

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LANTUS (insuline glargine), antidiabétique injectable

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du diabète sucré

L'essentiel

- ▶ LANTUS est une insuline d'action lente, qui a désormais l'AMM à partir de l'âge de 2 ans dans le diabète sucré nécessitant un traitement par insuline.
- ▶ Le niveau de preuve des données d'efficacité dans la population âgée de 2 à 5 ans est faible.
- ▶ L'existence d'un lien causal entre LANTUS et la survenue de certains cancers n'est pas établie, sachant que ces études ont eu une durée de suivi relativement courte.
- ▶ LANTUS ne se différencie pas des autres insulines dans le diabète de type 1 et 2. Le contrôle glycémique obtenu avec LANTUS est comparable à celui observé avec l'insuline NPH ou l'insuline détémir (LEVEMIR).
- ▶ Il n'y a pas 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.

Stratégie thérapeutique

- Dans le diabète de type 1, le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille. Les analogues lents de l'insuline (insuline glargine et insuline détémir), peuvent être utilisés chez l'enfant diabétique de type 1 comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide). L'acceptabilité du traitement (notamment le nombre d'injections quotidiennes nécessaires) est un élément important à prendre en compte, notamment chez l'enfant en bas âge.
- Dans le 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). On débute de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher. 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 insulinique intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide).

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans le diabète de type 1, chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans, LANTUS est un traitement de 2ème intention, son intérêt thérapeutique étant mal établi. Chez les autres patients atteints d'un diabète de type 1, c'est un médicament de 1^{ère} intention.

Dans le diabète de type 2, comme l'insuline détémir, LANTUS est un traitement de deuxième intention et représente une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.

Données cliniques

- Dans le diabète de type 1, des données 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 et par rapport à l'insuline détémir après 52 semaines de traitement chez l'adulte.
Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans, les données sont limitées à une seule étude de tolérance, contrôlée, randomisée, ouverte, de non-infériorité. La non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH n'a pas été établie en termes de réduction des hypoglycémies (critère principal). Néanmoins, le taux d'hypoglycémies sévères et nocturnes, la variation du taux d'HbA1c après 24 semaines de traitement et le pourcentage de patient avec un taux d'HbA1c < 7,5 % après 24 semaines de traitement ont été similaires entre les deux groupes.
- L'étude ORIGIN a comparé l'effet de l'insuline glargine à celui d'un traitement standard sans insuline sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire associés à un diabète de type 2 ou à un pré-diabète. Les deux co-critères de jugement principaux ont été l'incidence de la survenue d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et décès) et l'incidence de la survenue de ces mêmes événements cardiovasculaires associés à une procédure de revascularisation ou à une hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes totalisant 12 537 patients et avec une durée médiane de suivi de 6,2 ans.
L'efficacité sur le contrôle glycémique de l'insuline glargine n'apparaît pas différente par rapport aux autres insulines. Il n'est pas démontré que le risque d'hypoglycémie symptomatique, sévère ou non soit réduit par l'insuline glargine en comparaison à l'insuline NPH ; plusieurs études suggèrent une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne, mais la taille de cet effet est difficilement estimable et apparaît au mieux modeste. Aucun impact sur la qualité de vie n'a été démontré. Les données disponibles ne permettent pas de différencier les analogues lents de l'insuline (glargine et détémir).
- Aucun lien causal entre la survenue de cancer (du sein notamment) et les analogues lents de l'insuline (insuline glargine notamment) n'a été mis en évidence. Des données à plus long terme sont nécessaires pour lever définitivement ce doute.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LANTUS est important dans le diabète de type 1 et de type 2
- LANTUS 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base des avis de la Commission de la transparence du 18 décembre 2013 (CT-13451) et du 7 mai 2014 (CT-12976) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »