



<b>Dénomination générique (commerciale) :</b>	Insuline glargine [par recombinaison de l'ADN] (Lantus®)
<b>Fabricant :</b>	Aventis Pharma Inc.
<b>Indication :</b>	Le traitement du diabète de type I, tant chez l'adulte que l'enfant (âgé d'au moins six ans) ou chez l'adulte souffrant de diabète de type II lorsque le contrôle de l'hyperglycémie nécessite une insuline à action prolongée.
<b>État actuel :</b>	L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a autorisé la commercialisation de l'insuline glargine en juin 2000. Aux États-Unis, bien que l'autorisation de mise sur le marché ait été accordée en avril 2000, le médicament ne fera son entrée sur le marché qu'à l'été 2001. Selon les renseignements d'ordonnance, le médicament prendra la forme d'une solution à teneur de 100 u/mL en flacons de 5 mL et de 10 mL, de même qu'en cartouches de 3 mL conçues pour le stylo injecteur OptiPen®. On ne sait pas encore à quel moment le produit sera disponible au Canada.
<b>Description :</b>	L'insuline glargine est une insuline humaine à action prolongée, issue de la technique de l'ADN recombinant. La structure chimique de l'hormone a été modifiée par l'inclusion de glycine à la position A21, en remplacement de l'asparagine, ainsi que par l'ajout de deux molécules d'arginine sur les chaînes bêta à la position terminale C. Le produit est une solution acide (pH 4) qui se neutralise à l'injection dans le tissu sous-cutané. Ce processus provoque la formation de microprécipités qui libèrent de petites quantités d'insuline pendant une période de 24 heures. Cette formulation assure une libération uniforme d'insuline sur 24 heures, sans occasionner de pics marqués, mimant ainsi la sécrétion basale naturelle d'insuline. En règle générale, l'administration a lieu au coucher. Les renseignements d'ordonnance contiennent de l'information quant à l'adaptation de la dose au transfert d'un type d'insuline à un autre. Comme en ce qui concerne d'autres types d'insuline à action prolongée, la voie intraveineuse est contre-indiquée. Ce produit diffère d'autres types d'insuline à action prolongée par sa limpidité, l'inutilité de rétablir la suspension (en agitant le flacon) avant de soutirer la dose et par l'impossibilité de le mélanger à d'autres produits insuliniques tels l'insuline ordinaire.
<b>Traitements existants :</b>	Au Canada, diverses formulations d'insuline humaine sont disponibles dans les catégories d'action rapide, d'action intermédiaire ou d'action prolongée. Parmi ces produits, mentionnons l'insuline lispro (Humalog®), l'insuline ordinaire (Humulin® R, Novolin®ge Toronto), l'insuline lente/insuline NPH (Humulin® N, Humulin® L, Novolin®ge NPH, Novolin®ge Lente) et l'insuline ultralente (Humulin® U, Novolin® Ultralente). Pour plus de commodité, certains produits sont prémélangés (p. ex., Humalog® Mix25 <sup>MC</sup> , Humulin® 30/70, Novolin®ge 30/70).
<b>Coût :</b>	Au moment du présent examen, le coût du produit n'est pas disponible.



## GLARGINE

**Données probantes :** Rosenstock et ses collègues ont effectué un essai clinique randomisé, ouvert, multicentrique, d'une durée de 28 semaines, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH. Les participants, âgés de 40 à 80 ans, atteints de diabète de type II, ont été traités soit par l'insuline glargine administrée une fois par jour au coucher (n=259) ou par l'insuline NPH administrée une ou deux fois par jour (n=211 et 48, respectivement). Dans tous les cas, la dose a été déterminée en vue d'obtenir une glycémie à jeun < 6,7 mmol/L. Les participants reçoivent également de l'insuline ordinaire avant les repas selon les besoins. Les critères d'efficacité comprennent un changement de l'hémoglobine glycosylée et de la glycémie à jeun, et les effets indésirables.

Au terme de l'étude, la dose quotidienne totale médiane d'insuline est semblable dans les deux groupes, soit de 0,75 UI/kg. Dans les deux groupes, on constate un changement statistiquement significatif de l'hémoglobine A1c par rapport à la valeur de référence ( $p=0,0001$ ), mais il n'y a pas d'écart à cet égard entre les deux groupes. De même, la proportion de participants dont la glycémie à jeun correspond à l'objectif est semblable dans les deux groupes, soit respectivement de 29,6 % et 27,1 % dans les groupes de l'insuline glargine et de l'insuline NPH. L'hypoglycémie symptomatique se manifeste dans les deux groupes tout au long de l'étude, dans une proportion respective de 61,4 % et de 66,8 % dans les groupes de l'insuline glargine et de l'insuline NPH. Par contre, l'hypoglycémie nocturne est plus fréquente tout au long de l'étude dans le groupe de l'insuline NPH, frappant 40,2 % des participants par rapport à 31,3 % des participants de l'autre groupe ( $p=0,0160$ ). À l'exception de la phase d'ajustement posologique, respectivement 26,6 % et 35,5 % des participants des groupes de l'insuline glargine et de l'insuline NPH font mention d'au moins un incident d'hypoglycémie nocturne ( $p=0,0136$ ).

Yki-Järvinen et collab. examinent l'efficacité et l'innocuité de l'insuline glargine par comparaison à l'insuline NPH dans le traitement du diabète de type II au cours d'un essai clinique de 52 semaines. Les participants adultes (n=426) sont traités par l'insuline glargine ou l'insuline NPH, administrée au coucher, tout en poursuivant leur pharmacothérapie hypoglycémiantes orale. La détermination de la dose a comme objectif une glycémie à jeun # 6,7 mmol/L. Les critères d'efficacité portent sur l'hémoglobine A1c, les fluctuations de la glycémie et la fréquence de l'hypoglycémie. À la fin de l'étude, la dose d'insuline est semblable dans les deux groupes. Les deux groupes connaissent un changement significatif de l'hémoglobine glycosylée par rapport à la valeur de référence ( $p < 0,001$ ); toutefois, il n'y a pas d'écart statistiquement significatif sur ce plan entre les groupes. Parmi les participants dont la glycémie à jeun correspond à la concentration prédéterminée, l'hypoglycémie symptomatique est moins fréquente dans le groupe de l'insuline glargine (33 % contre 50,7 %,  $p=0,027$ ) que dans l'autre groupe. De même, l'hypoglycémie nocturne est moins fréquente dans le groupe de l'insuline glargine que dans le groupe de l'insuline NPH, parmi les participants dont la glycémie à jeun ne s'est pas abaissée au niveau fixé (9,0 % contre 21,4 %,  $p=0,012$ ), comme parmi les patients dont la glycémie à jeun correspond à l'objectif fixé (12,6 % contre 28,8 %,  $p=0,011$ ).



**Effets indésirables :** Les effets indésirables attribuables à l'insuline glargine comprennent l'hypoglycémie, une réaction au site de l'injection, de la douleur au site de l'injection (2,7 %), des éruptions cutanées et du prurit. Dans une étude, la présence d'une rétinopathie de stade trois chez certains participants traités par l'insuline glargine a soulevé la question de la sécurité du produit sur ce plan. Toutefois, un groupe d'experts indépendants a jugé, après examen des données, que l'effet n'est pas imputable au médicament. Le fabricant prendra tout de même cet aspect en considération dans le cadre d'un essai de phase IV, qui devrait se terminer en octobre 2004.

**Conclusion :** Le diabète sucré, maladie fréquente, entraîne des complications microangiopathiques et macroangiopathiques. À l'heure actuelle, deux millions de Canadiens en souffrent, et la prise en charge de la maladie et de ses complications occasionnent des coûts s'élevant à neuf milliards de dollars par an. L'insuline glargine serait avantageuse de par ses caractéristiques pharmacocinétiques se traduisant par une libération (ou concentration) uniforme, étalée sur la période de 24 heures, mimant ainsi la sécrétion basale d'insuline. Le produit est comparable à l'insuline NPH sur le plan de son effet sur l'hémoglobine A1c, indice du contrôle glycémique. Par contre, il ne peut être administré en combinaison avec d'autres types d'insuline, d'où la nécessité pour certains patients d'augmenter le nombre d'injections quotidiennes, situation indésirable dans certains cas.

- Références :**
- AHFS First Fax new drug overview. Am J Health-Syst Pharm 2000;57(21):1960-1.
  - Berger M. Safety of insulin glargine. Lancet 2001;357(9255):562.
  - Imran SA, Ur E. Therapeutic approaches to type 2 diabetes. Drug Ther Maratime Pract 2001;24(2):7-12.
  - Riley TN, DeRuiter J. How effective are the new insulin analogs in regulating glucose metabolism? US Pharm 2000;25(10):56, 58, 60-4.
  - Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes - 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001;24(4):631-6.
  - The Canadian Diabetes Association. Available: [www.diabetes.ca](http://www.diabetes.ca) (accessed May 10th, 2001).
  - The Diabetes Monitor: Insulin Glargine. Available: <http://inquirus.nj.nec.com/p?q=insulin%20glargine&f=/z/tmp/www-264051-50433/74386&k=4&sr=C:21;M:5&p=http://www.diabetesmonitor.com/lantus.htm&pc=0&r=0&d=1099983&e=C> (accessed May 10th, 2001).
  - Yki-Järvinen H, Dresser A, Ziemann M et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23(8):1130-6.

Le contenu de ce bulletin est à jour au mois mai 2001.

La liste des médicaments émergents met en évidence des médicaments non encore approuvés au Canada que l'on prévoit avoir un impact significatif sur le système de santé. L'information disponible est minimale et ces médicaments peuvent devenir dans le futur un sujet d'une première évaluation.

ISSN # 1496-9521 (enligne)