

AVIS DE LA COMMISSION

22 janvier 2003

LANTUS 100 UI/ml, solution injectable en flacon de 10 ml

LANTUS 100 UI/ml, solution injectable en cartouche de 3 ml (boîte de 5)

LANTUS 100 UI/ml OPTISET, solution injectable en stylo pré-rempli jetable de 3 ml (boîte de 5)

Laboratoire AVENTIS Pharma

Insuline glargine

Liste II

Date de l'AMM : 9 juin 2000,
modifiée le 6 février 2001 pour les stylos pré-remplis jetables
modifiée le 28 janvier 2002 pour le flacon de 10 ml
modifiée le 5 décembre 2002

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

SECRETARIAT DE LA COMMISSION : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Insuline glargine

1.2. Originalité

LANTUS est un analogue de l'insuline humaine à effet prolongé

1.3. Indication

Diabète sucré nécessitant un traitement par insuline

1.4. Posologie

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

LANTUS est administré par voie sous-cutanée.

L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère.

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

A	:	Voies digestives et métabolisme
10	:	Médicaments du diabète
A	:	Insulines et analogues
E	:	Insulines et analogues d'action lente
04	:	insuline glargine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les insulines d'action intermédiaire .

★ *cartouches pour stylo injecteur rechargeable*

INSULATARD NPH Penfill, cartouches de 3 ml :

INSUMAN BASAL OPTIPEN, cartouches de 3 ml

ORGASULINE NPH, cartouches de 1,5 et 3 ml

UMULINE PROTAMINE ISOPHANE NPH, cartouches de 3 ml

★ *pour stylo pré-rempli jetable ou seringue pré-remplie*

INSULATARD INNOLET

INSULATARD NPH NOVOLET

INSUMAN BASAL OPTISET

UMULINE NPH PEN

★ *pour flacon multidose*

INSULATARD NPH :

INSUMAN BASAL

ORGASULINE NPH

UMULINE NPH

Ce sont les insulines d'action lente qui existent uniquement en flacon multidose

MONOTARD

ULTRATARD

UMULINE ZINC

UMULINE ZINC COMPOSE

2.2.2 Evaluation concurrentielle

★ cartouches de 1,5 et 3 ml pour stylo injecteur rechargeable

Le premier en nombre de journées de traitement : INSULATARD NPH
PENFILL

Le plus économique en coût de traitement : ORGASULINE NPH – 3 ml

Le dernier inscrit : ORGASULINE NPH – 3 ml (JO : 14 avril 2000)

- ★ pour stylo pré-rempli jetable ou seringue pré-remplie - 3 ml
 - Le premier en nombre de journées de traitement : INSULATARD NPH NOVOLET
 - Les plus économiques en coût de traitement : INSUMAN BASAL OPTISET
UMULINE NPH PEN
 - Le dernier inscrit : INSULATARD INNOLET (JO : 16 juin 2001)
- ★ pour flacon multidose
 - Le premier en nombre de journées de traitement : UMULINE NPH
 - Le plus économique en coût de traitement : ULTRATARD
 - Les derniers inscrits :

UMULINE NPH	)	
INSULATARD NPH	)	
ORGASULINE NPH 100	)	JO du 17 décembre 1999
INSUMAN BASAL 100	)	effet à compter du
MONOTARD	)	30 mars 2000
ULTRATARD	)	
UMULINE ZINC	)	
UMULINE ZINC COMPOSE	)	

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Diabète de type 1

Trois études de non infériorité ont inclus 1 738 diabétiques.
Une étude post AMM de supériorité a inclus 121 diabétiques.

Les 4 premières études sont des études randomisées, en ouvert, comparant l'insuline glargine (1 injection le soir) à l'insuline NPH (insuline humaine isophane) (1 à 2 injections par jour, selon les études, sauf dans l'étude post-AMM où la posologie est de 4 injections par jour). De l'insuline rapide humaine ou de l'insuline lispro en bolus est injectée avant chaque repas.

Critère principal de jugement : Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Critères secondaires : Glycémie à jeun et hypoglycémies.

Une étude observationnelle, non comparative, a inclus 3 534 diabétiques de type I, dont 795 patients antérieurement traités par insuline et 6 608 diabétiques de type II, décrits dans le paragraphe 3.2..

Critère de jugement principal : Taux d'hémoglobine glyquée

Critères secondaires : Poids et hypoglycémies.

	N	Durée du traitement
1 ^{ère} étude	292 (Lantus) 293 (NPH 1 à 2/j)	28 semaines
2 ^{ème} étude	264 (Lantus) 270 (NPH : 1 à 2/j)	28 semaines
3 ^{ème} étude	310 (Lantus) 309 (NPH 1 à 2/j)	16 semaines
Etude post AMM	61 (Lantus) 60 (NPH : 4/j)	52 semaines
Etude observationnelle	3 534	8 semaines

3.1.1 Efficacité

étude	HbA1c initiale (%)		Evolution de l'HbA1c (%)	
	insuline glargine	NPH	insuline glargine	NPH
1 ^{ère} étude	8,0	8,1	+ 0,2	+ 0,1
2 ^{ème} étude	7,8	7,7	- 0,2	- 0,2
3 ^{ème} étude	7,6	7,7	- 0,1	- 0,1
Etude post AMM	7,1	7,1	- 0,5	- 0,1
Etude observationnelle	8,2	Sans objet	- 0,8	Sans objet

Dans les 3 premières études, l'insuline glargine n'est pas inférieure à l'insuline NPH pour l'hémoglobine glyquée à 16 ou 28 semaines.

Dans l'étude post-AMM, l'insuline glargine abaisse l'HbA1c de façon plus importante que l'insuline NPH (4/j) après 52 semaines de traitement.

3.1.2 hypoglycémies

La fréquence des hypoglycémies asymptomatiques (<0,5 g/l ou 2,8 mmol/l) est identique chez les diabétiques traités par insuline glargine et chez ceux traités par insuline NPH, quelque soit le nombre d'injections, dans les 4 études comparatives.

% de patients ayant présenté	Hypoglycémies sévères		Hypoglycémies nocturnes Glycémie < 0,36 g/l = 2 mmol/l	
	Insuline glargine	NPH	Insuline glargine	NPH
1 ^{ère} et 2 ^{ème} études	16/219 (7%)*	27/197 (14%)	24/219 (11%)*	42/197 (21%)
3 ^{ème} étude	5/73 (7%)	6/67 (9%)	5/73 (7%)	6/67 (9%)
			Glycémie < 0,72 g/l = 4 mmol/l	
Etude post AMM	0/61	0/60	1,2 ± 0,2 épisodes/patient/mois*	3,2 ± 0,3 épisodes/patient/mois

*différence significative versus NPH

Les hypoglycémies sévères sont moins fréquentes chez les patients traités par insuline glargine que chez ceux traités par insuline NPH, d'après les résultats des deux premières études poolées, et surviennent de façon comparable dans les deux autres études.

Les hypoglycémies nocturnes sont moins nombreuses chez les patients traités par insuline glargine que chez ceux traités par insuline NPH.

3.2. Diabète de type 2

Deux études de phase III et deux études post AMM, en ouvert, comparent l'insuline glargine à l'insuline NPH chez des diabétiques de type 2.

	N	Traitements associés	Durée du traitement
1 ^{ère} étude	289 (Lantus) 281 (NPH : 1/j)	Antidiabétiques oraux, comme avant inclusion	52 semaines
2 ^{ème} étude	259 (Lantus) 259 (NPH : 1 à 2/j)	Possibilité d'injection d'insuline rapide avant les repas	28 semaines
1 ^{ère} étude post AMM	237 (Lantus le matin) 228 (Lantus le soir) 232 (NPH le soir)	Glimepiride 3 mg/j le matin	24 semaines
2 ^{ème} étude post AMM	367 (Lantus) 389 (NPH : 1/j)	Antidiabétiques oraux, comme avant inclusion	24 semaines
Etude observationnelle	6608		8 semaines

Pour les 3 premières études :

Critère principal : Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Critères secondaires : Glycémie à jeun
Hypoglycémies

Pour la seconde étude post AMM :

Critère principal : - pourcentage de patients atteignant en fin d'étude une $HbA1c \leq 7\%$, sans hypoglycémie symptomatique nocturne confirmée (glycémie $\leq 0,72$ g/l ou 4 mmol/l) et/ou critère de sévérité

Critères secondaires :

- pourcentage de patients atteignant en fin d'étude une $HbA1c \leq 7\%$, sans hypoglycémie symptomatique nocturne confirmée (glycémie $\leq 0,56$ g/l ou 3,1 mmol/l) et/ou critère de sévérité
- pourcentage de patients atteignant en fin d'étude une $HbA1c \leq 7\%$.
- hypoglycémies symptomatiques, hypoglycémies symptomatiques nocturnes, hypoglycémies symptomatiques nocturnes chez les patients une $HbA1c \leq 7\%$, hypoglycémies sévères.

3.2.1 Efficacité

- Dans les 2 premières études, l'évolution de l'HbA1c est comparable dans les deux groupes de traitement.

étude	Evolution de l'HbA1c (%)	
	insuline glargine	NPH
1 ^{ère} étude	- 0,46	- 0,38
2 ^{ème} étude	- 0,41	- 0,59
1 ^{ère} étude post AMM*	Injection le soir	- 0,87
	Injection le matin	-

- De plus, dans la première étude post AMM, le pourcentage de patients ayant une HbA1c $\leq 7,5\%$ est de 33,6% (75/227) dans le groupe glargine au coucher, de 43,4% (102/236) dans le groupe glargine le matin et de 32,5% (74/232) dans le groupe NPH ($p = 0.022$).

Tenant compte des résultats de cette étude, le R.C.P. a été modifié, indiquant que LANTUS peut être prescrit à n'importe quel moment de la journée.

- Dans la deuxième étude post-AMM :

Le pourcentage de patients ayant une HbA1c $\leq 7\%$ sans hypoglycémie symptomatique nocturne confirmée (glycémie $\leq 0,72$ g/l = 4 mmol/l) est plus élevé dans le groupe insuline glargine que dans le groupe insuline NPH (33,2% vs 26,7%).

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant les critères secondaires basés sur l'HbA1c.

- Dans l'étude observationnelle, l'hémoglobine glyquée diminue de 1,2 %.

3.2.2 hypoglycémies

% de patients ayant présenté	Hypoglycémies sévères		Hypoglycémies nocturnes	
	Insuline glargine	NPH	Insuline glargine	NPH
1 ^{ère} étude				
après 20 semaines :	1,0%	0,7%	10,1%	16,5%
entre 6 et 12 mois de traitement :			5,7%*	11,3%
2 ^{ème} étude	0,4%	2,3%	26,5%*	35,5%
1 ^{ème} étude post AMM	Injection le soir : 1,8%* Injection le matin : 4,6%	6,4%	Injection le soir : 22,9%* Injection le matin : 16,5%*	38,2%
2 ^{ème} étude post AMM	2,5%	2,3%	46,6%*	54,5%

*différence significative versus NPH

La fréquence de survenue des hypoglycémies sévères est comparable dans les groupes de traitement, sauf dans la première étude post-AMM.

Le nombre de patients ayant au moins une hypoglycémie nocturne est moindre dans les groupes traités par insuline glargine que dans le groupe traité par NPH.

3.3. Conclusion

Les experts confirment le fait qu'il n'y aurait pas eu d'intérêt à mener une étude clinique comparant l'insuline glargine à une insuline de longue durée d'action.

Efficacité

Que ce soit chez les diabétiques de type 1 ou de type 2, l'insuline glargine est comparable à l'insuline NPH pour le contrôle glycémique (HbA1c).

Tolérance

La fréquence de survenue des hypoglycémies est comparable chez les diabétiques traités par insuline glargine et NPH.

Le nombre de patients présentant au moins un épisode d'hypoglycémie nocturne est moindre dans le groupe traité par insuline glargine par rapport à NPH. Ceci est observé pour une même diminution de l'hémoglobine glyquée.

A noter que l'effet prolongé de l'insuline glargine en sous-cutané peut retarder la récupération d'une hypoglycémie (cf. RCP.)

L'insuline glargine provoque des douleurs au site d'injection, plus fréquemment que l'insuline NPH. Cette douleur est généralement bien supportée.

La formation d'anticorps et les réactions immunologiques sont rares et ne modifient pas l'équilibre glycémique.

Il n'y a, à priori, pas d'augmentation de la fréquence de survenue des effets indésirables ophtalmologiques sous insuline glargine par rapport à l'insuline NPH. Une étude est en cours aux USA et au Canada pour mieux cerner les risques d'aggravation de rétinopathie diabétique (résultats disponibles en 2 007).

LANTUS est commercialisé en Allemagne (2 000) et aux USA (2 001) : les données recueillies confirment le profil de tolérance défini lors des études cliniques.

Commodité d'emploi

Les experts notent la commodité d'emploi de l'insuline glargine qui ne nécessite qu'une injection quotidienne et pas de remise en suspension.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

4.1.1 Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui engage le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite des complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.1.2 Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui engage le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite des complications.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le diabète de type 1

L'insuline glargine est un médicament de première intention.

Un changement d'insuline doit être soigneusement pesé avant d'être envisagé chez un patient équilibré.

Dans le diabète de type 2

En cas d'échec d'une bithérapie orale à doses maximales associée à des mesures hygiéno-diététiques, la mise sous insuline est recommandée lorsque l'HbA1C est supérieure à 8%. Lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6% et 8%, la mise sous insuline est laissée à l'appréciation du rapport bénéfices/inconvénients par le clinicien.

La prescription d'une insuline intermédiaire (NPH) au coucher peut constituer la première étape de la mise à l'insuline du diabétique de type II.

*Références médicales opposables relatives à la prescription des antidiabétiques oraux :
Conventions Médicales de 1998 (arrêté du 13 novembre 1998, J.O. du 14 novembre 1998).*

Recommandations de bonne pratique de l'afssaps (février 1999)

C'est dans ce cadre que l'insuline glargine peut se substituer à une insuline intermédiaire chez le patient diabétique de type 2.

Cette insuline devrait permettre une meilleure prise en charge des diabétiques de type 2. Il est cependant à noter que tous les diabétiques de type 2, non équilibrés, ne tireront pas un bénéfice de la mise sous insuline glargine

4.4. Population cible

Il s'agit des diabétiques justiciables d'un traitement par insuline basale (insuline à durée d'action prolongée). Cette population peut se décomposer en 3 sous-populations :

4.4.1 diabétiques insulino-traités :

Cette population est estimée à partir des données de la CNAMTS (2000) en extrapolant à 2003 afin de tenir compte de l'augmentation de la prévalence du diabète, liée au vieillissement de la population. Les taux de croissance annuelle retenus comme hypothèses d'extrapolation (cf étude non publiée réalisée par Detournay, Eschwege et Fagnani), sont les suivants :

- + 1,4 % pour le diabète de type 2,
- + 0,3 % pour le diabète de type 1.

En conséquence, après extrapolation, la population de diabétiques serait de l'ordre de 1.859.000 diabétiques dont :

- 1 690 000 diabétiques de type 2 traités parmi lesquels 1 515 000 traités par antidiabétiques oraux seuls et 175 000 insulino-traités.
- 169 000 diabétiques de type 1.

Sur la base de ces données, la population de diabétiques insulino-traités est estimée en 2003 à **344 000 patients insulino traités** dont 169 000 diabétiques de type 1, dont 175 000 de type 2.

4.4.2 Les diabétiques de type 2, traités uniquement par antidiabétiques oraux à dose maximale et non équilibrés (HbA1c >8%) :

Cette population est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- 1 690 000 diabétiques de type 2 traités (Cf. supra, données de la CNAMTS),
- 3,07% de diabétiques de type 2 sont traités par deux antidiabétiques oraux et plus, à dose maximale et ont une HbA1c > 8% (étude DIASTEP menée par Aventis et non publiée).

Sur ces bases, **52 000 diabétiques** de type 2 seraient susceptibles d'être traités par insuline, selon les recommandations de l'ANAES.

Il est à noter qu'en France, le pourcentage de diabétiques de type 2 traités par insuline est inférieur au taux observé dans les autres pays d'Europe.

4.4.3 Les cas incidents de diabète de type 1 :

L'incidence du diabète de type 1 serait de l'ordre de 9 à 12 cas pour 100 000 habitants par an soit **5 000 à 7 000** nouveaux diabétiques chaque année.

CONCLUSION :

La population dans laquelle Lantus rend un service médical important serait de l'ordre de : **350 000 à 400 000** diabétiques.

Parmi ceux ci, il faudrait exclure les diabétiques traités par pompe à insuline, soit 3 000 à 3 500 malades.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement : Le conditionnement est adapté à la posologie

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %