



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 janvier 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 8 juillet 2003 (JO du 26 juillet 2003)

**LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon**

**- 1 flacon en verre de 10 ml – CIP 359 464.9**

**LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en cartouche**

**- 5 cartouches en verre (pour stylo Optipen Pro) de 3 ml - CIP : 354 632-0**

**- 5 cartouches en verre de 3 ml pour OptiClick (stylo réutilisable) - CIP 365 149-4 (renouvellement conjoint)**

**LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en stylos pré-remplis**

**- 5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable Optiset - CIP 356 519-7**

**- 5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable SoloStar - CIP 377 229-8 (renouvellement conjoint)**

**Laboratoires SANOFI AVENTIS France**

Insuline glargine

Liste II

Code ATC : A10AE04

Date des AMM (européenne centralisée) : 9 juin 2000 (flacon et cartouche) et 6 février 2008 (stylos pré-remplis).

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Insuline glargine\*

### 1.2. Indications

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

### 1.3. Posologie

« LANTUS doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. La posologie et le moment d'administration doivent être ajustés individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, LANTUS peut également être associé à des antidiabétiques oraux (ADO).

Mode d'administration : par voie sous-cutanée.

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.

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 ».

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

### Avis d'inscription du 22 janvier 2003

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

- Service médical rendu

|                   | Rapport E/EI | Place dans la ST                         | SMR       |
|-------------------|--------------|--|-----------|
| Diabète de type 1 | important    | Médicament de 1 <sup>ère</sup> intention | important |
| Diabète de type 2 | important    | Médicament de 2 <sup>ème</sup> intention | important |

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

### Avis du 23 juillet 2003

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

- Service médical rendu : important.

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

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

### Avis d'inscription du 8 décembre 2004

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

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

### Avis d'inscription du 15 novembre 2006

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

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

## **3. MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **3.1. Classement ATC (2008)**

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

### **3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

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

### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

#### 1) Insulines et analogues

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

#### 2) Autres médicaments pouvant être prescrits dans le diabète de type 2 :

- **Biguanides :** metformine (GLUCOPHAGE et génériques), metformine + glibenclamide (GLUCOVANCE) ; metformine + rosiglitazone (AVANDAMET) ; metformine + pioglitazone (COMPETACT)
  - **Sulfamides hypoglycémisants** (AMAREL ; DAONIL, HEMI DAONIL, EUGLUCAN ; GLIBENESE, GLIPIZIDE, MINIDIAB, OZIDIA ; GLUCIDORAL ; GLUTRIL)
  - **Glinides (Insulinosécréteurs non sulfamidés) :** répaglinide (NOVONORM)
  - **Inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales :** acarbose (GLUCOR) ; miglitol (DIASTABOL)
  - **Glitazones/Thiazolidinediones :** pioglitazone (ACTOS) ; rosiglitazone (AVANDIA)
  - **Incrétino mimétique injectable :** exénatide (BYETTA sol inj)
  - **Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) :** sitagliptine (JANUVIA 100 mg).
- Note. vildagliptine (GALVUS 50 mg) : en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

## 4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

#### A1- Dans le diabète de type 1 de l'adulte

##### a- Comparaison à l'insuline détémir (LEVEMIR)

Rappel :

- L'insuline glargine (LANTUS) est commercialisée en France depuis 2003, l'insuline détémir (LEVEMIR) depuis 2005. Il s'agit de deux analogues de l'insuline d'action prolongée administrés comme insuline basale dans un schéma d'insulinothérapie dit « basal-bolus » : à raison d'une injection SC pour LANTUS et de deux injections SC en général pour LEVEMIR.

- dans son avis du 30 mars 2005, la Commission a estimé que « *LEVEMIR, comme LANTUS, entraîne moins d'hypoglycémies nocturnes que la NPH* », que « *LANTUS peut le plus souvent être administrée en 1 seule injection par jour* » et que « *La variation moyenne de poids a été plus faible, dans les études cliniques, chez les patients sous LEVEMIR que chez les patients sous NPH* ». La Commission avait considéré que LEVEMIR partageait l'Amélioration du Service Médical Rendu de LANTUS de niveau III versus NPH.

Dans une étude (Pieber et al. <sup>1</sup>) l'efficacité de l'insuline détémir x2/j a été comparée à l'insuline glargine x 1/j, en tant qu'insulines basales associées à l'insuline aspart pour les bolus. Dans cette étude multicentrique, randomisée, avec un suivi en ouvert de 26 semaines 320 patients diabétiques de type 1 traités antérieurement par insuline NPH ont été recrutés. Le critère de jugement principal a été taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les critères de jugement secondaire, l'incidence des hypoglycémies et la dose totale d'insuline

Résultats :

| Etude / Protocole   | Critères  | glargine+aspart×3      | detemir×2<br>aspart×3 | + | Significativité                     |
|---|---|------------------------|-----------------------|---|-------------------------------------|
| Pieber (Europe)<br><br>Multicentrique,<br>randomisée<br>comparative en ouvert,<br>26 semaines<br><br>320 patients<br>Age moyen = 40 ans<br>IMC =25,5 kg/m <sup>2</sup><br>Durée diabète = 16<br>ans | HbA1c initiale  | 8,8%                   | 8,9 %                 |   | NS                                  |
|   | HbA1c finale<br>(26 semaines)   | 8,19%                  | 8,16%                 |   | NS<br>(Δ=0,03<br>[-0,25 ;<br>0,19]) |
|   | Doses d'insuline<br>- basale<br>- totale                              | 0,35 U/kg<br>0,74 U/kg | 0,47U/kg<br>0,83 U/kg |   |                                     |
|   | Diminution du<br>risque<br>d'hypoglycémies<br>sévères et<br>nocturnes | 32%                    | 72%                   |   | p < 0,05                            |

Après 26 semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence entre détémir et glargine pour le contrôle glycémique (HbA1c) : 0,030 [-0,25 ; 0,19].

b- Comparaison aux insulines NPH utilisées comme insuline basale :

- Dans une étude randomisée (Fulcher et al. <sup>2</sup>) ont été comparées l'efficacité sur le contrôle glycémique et l'incidence des hypoglycémies chez 125 diabétiques de type 1 en bolus préprandiaux d'une insuline lispro en combinaison, soit à une insuline NPH (n = 63), soit à une insuline glargine (n = 62), administrées en simple aveugle. La différence des taux d'HbA1c après 30 semaines de traitement a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole  | Critères                   | Lispro+glargine   | Lispro+NPH        | Différence                    |
|--|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| Fulcher (Australie)<br>Multicentrique, 30 semaines<br>125 patients<br>Durée diabète = 17,5 ans | HbA1c initiale             | 9,2%              | 9,7%              |                               |
|  | HbA1c finale (30 semaines) | 8,3%              | 9,1%              | p < 0,01<br>( $\Delta=0,53$ ) |
|  | Hypoglycémies nocturnes    | 81% (28 épisodes) | 86% (41 épisodes) | NS (RR = 0,99 [-0,25 ; 0,19]) |

Commentaires :

- Du fait la différence initiale de l'HbA1c, de la taille de l'effectif et de la durée de l'étude (26 semaines), la différence observée sur la valeur finale d'HbA1c a une pertinence clinique relative.

- Le risque d'avoir une hypoglycémie symptomatique n'a pas été différent entre les deux bras. Le risque d'avoir une hypoglycémie nocturne (toute sévérité) n'a pas différé non plus entre les deux bras (RR = 0,95 avec IC<sub>95%</sub> de 0,84 à 1,07). Le risque d'hypoglycémies nocturnes légères a été plus élevé dans le bras glargine, mais celui d'hypoglycémies modérées (p=0,04) ou sévères (p= 0,02) plus faible dans le bras glargine que dans le bras NPH.

- Cette étude ne démontre pas clairement un meilleur contrôle glycémique ou une réduction du risque hypoglycémique avec l'insuline glargine en comparaison à une insuline NPH dans un schéma basal-bolus chez ces patients.

- Les résultats des trois études suivantes ne sont pas commentés pour les raisons suivantes :

- L'étude McEwan et al. <sup>3</sup> est une étude rétrospective ; ses résultats sont présentés sous forme d'un abstract.

- Deux études (Ashwell et al. <sup>4</sup>, Chaterjee et al. <sup>5</sup>) sont des essais randomisés croisés. Compte tenu de leur durée limitée de suivi (deux périodes de traitement de 16 semaines) et surtout de la taille réduite de leurs effectifs (moins de 60 patients pour chacune), ces deux études apportent peu d'information supplémentaire dans la comparaison de l'efficacité de l'insuline glargine aux insulines NPH.

c- Comparaison à une insulinothérapie par pompe SC :

- Dans une étude randomisée (Hirsch et al. <sup>6</sup>), l'efficacité d'une insulinothérapie avec glargine+aspart a été comparée selon un essai croisé, à celle d'une insulinothérapie par pompe sous cutanée avec aspart chez 100 diabétiques de type 1. Chaque période de traitement a duré 5 semaines. Les résultats de cette étude ne sont pas commentés dans la mesure où le critère principal de jugement a été la différence entre les deux bras de la fructosaminémie et non de l'HbA1c.

- Les résultats de l'étude comparative mais non randomisée (Lepore et al. <sup>7</sup>) et ceux de l'étude rétrospective (Fahlen et al. <sup>8</sup>) ne sont pas pris en compte. Les résultats de l'étude monocentrique (Thomas et al. <sup>9</sup>) qui n'a inclus que 21 patients (et dont les résultats n'ont pas été publiés) ne sont pas commentés.

d- Données ayant comparé différents horaires d'administration de l'insuline glargine :

Le laboratoire a présenté les résultats de trois études cliniques randomisées.

Commentaires :

- Dans une étude (Grimaldi et al. <sup>10</sup>), l'efficacité de l'administration de l'insuline glargine en 1 injection/jour au dîner a été comparée à celle d'une injection par jour au coucher chez des diabétiques de type 1 traités par basal-bolus (avec des bolus soit un analogue rapide, soit une insuline humaine rapide). L'objectif de cette étude était de démontrer l'équivalence entre ces deux moments d'administration de l'insuline glargine : le critère de jugement a été l'HbA1c à 26 semaines, avec une marge d'équivalence fixée à +/- 0,3% pour un IC à 90% (analyses *per protocole* et en intention de traiter) ; 1 178 patients ont été inclus et traités (589 dans le bras « au dîner » et 589 dans le bras « au coucher »). Cette étude faite en France a montré l'équivalence d'efficacité de l'insuline glargine administrée au dîner ou au coucher.

- Dans une étude (Hamann et al <sup>11</sup>) réalisée chez 378 patients diabétiques de type 1 traités depuis 24 semaines selon un schéma basal-bolus (bolus avec insuline lispro), il a été observé un contrôle glycémique équivalent (HbA1c en fin d'étude) selon que l'administration de l'insuline glargine ait été faite avant le petit-déjeuner, le dîner ou au coucher.

- Une étude (Ashwell et al. <sup>12</sup>) n'a pas été retenue du fait de la taille de son effectif (23 patients).

**A2- Dans le diabète de type 1 de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adolescent**

Le laboratoire a présenté les résultats de deux études cliniques randomisées, dont les résultats ont été retenus malgré la petite taille de leurs effectifs en raison du manque de données et d'études de méthodologie satisfaisante en pédiatrie :

- Dans l'étude (Murphy et al<sup>13</sup>), l'efficacité sur le contrôle glycémique et l'incidence des hypoglycémies nocturnes d'une insulinothérapie NPH + insuline humaine rapide (IHR) a été comparée à celles d'une insulinothérapie insuline glargine + lispro durant deux périodes successives de 16 semaines chacune (essai croisé). L'incidence des hypoglycémies nocturnes sur les profils glycémiques à 32 semaines a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole  | Critères                            | Glargine +lispro | NPH + IHR   | Significativité |
|--|-------------------------------------|------------------|-------------|-----------------|
| Murphy (UK)  | HbA1c initiale                      | 9,3%             | 9,3%        |                 |
|  | HbA1c finale (16 semaines)          | 8,7%             | 9,1%        | NS              |
| Cross-over<br>28 patients<br>Age moyen =14,8 ans<br>Durée du diabète = 7,3 ans | Doses totales d'insuline            | 1,16 U/Kg        | 1,26 U/Kg   | p < 0,005       |
|  | Hypoglycémies nocturnes (incidence) | 32% (8/25)       | 56% (14/25) | p < 0,05        |

Commentaires : l'interprétation de ces résultats doit être prudente compte tenu de la taille limitée de l'effectif par bras (12 ou 13 patients).

- Dans une étude (Doyle et al. <sup>14</sup>), l'efficacité d'une insulinothérapie par glargine + aspart a été comparée à celle d'une insulinothérapie par pompe sous-cutanée chez 32 enfants âgés de 8 à 21 ans ayant un diabète de type 1. L'HbA1c à 16 semaines a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole   | Critères                   | MDI*/glargine | Pompe sous cutanée | Significativité |
|---|----------------------------|---------------|--------------------|-----------------|
| Doyle (USA)<br><br>16 semaines<br>32 patients<br>Age moyen= 13 ans<br>Durée du diabète= 6 ans | HbA1c initiale             | 8,2 ± 1,1%    | 8,1 ± 1,2%         |                 |
|   | HbA1c finale (16 semaines) | 8,1 ± 1,2%    | 7,2 ± 1,0%         | p < 0,02        |
|   | Doses totales d'insuline   | 1,2 UI/Kg/j   | 0,9 UI/Kg/j        | p < 0,01        |

\*MDI = Multi injections

Commentaire : à l'issue de l'étude, 14/16 patients sont restés sous pompe et 12/16 du groupe glargine sont passés sous pompe.

Notes : le laboratoire a présenté les résultats de 5 études non comparatives (et pour certaines rétrospectives) : leurs résultats ne sont pas commentés du fait de cette méthodologie.

## **B- Dans le diabète de type 2 de l'adulte**

La présentation des études tient compte de la stratégie d'utilisation des insulines chez les patients ayant un diabète de type 2 :

### **B1- Patients en échec des antidiabétiques oraux (ADO) : adjonction d'une insuline basale**

a- Comparaison à l'insuline NPH

Le laboratoire a présenté les résultats de deux études comparatives randomisées (étude LANMET, Yki-Jarvinen et al. <sup>15</sup> ; étude Eliaschewitz et al. <sup>16</sup>). Ces deux études ont été prises en compte dans une méta-analyse Cochrane dont seuls les résultats sont commentés :

- Une méta-analyse Cochrane (Horvath et al<sup>17</sup>, 2008) avait pour objectif de comparer les effets à long terme des analogues lents (à longue durée d'action) de l'insuline, les insulines glargine et détémir, à ceux de l'insuline NPH chez des diabétiques de type 2. Les études incluses devaient être comparatives, randomisées et d'une durée d'au moins 24 semaines (6 mois). Au total, 8 études ont été retenues dont 6 études qui ont comparé les insulines glargine (1 715 patients) et NPH (1 463). La durée de ces études a varié de 24 à 52 semaines. Résultats d'efficacité : Le contrôle glycémique mesuré par l'HbA1c comme critère de jugement n'a pas différé entre les différentes insulines. Aucun bénéfice en termes de

mortalité, de morbidité ou sur la qualité de vie des deux analogues lents de l'insuline n'a été observé en comparaison à l'insuline NPH.

b- Comparaison à l'insuline détémir (LEVEMIR) :

Une étude de non-infériorité et la méta-analyse Cochrane ont été retenues :

- Une étude (Rosenstock et al. <sup>18</sup>) non incluse dans la méta-analyse a établi la non infériorité pour le contrôle glycémique entre un traitement par insuline détémir et par insuline glargine prescrit en association à un traitement hypoglycémiant oral chez 582 diabétiques de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline. Pour juger de la non-infériorité, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'HbA1c entre les deux bras après 52 semaines de traitement devait être inférieure à 0,4%-Unités.

Résultats :

| Etude / Protocole           | Critères  | glargine  | détémir   | Significativité                      |
|-----------------------------|---|-----------|-----------|--------------------------------------|
| Rosenstock                  | HbA1c initiale  | 8,66%     | 8,60%     |                                      |
| 52 semaines<br>582 patients | HbA1c finale (16 semaines)  | 7,1%      | 7,2%      | NS ( $\Delta=0,05\%$ [-0,11 ; 0,21]) |
|                             | Part de patient ayant atteint l'objectif d'HbA1c $\leq 7\%$ sans hypoglycémie | 35%       | 33%       |                                      |
|                             | Doses moyennes d'insuline   | 0,44 U/Kg | 0,78 U/Kg | p < 0,05                             |

Commentaires : Le risque hypoglycémique (y compris nocturne) n'a pas différé entre les deux bras. La dose moyenne en insuline détémir a été plus élevée (0,78 U/kg : 0,52 U/kg si 1 inj/jour et 1,00 U/kg pour 2 inj/jour) que celle d'insuline glargine (0,44 UI/kg).

L'insuline détémir (LEVEMIR) a été prescrite à raison de 1 (45%) ou 2 injections/j (55 % des patients), sans différence en termes d'HbA1c finale.

A noter qu'il y a eu davantage de patients qui ont terminé l'étude dans le bras insuline glargine (87%) que dans le bras insuline détémir (79%).

- Dans la méta-analyse Cochrane (Horvath et al, 2008) décrite ci-dessus (a-) et qui a évalué les effets cliniques au long cours des analogues lents de l'insuline, aucune différence n'a été mise en évidence entre d'une part l'insuline glargine et l'insuline NPH (1 715 patients, 6 études) et d'autre part l'insuline détémir et l'insuline NPH (578 patients, 2 études).

c- Comparaison aux insulines pré-mélangées

Le laboratoire a présenté les résultats de 3 études cliniques randomisées :

- Dans l'étude LAPTOP (Janka et al.<sup>19</sup>), 371 patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par une bithérapie par sulfamide et metformine ont reçu soit 1 injection le matin d'insuline glargine associée au glimépiride 3 ou 4mg + metformine  $\geq 850$  mg, soit un mélange d'insulines humaines (I30/ 70= prémix de 30% d'insuline rapide, 70% NPH) avant le petit déjeuner et avant le dîner (et sans antidiabétique oral). La différence d'HbA1c entre les deux bras après 24 semaines a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole  | Critères                   | Glargine +glimepiride + metformine (G) | Insuline premix NPH/IHR (I30/70) | Significativité                          |
|--|----------------------------|--|----------------------------------|--|
| Janka<br>LAPTOP<br>(Europe)<br><br>24 semaines<br>371 patients<br>Age moyen = 60 ans<br>Durée du diabète = 10 ans<br>IMC =29,5 kg/m <sup>2</sup> | HbA1c initiale             | 8,85%                                  | 8,83%                            | NS                                       |
|  | HbA1c finale (24 semaines) | 7,15%<br>Δ=1,64 %                      | 7,49%<br>Δ=1,31 %                | P = 0,0003<br>(Δ=-0,34% [-0,52 ; -0,16]) |
|  | Doses moyennes d'insuline  | 28 UI/j                                | 64 ± 6 UI/j                      | (NC)                                     |
|  | Prise de poids             | 1,4 kg                                 | 2,1kg                            | (NC)                                     |
|  | Hypoglycémies (incidence)  | 61,6%                                  | 67,2%                            | NS                                       |

Note. Une analyse planifiée dans un sous-groupe de 130 patients âgés de plus de 65 ans (étude Janka<sup>20</sup>). Après 24 semaines, l'HbA1c a diminué de 8,8 à 7,0% dans le bras glargine + ADOs (n = 67) et de 8,9 à 7,4% dans le groupe I30/70 (n = 63), soit une différence en faveur du bras glargine + ADOs de - 0,34% [-0,52, -0,16] (p = 0,0003). Ce type d'analyse (taille des effectifs, analyse en sous-groupe) ne permet pas de tirer de conclusion.

- Dans l'étude INITIATE (Raskin et al.<sup>21</sup>), 233 patients diabétiques de type 2 non équilibrés (HbA1c > 8%) par metformine (≥ 1 g/j) seule ou associée à d'autres antidiabétiques oraux ont été traités soit par 1 injection au coucher d'insuline glargine, soit par 2 injections (matin et soir avant le repas) d'insulines pré mélangées aspart 30% + NPH 70% (BiAsp 30/70). Avant la randomisation, le traitement oral a été ajusté avec titration de la metformine jusqu'à optimisation de la dose quotidienne entre 1,5 et 2,5 g/j, les insulinosécrétagogues ont été arrêtés et les thiazolidinediones poursuivies. La différence d'HbA1c entre les deux bras après 28 semaines a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole  | Critères                             | Glargine + metformine | BiAsp 30/70 + metformine | Significativité |
|--|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| Raskin<br>INITIATE<br>(USA)<br><br>28 semaines<br>263 patients<br>Age moyen = 52 ans<br>IMC = 31,5 kg/m <sup>2</sup><br>Durée du diabète = 9 ans | HbA1c initiale                       | 9,8%                  | 9,7%                     | NS              |
|  | HbA1c finale (28 semaines)           | 7,41%                 | 6,91%                    | p < 0,01        |
|  | Hypoglycémies (épisodes/patient/ an) | 0,7±2,0               | 3,4±6,6                  | p < 0,05        |

Une évaluation de la qualité de vie publiée<sup>22</sup> a été faite chez les patients de l'étude INITIATE en utilisant le questionnaire ITSQ (Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire). Les trois groupes de paramètres liés à l'appréciation du traitement ont été l'efficacité, les effets

indésirables et la charge du traitement. Ils n'ont pas mis en évidence de différence en termes de qualité de vie entre les bras.

Commentaires : le traitement par injection de 2 insulines pré mélangées aspart 30% + NPH 70% (BiAsp 30/70) a été plus efficace pour le contrôle glycémique (HbA1c) qu'un traitement par 1 injection au coucher d'insuline glargine.

- Dans une étude (Kann et al. <sup>23</sup>), l'efficacité sur le contrôle glycémique de deux stratégies de mise à l'insuline chez des diabétiques de type 2 mal équilibrés par un ADO (sulfamide à au moins la moitié de la dose maximale, metformine > 2 g/j ou association sulfamide + metformine) ont été comparées. Les 258 patients ont été randomisés pour un traitement soit par glargine (1 injection/j à l'heure choisie par le patient) + glimépiride (127 patients), soit par BIAspart 30/70 matin et soir + metformine jusqu'à 2 g/j (128 patients). La différence d'HbA1c après 28 semaines entre les deux bras a été le critère principal de jugement.

Résultats :

| Etude / Protocole   | Critères                   | BiAsp 30+ metformine | Glargine+glimépiride | Significativité |
|---|----------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
| Kann (Europe)<br><br>258 patients<br>Age moyen = 61 ans<br>Durée diabète = 10 ans<br>IMC = 30 kg/m <sup>2</sup> | HbA1c initiale             | 9,2%                 | 8,9 %                | p = 0,07        |
|   | HbA1c finale (28 semaines) | 7,5%                 | 7,9%                 | p = 0,01        |
|   | Hypoglycémies (incidence)  | 20,3%                | 9%                   |                 |

Commentaire : L'amélioration du contrôle glycémique obtenue par l'insulinothérapie par insuline BiAsp 30/70 + metformine a été meilleure que celle obtenue avec l'insuline glargine + glimépiride, mais au prix d'une augmentation des hypoglycémies.

d- Comparaison à la rosiglitazone (AVANDIA)

- Dans une étude (Rosenstock et al. <sup>24</sup>) faite chez des patients ayant un diabète de type 2 mal contrôlé par metformine + sulfamide, l'efficacité d'un traitement surajouté par insuline glargine ou par rosiglitazone ont été comparées. Les posologies de la metformine (de 2g/j) et du sulfamide n'ont pas été modifiées.

Résultats :

| Etude / Protocole   | Critères                               | Metformine+sulfamide + glargine | Metformine+sulfamide + rosiglitazone | significativité                    |
|---|--|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Rosenstock (Europe)<br><br>24 semaines<br>217 patients<br>Age moyen = 55 ans<br>Durée diabète = 8 ans<br>IMC = 34 kg/m <sup>2</sup> | HbA1c initiale                         | 8,7%                            | 8,8 %                                |                                    |
|   | Variation d'HbA1c (24 semaines)        | -1,51%                          | -1,66%                               | NS<br>(Δ=1,66%<br>[-0,52 ; -0,16]) |
|   | Prise de poids                         | 1,7 kg                          | 3,0 kg                               | p = 0,02                           |
|   | Hypoglycémies symptomatiques confirmés | 26 épisodes                     | 14 épisodes                          | p < 0,02                           |

La dose d'insuline initiale à 10 UI/j au coucher a été ajustée sur l'objectif de glycémie à jeun fixé entre 100 et 120 mg/dl et la dose de rosiglitazone initiale à 4 mg/j a été augmentée à 8 mg après 6 semaines de traitement si la glycémie à jeun était > 5,5mmol/l. La variation de l'HbA1c entre l'inclusion et la fin de l'étude (24 semaines) a été le critère principal de jugement.

Commentaire : Ces résultats ne permettent pas de savoir quelle stratégie a été la meilleure : adjonction de rosiglitazone ou d'une insuline glargine. A noter que les résultats dans le sous-groupe des patients ayant une HbA1c > 9,5% à l'inclusion (non présentés ici) ont un intérêt exploratoire mais ne permettent pas de tirer de conclusion.

e- Comparaison à l'exénatide injectable (BYETTA) : pas de donnée nouvelle présentée par rapport à l'avis de la Commission de BYETTA rendu le 28 février 2007.

## **B2- Patients en échec des antidiabétiques oraux (ADO) associés à une insuline basale ou en échec d'une trithérapie orale.**

Le laboratoire a présenté les résultats de quatre études dans ce contexte :

- Dans une étude (Rosenstock et al. <sup>25</sup>) randomisée, l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement basal-bolus avec insulines glargine et lispro (BBT) ont été comparés à ceux d'un traitement par 3 injections d'insuline pré mélangées Humalog mix 50 (PPT) chez des DT2 mal équilibrés par insuline glargine et ADO (en mono, bi ou trithérapie). L'objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité entre les deux schémas d'insulinothérapie. La différence de variation de l'HbA1c entre les deux bras après 24 semaines de traitement a été le critère principal de jugement, avec une marge de non infériorité fixée à 0,3%.

Résultats :

| Etude / Protocole  | Critères                   | PPT (insulines prémélangées en 3 inj/j) | BBT (basal bolus : glargine+lispro) | significativité                              |
|--|----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Rosenstock (USA, Porto Rico)<br><br>24 semaines<br>374 patients<br>Age moyen = 55 ans<br>Durée diabète = 11 ans<br>Durée de l'insuline = 8 ans<br>IMC = 34 kg/m <sup>2</sup> | HbA1c initiale             | 8,83%                                   | 8,89 %                              |  |
|  | HbA1c finale (24 semaines) | 6,95%                                   | 6,78%                               | NS<br>( $\Delta=-0,22\%$<br>[-0,38 ; -0,07]) |
|  | Doses totales d'insuline   | 123 ± 69 U                              | 146 ± 85 U                          | NS   |
|  | Prise de poids             | 4,5 kg                                  | 4,2 kg                              | NS   |
|  | Hypoglycémies sévères      | 0,10 ± 0,65 épisodes/patient/an         | 0,05 ± 0,31 épisodes/patient/an     | NS   |

Commentaire : La non-infériorité n'a pas été établie dans cette étude compte tenu de la marge de non infériorité choisie, bien que le taux d'HbA1c ait été plus faible avec BBT qu'avec PPT. Le taux d'hypoglycémies n'a pas différé entre les deux bras.

- Les résultats de l'étude (Herman et al. <sup>26</sup>) ne sont pas commentés du fait de la taille limitée de l'effectif évaluée - 50 patients dans le bras glargine et 48 patients dans le bras pompe - et de l'existence d'un biais de randomisation (ayant à l'arrêt du recrutement des patients avant d'avoir atteint le nombre calculé de sujets nécessaires pour la comparaison statistique).

- Les résultats de l'étude randomisée monocentrique (Yokoyama et al <sup>27</sup>.) ne sont pas commentés du fait de la faible taille de l'effectif : 62 patients diabétiques de type 2.

- Les résultats de l'étude <sup>28</sup> comparative randomisée (étude OPAL) ne sont pas commentés car publiés sous forme d'abstract.

## **C- Effets de l'insuline glargine sur la rétinopathie diabétique**

L'étude HOE901/4016 a été faite à la demande de la FDA pour évaluer la progression de la rétinopathie diabétique chez des diabétiques de type 2 traités par insuline glargine comparativement à l'insuline NPH. Cette étude réalisée entre 2001 et 2007 aux Etats-Unis et au Canada, d'une durée de 5 ans a inclus 1 024 diabétiques de type 2, ayant été déjà traités ou non par insuline. Ils ont été randomisés entre l'insuline glargine (une injection/jour) et l'insuline NPH (2 injections/jour). Le critère principal de jugement a été le pourcentage de patients ayant eu une progression de 3 points ou plus à l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) sur des photographies du fond d'œil (lecture « en aveugle » ; étude de non infériorité, analyse en PP).

Des résultats préliminaires de cette étude ont été présentés par le laboratoire : les patients avaient un âge moyen de 55,1 ans, un IMC de 34,3kg/m<sup>2</sup>, une durée du diabète de 10,7 ans et étaient traités par insuline depuis 5,2 ans. Le taux d'HbA1c à l'inclusion était de 8,36%. La population per protocole comptait 757 patients.

Le pourcentage de patients ayant eu une progression de plus de 3 points à l'ETDRS a été de 14,2% avec insuline glargine versus 15,7% avec insuline NPH, soit une différence non significative de -1,98% [IC95% -7,02 ; 3,06]. Ce résultat a été retrouvé selon l'analyse en ITT.

La Commission européenne a décidé le 17/09/2008 d'ajouter ces informations au paragraphe 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP : « *Les effets de Lantus (1 injection par jour) sur la rétinopathie diabétique ont été évalués sur 5 ans dans une étude en ouvert contrôlée versus NPH (administrée 2 fois par jour) chez 1 024 patients diabétiques de type 2 et dont la progression de la rétinopathie de 3 points ou plus sur l'échelle ETDRS a été recherchée par photographie du fond d'œil. Aucune différence significative n'a été observée dans la progression de la rétinopathie diabétique quand Lantus a été comparé à l'insuline NPH* ».

### **4.2. Effets indésirables**

#### 4.2.1. Données des études cliniques pour l'évaluation du risque hypoglycémique :

- Les résultats d'une analyse poolée (Rosenstock et al <sup>29</sup>) de quatre études randomisées ouvertes du dossier d'inscription de LANTUS de 2002 (2 études d'enregistrement de phase III et 2 études post enregistrement de phase IIIb d'une durée comprise entre 24 et 28 semaines sauf pour une étude de 52 semaines) ne sont pas commentés. Ces études ont été prises en compte dans la méta-analyse Cochrane de 2008, plus exhaustive.

- La méta-analyse Cochrane (Horvath et al, 2008) avait pour objectif de comparer les effets à long terme des deux analogues lents (à longue durée d'action), les insulines glargine et détémir, à ceux de l'insuline NPH chez des patients ayant un diabète de type 2. Les études incluses devaient être comparatives, randomisées et d'une durée d'au moins 24 semaines (6 mois). Au total, 8 études ont été prises en compte dont 6 études qui ont comparé les insulines glargine (1 715 patients) et NPH (1 463). La durée de ces études a varié de 24 à 52 semaines. Résultats en termes de risque hypoglycémique : aucune différence n'a été mise en évidence pour la survenue des hypoglycémies sévères entre les différentes insulines. En revanche, une réduction statistique du risque d'hypoglycémie nocturne en faveur de l'insuline glargine a été mise en évidence. Aucun bénéfice sur la qualité de vie n'a été établi observé en faveur des deux analogues lents de l'insuline.

- Une méta-analyse selon un modèle de méta-régression binomiale (Mullins et al. <sup>30</sup>) a été faite en vue d'améliorer l'appréciation des résultats en termes de risque hypoglycémique

avec les insulines NPH et glargine. Une modélisation de l'interaction entre le risque hypoglycémique et le taux d'HbA1c à partir d'études cliniques ayant comparé l'insuline glargine à l'insuline NPH chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 a d'abord été faite. Au total, 11 études (5 074 patients) dont 6 (3 175 patients) dans le diabète de type 2 ont été prises en compte. Selon les données de cette méta-analyse :

- dans le diabète de type 1 : la réduction du taux d'événements (événements/100 patients/jour) chez les patients traités par glargine comparativement à NPH a été évaluée à 16,8% pour les hypoglycémies sévères ( $p=0,06$ ), 20,1% pour les hypoglycémies confirmées ( $p<0,05$ ) et 5,2% pour les hypoglycémies symptomatiques ( $p<0,05$ ). La réduction du taux d'événements (événements/100 patients/jour) ajusté sur la valeur d'HbA1c finale chez les patients traités par glargine comparativement à NPH a été évaluée à 21,5% pour les hypoglycémies sévères, 21,6% pour les hypoglycémies confirmées ( $p<0,05$ ) et 10,3% pour les hypoglycémies symptomatiques ( $p<0,05$ ).

- dans le diabète de type 2 : la réduction du taux d'événements (événements/100 patients/jour) chez les patients traités par glargine comparativement à NPH a été évaluée à 53,7% pour les hypoglycémies sévères ( $p=0,06$ ), 39,3% pour les hypoglycémies confirmées ( $p<0,05$ ) et 13,7% pour les hypoglycémies symptomatiques ( $p<0,05$ ).

La réduction du taux d'événements (événements/100 patients/jour) ajusté sur la valeur d'HbA1c finale chez les patients traités par glargine comparativement à NPH a été évaluée à 35% pour les hypoglycémies sévères, 33,6% pour les hypoglycémies confirmées ( $p<0,05$ ) et 7,0% pour les hypoglycémies symptomatiques ( $p<0,05$ ).

#### Commentaires :

L'interprétation des résultats de ces deux méta-analyses, notamment sur le risque hypoglycémique est problématique étant donné le faible niveau de preuve dû aux caractéristiques mêmes des études :

- études réalisées quasi exclusivement en ouvert,
- randomisation de qualité douteuse vis à vis de son imprévisibilité,
- absence de comité ad hoc (aveugle vis-à-vis du traitement reçu) pour la validation des événements tels que les hypoglycémies,
- mélange d'études de supériorité, de non-infériorité et d'équivalence, source potentielle de disparités dans l'optimisation du traitement dans le groupe contrôle et donc dans les quantités d'effet observées.

En conséquence, les études disponibles ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant pour affirmer la supériorité de LANTUS versus insuline NPH sur la survenue des épisodes hypoglycémiques.

#### 4.2. Données des rapports de pharmacovigilance (PSUR)

Après analyse de ces données de tolérance, les myalgies et les dysgueusies ont été ajoutées au paragraphe « effets indésirables du RCP (Résumé Européen des Caractéristiques du Produit). Dans ce paragraphe, les lipodystrophies ont été détaillées en lipohypertrophies (fréquentes) et lipoatrophie (peu fréquent)

L'analyse des suivis de grossesse depuis la mise sur le marché a permis de compléter le chapitre « grossesse et allaitement ». *L'utilisation de Lantus peut être envisagée durant la grossesse, si nécessaire.*

### 4.3. Conclusion

#### 4.3.1 Données cliniques d'efficacité

##### 4.3.1.1. Dans le diabète de type 1

- 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.

##### 4.3.1.2. Dans le diabète de type 2

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 morbi-mortalité ou sur la qualité de vie (méta-analyse Cochrane, 2008).

#### 4.3.2. Effets indésirables

- 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).

- Par ailleurs, le profil de tolérance de LANTUS n'est pas différent de celui rapporté dans l'avis de la Commission rendu en janvier 2003.

- Les données disponibles chez la femme enceinte et pour le fœtus sont rassurantes (Cf. modification du RCP).

#### En conclusion,

- dans le diabète de type 1, les analogues rapides et lents de l'insuline, dont l'insuline glargine, ont contribué à faire du schéma « basal-bolus » le schéma d'insulinothérapie de référence (avis d'experts).

- dans le diabète de type 2, lorsqu'une insulinothérapie est indiquée, il n'y a pas d'argument clinique qui justifie de privilégier les analogues lents de l'insuline (dont l'insuline glargine) par rapport aux insulines NPH, que ce soit en termes de contrôle glycémique ou de tolérance.

Les avantages théoriques des analogues lents de l'insuline ne se traduisent pas par un bénéfice clinique supplémentaire tangible ; les données cliniques au long cours manquent pour l'appréciation du bénéfice/risque. Malgré une réduction modeste des hypoglycémies nocturnes, la qualité de vie des patients n'apparaît pas améliorée.

Néanmoins, la Commission note que LANTUS peut être administré à raison d'une seule injection par jour. Cette injection est possible au dîner, au coucher, voire le matin.

## 5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

### 5.1. Etudes d'utilisation de LANTUS de nature observationnelle

- Suite à une demande d'étude de la Direction Générale de la Santé (DGS), reprise dans une convention CEPS en juin 2003, le laboratoire a mené une étude épidémiologique (dont le protocole a été validé par la DGS) chez les patients traités par Lantus. Son objectif principal était de vérifier le bénéfice de Lantus en pratique réelle sur l'équilibre glycémique (HbA1c) et, de façon concomitante, sur la réduction du nombre des hypoglycémies.

Près des deux tiers des 1 707 patients analysés avaient un diabète de type 2 (DT2) et 35.7% un diabète de type 1 (DT1). Le suivi à 6 et 12 mois était disponible pour 1404 patients, 148 avait un suivi à 6 mois seulement et 24 à 12 mois seulement.

A l'initiation du traitement par Lantus, 63.8% des patients DT2 et 54.0% des patients DT1 avaient une HbA1c supérieure à 8.

Les conditions d'utilisation de Lantus ont été respectées (une injection quotidienne dans la quasi-totalité des cas).

L'équilibre glycémique s'est amélioré suite à l'instauration du traitement par Lantus, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères.

- chez les patients DT1 : diminution de l'HbA1c de 0.6% entre l'initiation de Lantus et l'inclusion et stabilité ensuite (-0.1%) ; augmentation de la proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) entre l'initiation de Lantus et la fin du suivi (17.2% à 29.5%) (résultats comparables à ceux de l'étude ENTRED, réalisée en France entre 2001 et 2003 et rapportant un pourcentage de 22% de patients contrôlés) ;
- chez les patients DT2 préalablement traités par insuline : diminution de l'HbA1c de 0.8% entre l'initiation de Lantus et l'inclusion, suivie d'une diminution de 0.4% au cours du suivi et proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) augmentant de 19.9% à 33.4% ;
- chez les patients DT2 non-prétraités par insuline : diminution de l'HbA1c de 1.0% entre l'initiation de Lantus et l'inclusion, suivie d'une diminution de 0.4% au cours du suivi et proportion de patients contrôlés (HbA1c < 7%) augmentant de 13.9% à 39.1%.
- chez les patients DT1, alors que le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA1c augmentait au cours du suivi, le nombre d'hypoglycémies reportées comme sévères est resté stable : 0.6 (+/-3.6) durant la période J0-M6 et 0.6 (+/-4.4) durant la période M6-M12. Chez les patients DT2, ce nombre est passé de 0.04 (+/-0.41) à 0.07 (+/-0.57).
- le pourcentage de patients diabétiques de type 2 contrôlés âgés de 75 ans et plus était comparable à celui obtenu chez les patients plus jeunes, tout comme la fréquence de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère.

Les résultats de cette étude observationnelle corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques (effet sur l'HbA1c et les épisodes d'hypoglycémie sévères). Ils permettent de connaître l'apport de Lantus en conditions réelles d'utilisation, en particulier chez les patients avec une HbA1c élevée et chez les personnes âgées (Cf. Annexe Etude observationnelle).

- Autre étude : le laboratoire a rapporté les résultats d'une étude observationnelle faite en Grande Bretagne (étude Currie et al. <sup>31</sup>) à partir de la base de données THIN (environ 300 médecins généralistes). L'observation a porté sur les 9 mois qui ont suivi le changement de traitement : mise sous insuline glargine ou insuline détémir. Les résultats ont concerné 2 808 patients ayant un diabète de type 1. Avant le passage sous glargine, l'HbA1c était à 9,2% ; l'amélioration a été de 0,5% à la fin du troisième trimestre. Le taux d'hypoglycémies a été réduit de 30%.

## **5.2. Autres données**

Données de prescription : Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2008), il a été observé 790 000 prescriptions de LANTUS (toutes les formes et dosage). La posologie moyenne observée est de 1,1 injection par jour, ce qui est conforme au R.C.P. Dans 97,7% des cas, LANTUS était prescrit dans l'indication « diabète sucré ». LANTUS a été le plus souvent co-prescrit avec une insuline rapide (29%), de la metformine (29,8%) ou des sulfamides hypoglycémiantes (23,8%).

## 6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du service médical rendu

Le diabète sucré (de type 1 ou de type 2) est une maladie évolutive chronique lourde de conséquences par ses complications (cardiovasculaires, néphropathie-dialyse rénale, polyneuropathie périphérique, rétinopathie ...).

LANTUS 100 Unités/ml entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Il s'agit d'un médicament de 1ère intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 1 et d'un médicament de 2ème intention dans la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2.

Il existe des alternatives thérapeutiques dans le diabète de type 1 (autres insulines) et de type 2 (notamment insuline détémir insuline NPH lors de la mise sous insuline).

Intérêt de santé publique rendu.

*Le fardeau de santé publique représenté par le diabète insulino-traité est important. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques représente un besoin de santé publique. Les données disponibles et notamment les résultats de l'étude observationnelle permettent de confirmer l'impact attendu de la spécialité LANTUS en termes d'atteinte de l'équilibre glycémique et de fréquence de survenue d'une hypoglycémie sévère chez les patients atteints de diabète :*

*- les conditions d'utilisation et le profil des patients sont conformes à ce qui pouvait être attendu (une injection quotidienne dans la majorité des cas, pourcentage important de patients ayant une hémoglobine glyquée élevée à l'inclusion)*

*- l'amélioration de l'équilibre glycémique sous LANTUS a été obtenue sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères. Et, en particulier chez les personnes âgées.*

*Ainsi, on peut considérer que la spécialité LANTUS participe à la réponse au besoin de santé publique identifié.*

*En conséquence, il existe un intérêt de santé publique rendu par la spécialité LANTUS. On peut le considérer comme faible.*

Le rapport efficacité/effets indésirables de LANTUS est important.

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.

### 6.2. Actualisation de l'amélioration du service médical rendu

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.

### 6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge du diabète sont de réduire la morbi-mortalité associée, de préserver la qualité de vie du patient et de lui éviter les complications dégénératives. Pour atteindre ces objectifs tout en préservant son autonomie, l'Education Thérapeutique joue un rôle indispensable. Elle est aussi très utile pour diminuer le risque hypoglycémique.

#### 6.3.1 Place de LANTUS dans la prise en charge des patients ayant un 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'insulinothérapies sont possibles ; le choix dépend des objectifs glycémiques de chaque patient, de ses choix et de son mode de vie :

- traitement à 2 injections/j : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue 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 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 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 (cf. avec les experts).
- 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 lent comme LANTUS (1 fois/j) est associée à une insuline d'action rapide (ou analogue rapide) ou « insuline prandiale » injecté 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 humaine d'action rapide ou l'utilisation d'analogue 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 auto surveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

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

La mise à disposition d'analogues lents de l'insuline (insuline glargine et détémir) utilisés selon un schéma basal-bolus, utilisée notamment en association avec un analogue rapide de l'insuline, a constitué une avancée dans la prise en charge de ces patients (avis d'experts).

#### Place et intérêt de LANTUS chez l'enfant :

Chez les jeunes enfants, 2 injections d'insuline par jour sont recommandées le plus souvent. LANTUS n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans et les données permettant

d'évaluer son intérêt clinique dans la prise en charge des enfants et des adolescents sont limitées.

### 6.3.2 Place de LANTUS dans le diabète de type 2

L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 ne doit pas être décidée au vu du seul taux d'HbA1c.

D'après la recommandation « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » publiée par l'Afssaps et la HAS en novembre 2006, le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique). La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge de cette pathologie. Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque les mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie : HbA1c > 6 %.

Il existe 4 classes thérapeutiques : metformine, inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales (IAG), insulinosécréteurs (sulfamides et glinides), glitazones.

**Note.** Ces recommandations n'intègrent pas dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des patients atteints d'un diabète de type 2, deux traitements antidiabétiques ayant eu une AMM après la publication des recommandations : l'exénatide (BYETTA) incrétinomimétique injectable (AMM novembre 2006) et deux inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4/gliptines (la sitagliptine (JANUVIA, AMM mars 2007) et la vildagliptine (en cours d'évaluation par la Commission).

Les différentes étapes de traitement sont rappelées dans le tableau ci-contre.

#### Stratégie thérapeutique (ALD 8 - Diabète de type 2)<sup>†</sup>

| Situation HbA1c                         | Traitement  | Objectif HbA1c            |
|---|---|---------------------------|
| HbA1c entre 6 % et 6,5 % malgré MHD     | Monothérapie par metformine (ou IAG en cas d'intolérance ou de contre-indication)                                       | Maintenir l'HbA1c < 6,5 % |
| HbA1c > 6,5 % malgré MHD                | Monothérapie par metformine ou insulinosécréteur ou IAG   | Ramener l'HbA1c < 6,5 %   |
| HbA1c > 6,5% malgré monothérapie et MHD | Bithérapie  | Ramener l'HbA1c < 6,5 %   |
| HbA1c > 7% malgré bithérapie et MHD     | - Trithérapie : metformine + insulinosécréteur + glitazone<br>ou<br>- insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone | Ramener l'HbA1c < 7 %     |
| HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD   | Insuline + metformine ± autres ADO sauf glitazone   | Ramener l'HbA1c < 7 %     |

MHD : mesures hygiéno-diététiques ; ADO : antidiabétiques oraux ; IAG : inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales

Selon ces recommandations, l'insulinothérapie peut donc être débutée lorsque le contrôle glycémique est insuffisant, c'est-à-dire chez les patients adultes ayant un contrôle un taux d'HbA1c > 7% malgré une bithérapie orale d'au moins 6 mois (+ MHD) ou ayant un taux d'HbA1c > 8% malgré 6 mois ou plus d'une trithérapie (+MHD), l'association avec les glitazones étant alors contre-indiquée.

En 1<sup>ère</sup> intention, il est recommandé l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline au coucher en injection unique : une insuline d'action intermédiaire (NPH) ou un analogue lent (insuline glargine ou détémir).

En cas d'échec, une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre. A ce stade, la metformine peut-être poursuivie – en l'absence d'intolérance ou de

<sup>†</sup> Prise en charge du diabète : Diabète de type 2. Guide du médecin - Affection de Longue Durée, HAS - Mai 2006

contre-indication - pour limiter la prise de poids ; les insulinosécréteurs doivent être interrompus.

En cas de non contrôle glycémique après bithérapie ou trithérapie orale, LANTUS peut-être prescrite lors de la mise en œuvre d'une insulinothérapie (schéma à 1 injection par jour ou schéma intensifiée) en alternative à une insuline NPH ou à BYETTA injectable (si excès pondéral).

### 4.3. Réévaluation de la population cible

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

Au vu des indications d'utilisation du produit<sup>32</sup> et de sa place dans la stratégie thérapeutique<sup>33</sup> 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 diabétiques de type 2 (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 plusieurs 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 2). Nous avons émis l'hypothèse que la majorité des patients recevant au moins deux ADO et ayant une HbA1c  $\geq 8\%$  pourraient bénéficier d'une insulinothérapie mais que seule une minorité 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).

L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2007. 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.

#### **Résultats**

La population cible de Lantus pour 2007 peut 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 1.

#### **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).

| Quantité estimée   | N          | %  | Réf. |
|--|------------|--|------|
| Population France métropolitaine   | 61 707 672 |  | 34   |
| Taux d'augmentation annuelle de la prévalence du diabète   | 4,5%       |  | 35   |
| Diabétiques traités  | 2 558 039  | 4,5% de la population  |      |
| Diabétiques de type 1 (et autre) traités   | 230 223    | 9% des diabétiques traités   | 36   |
| Diabétiques déjà sous insuline   | 588 349    | 23% des diabétiques traités  | 36   |
| Diabétiques traités par ADO seuls  | 1 969 690  | 76% des diabétiques traités  | 35   |
| Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie   | 953 330    | 48,4% des diabétiques traités par ADO seuls  | 35   |
| Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 7\%$  | 591 440    | 62% des diabétiques traités par ADO seuls en polythérapie  | 37   |
| Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$  | 247 635    | 26% des diabétiques sous ADO seuls en polythérapie   | 37   |
| Diabétiques sous ADO seuls en polythérapie ayant une HbA1c $\geq 8\%$ pouvant bénéficier d'un traitement par insuline              | 173 345    | 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 | 34 380     | 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  | 796 074    |  |      |
| Limite inférieure  | 588 349    |  |      |
| Limite supérieure  | 909 554    |  |      |

**Tableau 1.** 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.

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

**Tableau 2:** 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.

**Cf. Annexe Population cible.**

#### **6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

4.3.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.3.2 Taux de remboursement : 65%

- <sup>1</sup> Pieber T.R. et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. - *Diabet.Med.*2007;24:635-642.
- <sup>2</sup> Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005;35(9):536-42.
- <sup>3</sup> Mc Ewan P., Sharplin P., Mehin N., Tetlow T. – Real life data on the switch from NPH to glargine in type 1 diabetics. *Diabetes* 2007; 56(Suppl 1): **Abs**: 2597-PO.
- <sup>4</sup> Ashwell S.G et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro : a multicentre, randomised, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2006;23(3):285-92.
- <sup>5</sup> Chatterjee S. et al. Glargine versus NPH insulin : Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes – The glargine and aspart study (GLASS) A randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):215-22.
- <sup>6</sup> Hirsch I.B., Bode B.W., Garg S. , Lane W.S., Sussman A., HU P. , Santiago O.S., Kola czynski J.W., for the Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group - Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII. *Diabetes Care* 2005;28; 533-38.
- <sup>7</sup> Lepore G., Dodesini A., Nosari I., Trevisan R. – Both continuous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. *Diabetes Care* 2003;26;4:1321.
- <sup>8</sup> Fahlen M., Eliasson B., Oden A. Optimization of basal insulin delivery in type 1 diabetes: a retrospective study on the use of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine. *Diab Med* 2004;22:382-86.
- <sup>9</sup> Thomas R.M., Aldibbiat A., Griffin W., Cost M.A. Leech N.J. Shaw J.A.M.
- <sup>10</sup> Grimaldi A., Vialettes B., Blayo A., Brun J.M., Halimi S. Comparison of dinner with bedtime administration of insulin glargine in type 1 patients treated with basal-bolus regimen. *Diabetes Metab* 2007;33:121-28.
- <sup>11</sup> Hamann A., Matthaes S., Roscak C., Silvestre L., for the HOE901/4007 Study Group. A Randomized Clinical Trial Comparing Breakfast, Dinner, or Bedtime Administration of Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1738-44.
- <sup>12</sup> Ashwell S.G., Gebbie J., Home P.D. twice daily compared with once daily insulin glargine in people with type 1 diabetes using meal time insulin aspart. *Diabetic Med* 2005;23:879-86.
- <sup>13</sup> Murphy N.P. et al. Randomised cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26(3):799-804.
- <sup>14</sup> Doyle E. A. et al. A randomised prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27(7):1554-58.
- <sup>15</sup> Yki-Järvinen H. et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes : the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49(3):442-51.
- <sup>16</sup> Eliaszewicz F.G. et al. HOE901/4013 Study Group. Therapy in type 2 diabetes : insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glipepride. *Arch Med Res* 2006;37(4):495-501.
- <sup>17</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A  
Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review) – *texte* 2007 , issue 2
- <sup>18</sup> Rosenstock J. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-416.
- <sup>19</sup> Janka H.U. et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(2):254-59.
- <sup>20</sup> Janka H.U., Plewe G., Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2): 182-88.
- <sup>21</sup> Raskin P. et al. for the INITIATE study group – Initiating insulin therapy in type 2 diabetes A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260-65.
- <sup>22</sup> Brod M., Cobden D., Lammert M., Bushnell D., Raskin P. Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes : lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. *Health and quality of life outcomes* 2007;5:8.
- <sup>23</sup> Kann P.H. et al. Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: Twice- Daily Biphasic Insulin Aspart 30 Plus Metformin versus Once-Daily Insulin Glargine Plus Glipepride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(9):527-32.
- <sup>24</sup> Rosenstock J. et al. Triple Therapy in Type 2 Diabetes. Insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3):554-59.
- <sup>25</sup> Rosenstock J., Ahmann A., Colon G., Scism-Bacon J., Jiang H., Martin S.- Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agent : prandial premixed (lispro/ILPS) vs Basal/Bolus (Glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008 ; 31(1):20-8.
- <sup>26</sup> Herman W. H. et al. A Clinical Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1568-73.
- <sup>27</sup> Yokoyama H. et al. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(1):35-40.
- <sup>28</sup> Lankisch M., Ferlinz K., Scherbaum W.A. Basal Insulin and Oral Antidiabetic Therapy (BOT) plus a Single Dose of Insulin Glulisine (BOT+) Reduces HbA<sub>1c</sub> and Blood Glucose Values in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2007-A-3046- **Abstract**.
- <sup>29</sup> Rosenstock J. et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-55.
- <sup>30</sup> Mullins P. et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated haemoglobin and hypoglycaemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2007;29(8):1607-19.
- <sup>31</sup> Currie C.J., Poole C.D., Tetlow T., Holmes P., MacEwan P. – The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK : a retrospective database analysis – *Current Medical Research and opinions* 2007, 23; S33-39.
- <sup>32</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>33</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>34</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>35</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>36</sup> A. Fagot-Campagna, Institut de veille sanitaire, communication personnelle, septembre 2008.

<sup>37</sup> B. Detournay, communication personnelle, septembre 2008.