieur ou égal à 7% malgré la prise d'au moins deux ADO qui pourrait bénéficier d'une insulinothérapie. C'est aussi le paramètre pour lequel l'incertitude est la plus grande. Comme mentionné plus haut, il est peu vraisemblable que toutes ces personnes bénéficient effectivement d'une insulinothérapie. En supposant que la majorité de celles ayant une l'HbA1c  $\geq 8\%$  bénéficient d'une insulinothérapie, la proportion de bénéficiaires effectifs a été variée de 70% à 95%, ce qui amène à une population comprise entre 173 000 et 235 000 personnes. De la même façon, dans l'hypothèse où une minorité des personnes ayant une HbA1c comprise dans l'intervalle de  $\geq 7\%$  à <8% bénéficient de l'insuline, la proportion de bénéficiaires effectifs a été variée de 10% à 20% pour ainsi obtenir une population comprise entre 34 000 et 86 000 personnes. La limite supérieure de la population cible de Lantus est dès lors estimée à 910 000 personnes.

### **Conclusion**

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).

## Ventes d'insuline

Comme l'indique le graphique, les ventes en officine d'insuline lente et, en particulier, celle d'insuline glargine ont été multipliées respectivement par 3 et par 2,5 au cours des 4 dernières années. Parallèlement, la consommation d'insuline de durée d'action intermédiaire a sensiblement diminué. Ces données sont cohérentes avec l'augmentation de la taille de la population cible de Lantus.

Quantité estimée	N	%	Réf.
Population France métropolitaine	61 707 672		6
Taux d'augmentation annuelle de la prévalence du diabète	4,5%		3
Diabétiques traités	2 558 039	4,5% de la population	
Diabétiques de type 1 (et autre) traités	230 223	9% des diabétiques traités	7
Diabétiques déjà sous insuline	<b>588 349</b>	23% des diabétiques traités	8
Diabétiques traités par ADO seuls	1 969 690	76% des diabétiques traités	3
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie	953 330	48,4% des diabétiques traités par ADO seuls	3
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 7\%$	591 440	62% des diabétiques traités par ADO seuls en polythérapie	10
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$	247 635	26% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie	10
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$ pouvant bénéficier d'un traitement par insuline	<b>173 345</b>	Hypothèse de base : 70% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$	
	235 254	Hypothèse max : 95% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$	
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c de $\geq 7\%$ à $< 8\%$	343 805	36% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie	
Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c de $\geq 7\%$ à $< 8\%$ pouvant bénéficier d'un traitement par insuline	<b>34 380</b>	Hypothèse de base : 10% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une de $\geq 7\%$ à $< 8\%$	
	85 951	Hypothèse max : 20% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une de $\geq 7\%$ à $< 8\%$	
Diabétiques pouvant bénéficier d'un traitement par insuline	<b>796 074</b>		
Limite inférieure	588 349		
Limite supérieure	909 554		

**Tableau 2.** Paramètres utilisés et populations estimées pour l'année 2007. Les chiffres figurant dans ce tableau n'ont pas été arrondis. La somme des pourcentages peut ne pas totaliser 100% en raison des arrondis des pourcentages.

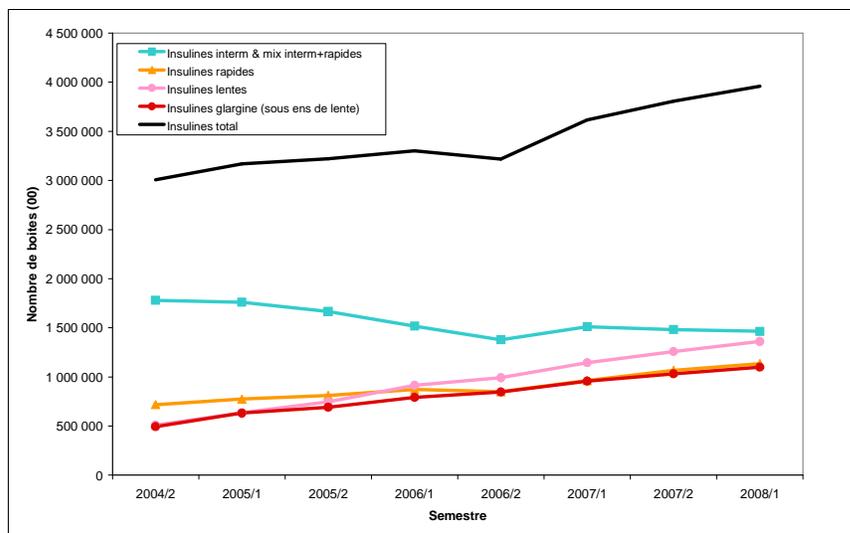


Figure : Tendence des ventes d'insuline en officine en France ; Source : GERS

## Références

- <sup>1</sup> Rapport européen public d'évaluation (EPAR) Lantus. London: EMEA 2008. Disponible sur <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en1.pdf> (consulté le 25/09/2008).
- <sup>2</sup> HAS/Afssaps. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Recommandation de Bonne Pratique. Saint Denis: HAS 2006. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_diabete-2006.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_diabete-2006.pdf) (consulté le 25/09/2008).
- <sup>3</sup> Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanve B, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? Prat Organ Soins 2007; 38(1): 1-12.
- <sup>4</sup> Lévy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant. Saint Maurice: Institut de veille sanitaire 2007. Disponible sur [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/diabete\\_enfant/diabete\\_enfant.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/diabete_enfant/diabete_enfant.pdf) (consulté le 25/09/2008).
- <sup>5</sup> Bringer J, Fontaine P, Detournay B, Nachit-Ouinekh F, Bami G, Eschwege B. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the French general population: the INSTANT study. Diabetes Metab (sous presse).
- <sup>6</sup> INSEE. Évolution générale de la situation démographique, France métropolitaine. Disponible sur [http://www.insee.fr/fr/ffc/pop\\_age3.htm](http://www.insee.fr/fr/ffc/pop_age3.htm) (consulté le 16/09/2008).
- <sup>7</sup> A. Fagot-Campagna, Institut de veille sanitaire, communication personnelle, septembre 2008.
- <sup>8</sup> InVS. Premiers résultats de l'étude Entred 2007-2010. Disponible sur <http://invs.sante.fr/entred/> (consulté le 10/10/2008).
- <sup>9</sup> Varroud-Vial M, Gureci B, Attali C, *et al.* Prise en charge du diabète en France. Des progrès certains. Réseaux diabète 2007;31:4-9.
- <sup>10</sup> B. Detournay, communication personnelle, septembre 2008.