

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en flacon

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

LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

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

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

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

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

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

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	insuline glargine
Code ATC	A10AE04 (analogue de l'insuline d'action lente, par voie injectable)
Motifs de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du diabète sucré de l'enfant âgé de 2 à 5 ans. »

SMR	Important dans le diabète de type 1 de l'enfant âgé de 2 à 5 ans.
ASMR	LANTUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de diabète de type 1.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2ème intention.
Recommandations de la Commission	La Commission réévaluera LANTUS en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues lents de l'insuline, notamment en termes de risque de survenue du cancer.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Dates initiales (procédures centralisées) : - 9 juin 2000 (LANTUS) - 6 février 2001 (LANTUS OPTISET) - 1 ^{er} septembre 2006 (LANTUS SOLOSTAR) Dates des extensions d'indication (procédures centralisées) : - 4 mars 2003 : adolescents et enfants à partir de 6 ans - 25 mai 2012 : enfants âgés de 2 à 5 ans
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC (2012)	A A10 A10A A10AE A10AE04	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Insulines et analogues Insulines et analogues d'action lente par voie injectable Insuline glargine
-----------------------	--------------------------------------	---

02 CONTEXTE

La Commission évalue l'extention d'indication octroyée à LANTUS le 25 mai 2012 par l'EMA dans le « traitement du diabète sucré de l'enfant âgé de 2 à 5 ans ».

Dans un autre avis, la Commission réévalue le SMR et l'ASMR, ainsi que la demande de renouvellement d'inscription de LANTUS dans le « traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

Seule l'extension d'indication dans le « traitement du diabète sucré de l'enfant âgé de 2 à 5 ans » fait l'objet d'un examen dans le cadre de cet avis.

04 POSOLOGIE

« Lantus doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour.

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les enfants 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), la prévention du développement staturo-pondéral, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles. Chez la majorité des enfants, le contrôle glycémique est obtenu par un schéma basal-bolus incluant une insuline intermédiaire NPH comme insuline basale. Chez un faible nombre d'enfants, non contrôlés par l'insuline intermédiaire NPH et/ou ayant des hypoglycémies nocturnes préoccupantes, les analogues lents de l'insuline peuvent représenter des alternatives thérapeutiques à l'insuline intermédiaire NPH.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

Nom (Laboratoire)	DCI	Date de l'avis	SMR	ASMR
INSULATARD (Novo Nordisk)	Insuline humaine NPH (insuline intermédiaire)	18 juillet 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
UMULINE NPH (Lilly)	Insuline humaine NPH (insuline intermédiaire)	20 février 2013 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
LEVEMIR (Novo Nordisk)	Insuline détémir (analogue lent de l'insuline)	29 juin 2012 (extension d'indication chez l'enfant de 2 à 5 ans)	Important	ASMR V par rapport à l'insuline NPH

- les insulines administrées comme insuline basale par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapide).

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cette extension d'indication (chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans) est prise en charge dans les mêmes conditions que l'indication initiale (chez les patients âgés de 6 ans et plus) dans les principaux pays de l'Union Européenne.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude clinique de tolérance chez l'enfant en bas âge (étude PRESCHOOL¹). Cette étude fait partie du plan d'investigation pédiatrique de LANTUS et constitue l'essentiel des données sur lesquelles l'EMA a accordé l'extension d'indication chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans.

Cette extension d'indication a entraîné la mise à jour du RCP concernant les données pédiatriques, notamment les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (cf. Annexe).

08.1 Méthodologie de l'étude PRESCHOOL¹

Objectif principal :

Comparer la survenue des hypoglycémies induites soit par l'insuline glargine, soit par l'insuline NPH, chez des enfants de moins de 6 ans, par la surveillance continue du glucose ($\geq 6x/j$).

Méthode :

Étude de tolérance, contrôlée, randomisée, ouverte, de non-infériorité, d'une durée de 24 semaines de traitement.

Principaux critères d'inclusion :

- âge (≥ 1 an et < 6 ans) ;
- diagnostic d'un diabète de type 1 (depuis au moins 1 an) ;
- traitement par un schéma insulinaire en plusieurs injections (depuis au moins 2 mois)
- taux d'HbA1c ($\geq 6\%$ et $\leq 12\%$) ;
- aidant capable d'assurer la surveillance continue du glucose ($\geq 6x/j$).

Groupes de traitement :

Les patients inclus ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (selon un ratio 1:1) :

- groupe insuline glargine en 1 injection/j, au réveil
- groupe insuline NPH en 1 ou 2 injections/j

La randomisation a été stratifiée sur le nombre d'épisodes hypoglycémiques ($< 0,5$ versus $\geq 0,5$ épisodes/24 h) et le taux d'HbA1c à l'inclusion (HbA1c $< 8,5\%$ versus HbA1c $\geq 8,5\%$). Tous les patients des deux groupes de traitement ont reçu des bolus d'insuline rapide (insuline lispro ou insuline humaine), au moment des repas et/ou au coucher.

Critère de jugement principal :

Le « taux d'hypoglycémies composite » associant les événements suivants :

- épisodes d'hypoglycémies symptomatiques déclarés par l'aidant ;
- « excursions glycémiques basses » : hypoglycémies $< 3,9$ mmol/L détectées par la surveillance glycémique continue et confirmées par une glycémie capillaire $< 3,9$ mmol/L ;
- hypoglycémies $< 3,9$ mmol/L mesurées par glycémie capillaire et enregistrées ≥ 1 h après la fin de l'excursion glycémique basse.

Parmi les critères secondaires :

- hypoglycémies sévères symptomatiques ;
- hypoglycémies nocturnes (globales, symptomatiques et sévères) ;
- variation du taux d'HbA1c après 24 semaines de traitement ;
- pourcentage de patient avec un taux d'HbA1c $< 7,5\%$ après 24 semaines de traitement.

Les hypoglycémies sévères ont été définies comme celles requérant l'assistance d'une tierce personne pour administrer des hydrates de carbone, du glucagon ou effectuer d'autres actions, résultant d'une altération de la conscience.

¹ Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes*. 2013 Jun 3. [Epub ahead of print].

Analyse statistique :

L'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter (population ITT) modifiée, définie par tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose d'un traitement de l'étude.

Aucune population per-protocole (population PP) n'a été définie.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été fondé sur un « taux d'hypoglycémies composite » attendu de 0,8 événements/100 patient-année d'exposition à l'insuline glargine ou à l'insuline NPH. La non-infériorité était jugée établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) du ratio entre les « taux d'hypoglycémies composites » pour l'insuline glargine et pour l'insuline NPH ne dépassait pas 1,15.

Sur la base de ces hypothèses, une taille d'échantillon de 35 patients par groupe de traitement en fin d'étude était nécessaire pour démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine versus l'insuline NPH avec une puissance de 96 %.

Une analyse de supériorité sur ce même critère de jugement principal composite était prévue au protocole, si la non-infériorité était atteinte.

08.2 Résultats de l'étude PRESCHOOL¹

Parmi les 165 patients sélectionnés pour participer à l'étude, 125 d'entre ont été randomisés entre les deux groupes : 61 (insuline glargine) versus 64 (insuline NPH).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes.

À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 4,2 ans, 92,0 % des patients utilisaient une insuline basale (dont 33,6 % nécessitant au moins 2 injections/j), la majorité des patients (56,8 %) étaient traités par insuline NPH, et le taux d'HbA1c était de 8,0 % (insuline glargine) versus 8,2 % (insuline NPH).

8.2.1 Tolérance en termes d'hypoglycémies

Critère de jugement principal composite :

La tolérance en termes d'hypoglycémies a été évaluée à l'aide du « taux d'hypoglycémies composite » qui a été en moyenne de 1,93 épisode/100 patients-année (insuline glargine) versus 1,69 épisode/100 patients-année (insuline NPH).

Le ratio moyen entre les « taux d'hypoglycémies composites » pour l'insuline glargine et l'insuline NPH a ainsi été de 1,18 avec un IC_{95%} = [0,97 ; 1,44].

La non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH n'a pas été démontrée, puisque la borne supérieure de l'IC_{95%} du ratio moyen a été supérieure à 1,15.

Les résultats des critères individuels qui composaient le taux d'hypoglycémies composite sont donnés à titre indicatif :

	<i>Insuline glargine</i>	<i>Insuline NPH</i>
	nombre moyen d'épisode/100 patients-année	
hypoglycémies symptomatiques	0,26	0,33
excursions glycémiques basses	0,75	0,72
hypoglycémies < 3,9 mmol/L (mesurées par glycémie capillaire)	1,93	1,68

Parmi les critères secondaires :

La tolérance en termes d'hypoglycémies a aussi été évaluée sur des critères secondaires. Les résultats de ces critères sont donnés à titre indicatif :

	<i>Insuline glargine</i>	<i>Insuline NPH</i>
	nombre moyen d'épisode/100 patients-année	
hypoglycémies sévères	0,0014	0,0007
hypoglycémies nocturnes globales	0,34	0,31
- dont hypoglycémies nocturnes symptomatiques	0,024	0,037
- dont hypoglycémies nocturnes sévères	0,0004	0,0000

8.2.2 Efficacité en termes de contrôle glycémique

Parmi les critères secondaires, l'efficacité en termes de contrôle glycémique a été évaluée sur les résultats obtenus pour deux critères secondaires qui sont donnés à titre indicatif :

- variation moyenne des taux d'HbA1c après 24 semaines de traitement : -0,048 % (insuline glargine) versus +0,045 % (insuline NPH) ;
- pourcentage de patient avec un taux d'HbA1c < 7,5 % après 24 semaines de traitement : 22,0 % (insuline glargine) versus 22,8 % (insuline NPH).

08.3 Résumé & discussion

Résumé :

L'insuline glargine a été évaluée chez des enfants âgés de 2 à 5 ans dans une seule étude de tolérance, contrôlée, randomisée, ouverte, de non-infériorité (étude PRESCHOOL¹).

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 de jugement principal).

Il est à noter que sur des critères secondaires de tolérance (taux d'hypoglycémies sévères et nocturnes) et d'efficacité (variation du taux d'HbA1c après 24 semaines de traitement et pourcentage de patient avec un taux d'HbA1c < 7,5 % après 24 semaines de traitement), les résultats semblent similaires entre les deux groupes (insuline glargine versus insuline NPH).

Discussion :

Les résultats de l'étude PRESCHOOL sont à interpréter avec prudence : la faible taille de l'effectif peut expliquer ces résultats par un manque de puissance.

Comme le relèvent les auteurs de la publication, on peut noter que :

- il est difficile de mener une étude prospective chez les enfants diabétiques de type 1 de moins de 6 ans en obtenant une surveillance glycémique continue de la part des aidants ;
- on ne peut exclure un biais de surveillance continue de la glycémie, compte tenu du caractère ouvert de l'étude.

Il est à noter que dans la sous-population pédiatrique des 2 à 5 ans :

- les données cliniques de l'insuline détémir (LEVEMIR) sont également limitées et reposent sur des résultats d'efficacité descriptifs issus d'un sous-groupe ;
- les données cliniques de l'insuline intermédiaire NPH sont également limitées et anciennes (non intégrées aux RCP) bien que son utilisation soit intégrée à la pratique courante chez l'enfant en bas âge.

Conclusion :

Au vu des données cliniques limitées reposant sur les résultats d'une étude de tolérance de non-infériorité, l'intérêt thérapeutique de LANTUS est mal établi chez les enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 5 ans. On ne dispose pas de données ayant comparé l'insuline détémir à l'insuline glargine dans cette sous-population. Les données cliniques de l'insuline détémir sont également limitées dans cette sous-population.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant ont été prises en compte^{2,3,4,5}.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- traitement à 2 injections/j : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir).
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : injections d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir), et d'une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit.
- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j matin et soir) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j).
- traitement par pompe portable SC (perfusion continue avec débit de base fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit et bolus au moment des repas). L'administration par pompe nécessite l'utilisation d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide).

Les schémas d'administration de type basal-bolus ou par pompe sont ceux qui reproduisent le mieux la physiologie normale. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une autosurveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

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.

Place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du 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.

² HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission de la Transparence sur LANTUS. Janvier 2009.

³ NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Type 1 diabetes - Diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. Clinical Guideline. Septembre 2004. Actualisé en Juin 2009.

⁴ SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes - A national clinical guideline. Guideline 116. Mars 2010.

⁵ APEG (Australasian Paediatric Endocrine Group), ADS (Australian Diabetes Society). National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Publication approuvée par le NHMRC (National Health and Medical Research Council (NHMRC). Novembre 2011.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- Le diabète de type 1 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- LANTUS entre dans le cadre du traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de LANTUS chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans est mal établi.
- Ces spécialités sont des traitements de 2^{ème} intention dans la prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans. 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.
- Il existe des alternatives médicamenteuses chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans : insuline NPH, insuline détémir ou autre schéma d'insulinothérapie.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète (de type 1 et 2) est important, du fait de sa prévalence élevée et des complications micro- et macrovasculaires qui y sont associées. En revanche, le fardeau représenté par la sous population des enfants de 2 à 5 ans atteints de diabète de type 1 et susceptibles de bénéficier de LANTUS est faible.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques représente un besoin de santé publique, inscrit dans les priorités de santé publique.

Au vu des données disponibles limitées (une seule étude de tolérance, de non-infériorité), l'impact de LANTUS sur la morbi-mortalité ne peut être établi. En l'absence de données, l'impact de LANTUS sur la qualité de vie des enfants traités n'est pas quantifiable.

La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas garantie, du fait notamment de l'absence de données comparatives avec l'insuline détémir ne permettant pas de déterminer la place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du DT1 dans cette population pédiatrique.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LANTUS dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LANTUS est important dans le diabète de type 1 chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LANTUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de diabète de type 1.

010.3 Population cible

La population cible additionnelle de LANTUS est constituée des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 5 ans.

L'estimation quantitative peut être faite à partir de deux sources :

- Selon les données du SNIIR-AM⁶ (année 2009) :

La prévalence du diabète de type 1 a été estimée à moins de 0,1 % chez les enfants âgés de 0 à 4 ans et à 0,1 % chez les enfants âgés de 5 à 9 ans. Selon les données de l'INSEE au 1^{er} janvier 2012, le nombre d'enfants âgés de 2 à 5 ans est estimé à 3 216 300. En faisant l'hypothèse que la prévalence maximale du diabète est de 0,1 % chez l'ensemble des enfants âgés de 2 à 5 ans, la population cible additionnelle de LANTUS peut être estimée au maximum à 3 200 patients.

- Selon les données de l'EGB⁷ (année 2011) :

Selon une extrapolation des données issues de l'EGB 2011, le nombre de patients diabétiques traités par insuline est compris entre 771 et 823 (prévalence de 0,02%) chez les enfants âgés de moins de 5 ans et entre 4 536 et 4550 (prévalence de 0,11%) chez les enfants âgés de 5 à 9 ans. Selon les données de l'INSEE au 1^{er} janvier 2012, le nombre d'enfants âgés de 2 à 4 ans est estimé à 2 421 476 et le nombre d'enfants âgés de 5 ans est estimé à 805 195. En appliquant les données de prévalence issues de l'EGB 2011 à ces différentes tranches d'âge, la population cible additionnelle de LANTUS peut être estimée au maximum à 1 400 patients.

En conclusion, la population cible additionnelle de LANTUS dans le diabète de type 1 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans peut être estimée entre 1 400 et 3 200 patients.

Remarque : cette estimation correspond à la population cible des enfants diabétiques de type 1 traités par insuline.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LANTUS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le diabète de type 1 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

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

► **Autres demandes**

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

⁶ SNIIR-AM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie)

⁷ EGB (Échantillon Généraliste des Bénéficiaires) de l'Assurance Maladie

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

RCP en vigueur au 20 avril 2012	RCP en vigueur depuis le 25 mai 2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Enfants</u> Chez l'enfant, l'efficacité et la sécurité n'ont été démontrées que lorsque Lantus est administré le soir. L'expérience étant limitée, l'efficacité et la sécurité de Lantus n'ont pas pu être démontrées chez l'enfant de moins de 6 ans.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans. L'expérience étant limitée, l'efficacité et la tolérance de Lantus n'ont pu être évaluées [...] chez l'enfant de moins de 6 ans [...].</p> <p>4.8 Effets indésirables <u>Population pédiatrique</u> D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les patients ≤ 18 ans et chez les patients > 18 ans. Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les patients de ≤ 18 ans que chez les patients de > 18 ans. Aucune donnée de tolérance issue d'une étude clinique n'est disponible chez les patients de moins de 6 ans.</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques [Modification du libellé] Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration [Modification du libellé] <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité de Lantus ont été établies chez l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans (voir rubrique 5.1). Lantus n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.</p> <p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [Suppression d'un paragraphe]</p> <p>4.8 Effets indésirables [Modification du libellé] <u>Population pédiatrique</u> D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) et chez les adultes. Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) que chez les adultes. Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'étude clinique.</p> <p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques [Ajout d'un paragraphe] <u>Population pédiatrique</u> Dans une étude clinique randomisée contrôlée, des enfants et des adolescents (6-15 ans) diabétiques de type 1 (n = 349) ont été traités pendant 28 semaines par un schéma de type basal/bolus, avec une insuline rapide humaine avant chaque repas. L'insuline glargine était administrée une fois par jour au coucher et l'insuline NPH humaine était administrée une ou deux fois par jour. Les effets sur l'hémoglobine glyquée et l'incidence des hypoglycémies symptomatiques ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant la glycémie à jeun a plus diminué par rapport à sa valeur initiale avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Il y a eu aussi moins d'hypoglycémies sévères avec l'insuline glargine. Cent quarante-trois des patients traités par l'insuline</p>

<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>glargine dans cette étude ont continué leur traitement par insuline glargine lors d'une extension non contrôlée de l'étude, avec une durée moyenne de suivi de 2 ans. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été repéré durant l'extension du traitement par insuline glargine.</p> <p>Une étude en cross-over chez 26 adolescents diabétiques de type 1 âgés de 12 à 18 ans comparant l'insuline glargine avec de l'insuline lispro à l'insuline NPH avec de l'insuline rapide humaine (chaque traitement étant administré pendant 16 semaines dans un ordre aléatoire) a également été menée. Comme dans l'étude pédiatrique décrite ci-dessus, la réduction de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale a été plus importante avec l'insuline glargine qu'avec l'insuline NPH. Les variations d'HbA1c par rapport à la valeur initiale ont été similaires entre les deux groupes de traitement, cependant les valeurs glycémiques enregistrées durant la nuit ont été significativement plus élevées dans le groupe insuline glargine/insuline lispro que dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine, avec un nadir moyen de 5,4 mmol/L contre 4,1 mmol/L. En conséquence, les incidences des hypoglycémies nocturnes ont été de 32 % dans le groupe insuline glargine/insuline lispro contre 52 % dans le groupe insuline NPH/insuline rapide humaine.</p> <p>Une étude de 24 semaines en groupes parallèles a été menée chez 125 enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 à 6 ans, comparant l'insuline glargine, une fois par jour le matin, à l'insuline NPH, une ou deux fois par jour, administrées en insuline basale. Les deux groupes ont reçu des bolus d'insuline avant les repas.</p> <p>L'objectif principal visant à démontrer la non-infériorité de l'insuline glargine par rapport à la NPH sur les hypoglycémies globales n'a pas été atteint et le nombre d'événements hypoglycémiques a eu tendance à être plus élevé avec l'insuline glargine [rapport des taux d'hypoglycémies insuline glargine / NPH = 1,18 (IC 95% : 0,97-1,44)].</p> <p>Les variations de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cet essai.</p> <p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques [Ajout d'un paragraphe]</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La pharmacocinétique chez des enfants diabétiques de type 1 âgés de 2 ans à moins de 6 ans a été évaluée dans une étude clinique (voir rubrique 5.1). Les concentrations plasmatiques de l'insuline glargine et de ses principaux métabolites M1 et M2 à l'état d'équilibre ont été mesurées chez des enfants traités par l'insuline glargine. Elles ont montré un profil similaire à celui des adultes, et n'ont fourni aucune preuve d'accumulation de l'insuline glargine ou de ses métabolites à long terme.</p>
---	--