



numéro 52
novembre 2003

Notes sur les technologies de la santé en émergence

L'insuline glargine, insuline de longue durée d'action, dans le traitement du diabète sucré

Sommaire

- ✓ **L'insuline glargine est un analogue biosynthétique à action prolongée (administration univoitidienne) de l'insuline humaine.**
- ✓ **Des essais cliniques mettent en évidence que, dans le traitement du diabète de type 1, l'insuline glargine est plus avantageuse que l'insuline NPH sur le plan de la maîtrise de la glycémie.**
- ✓ **Selon des données probantes, il semblerait que l'insuline glargine réduit l'hypoglycémie, nocturne et symptomatique, comparativement à l'insuline NPH; par contre, il n'y a pas d'écart d'importance entre ces deux insulines quant à l'incidence de l'hypoglycémie grave.**
- ✓ **Quoique son utilisation soit autorisée au Canada, l'insuline glargine n'a pas encore fait son apparition sur le marché canadien.**

La technologie

Par suite de l'injection sous-cutanée, la solution acide d'insuline glargine (Lantus^{MC}; HOE 901) est neutralisée. Cette neutralisation provoque la formation de microprécipités qui assurent la libération constante d'insuline glargine sans pic d'action prononcé pendant une période de 24 heures¹.

Stade de la réglementation

L'insuline Lantus^{MC} est administrée une fois par jour en injection sous-cutanée dans le traitement de personnes âgées de plus de 17 ans souffrant de diabète de type 1 ou 2, qui nécessitent de l'insuline à longue durée d'action pour venir à bout de l'hyperglycémie¹. L'insuline glargine est commercialisée en Allemagne, aux États-Unis et au Royaume-Uni². Santé Canada a accordé un avis de conformité à Aventis Pharma Inc. le 3 avril 2002³, mais le fabricant n'a pas

encore mis son médicament sur le marché canadien (entretien personnel du 8 octobre 2003 avec Luc Sauriol, Aventis Pharma Canada, Montréal).

Groupe cible

Le diabète est un trouble lié à une défaillance de l'action de l'insuline. Environ deux millions de Canadiens sont atteints de diabète⁴, et près de 60 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année⁵. Environ 10 % des diabétiques souffrent du diabète de type 1, causé par une sécrétion insuffisante d'insuline⁴. Le traitement de cette forme de la maladie nécessite l'apport d'insuline exogène. Le diabète de type 2 découle d'une résistance à l'insuline et d'une sécrétion d'insuline variable. Le traitement de cette forme de diabète repose sur les antidiabétiques oraux et l'insuline exogène, dans certains cas.

Pratique courante

La maîtrise de la glycémie est déterminée par la surveillance des paramètres que sont l'hémoglobine glyquée A_{1c} (HbA_{1c} ou A_{1c}) et le glucose plasmatique à jeun (GPJ) ou la glycémie à jeun (GJ). La concentration d'A_{1c} rend compte du contrôle glycémique des trois ou quatre derniers mois, alors que l'autosurveillance de la glycémie (AG) précise le contrôle obtenu dans l'immédiat.

L'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁶ révèle que le maintien d'une glycémie près des valeurs normales à l'aide de l'insuline, comme l'illustre le taux d'A_{1c}, réduit la survenue des complications graves du diabète de type 1. Toutefois, de multiples injections quotidiennes d'insuline sont nécessaires pour atteindre cet objectif. Dans le cadre d'un régime d'insuline basale et d'insuline par bolus, une insuline d'action brève (p. ex., insuline régulière, insuline lispro) est administrée avant chaque repas en association avec une insuline basale, de longue durée d'action (p. ex., insuline isophane (NPH), insuline ultralente).

Tableau 1 : Essais cliniques randomisés comparant l'insuline glargine administrée une fois par jour et l'insuline NPH dans le traitement du diabète de type 1

Essai insuline	Insuline glargine (valeur de base moyenne ± ÉT)	Insuline NPH (valeur de base moyenne ± ÉT)	Insuline glargine (changement moyen du début à la fin de l'essai)	Insuline NPH (changement moyen du début à la fin de l'essai)	p, insuline glargine contre insuline NPH
Raskin et collab., ^{‡14} 16 s, n=619 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	7,6 ± 1,2 9,7 ± 3,3	7,7 ± 1,2 9,6 ± 2,6	-0,1 -1,7	-0,1 -0,6	PS 0,0001
Ratner et collab., ^{‡13} 28 s, n=534 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	7,7 ± 1,2 9,2 ± 2,7	7,7 ± 1,1 9,7 ± 3,0	-0,16 -1,1	-0,21 -0,9	PS PS
Garg et collab., ^{†9} 28 s, n=45 A _{1c} moyenne (%) GPJ moy. (mmol/L)	PI 11,4 ± 1,0	PI 10,1 ± 1,1	PI -3,3	PI -0,8	PI PS
Hershon et collab., ^{†12} 28 s, n=394 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	7,7 dans l'ensemble 9,3 dans l'ensemble		PI -1,38	PI -0,8	PI 0,014
Fulcher et collab., ^{*7} 30 s, n=125 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	9,18 ± 11,2 11,2 ± 3,5	9,72 ± 1,3 11,4 ± 4,1	-1,04 -3,46	-0,51 -2,34	0,009 0,003
Home et collab., ^{‡11} 28 s, n=585 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	7,9 ± 1,2 9,3 ± 2,7	8,0 ± 1,2 9,2 ± 2,4	0,21 -1,17	0,1 -0,89	PS PS
Porcellati et collab., ^{§10} 52 s, n=121 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	PI PI	PI PI	-0,5 PI	-0,1 PI	<0,05 PI
Rosetti et collab., ^{§8} 12 s, n=51 A _{1c} moyenne (%) GJ moy. (mmol/L)	6,8 ± 0,2 7,0 ± 0,2 PI	6,9 ± 0,1 PI	-0,4; -0,4** PI	0,1 PI	<0,04 PI

*insuline NPH une fois par jour; †insuline NPH deux fois par jour; ‡insuline NPH une ou deux fois par jour; §Insuline NPH quatre fois par jour; **insuline glargine au souper par rapport à insuline glargine au coucher par rapport à insuline NPH; s = semaine; PS = pas significatif (p>0,05); PI = pas indiqué.

Données probantes

Parmi les huit essais cliniques repérés⁷⁻¹⁴, cinq ont été publiés sous forme de résumé^{7,9-12}. Ces essais comparent l'insuline glargine et l'insuline NPH. L'effet de l'insuline sur l'apparition des complications diabétiques au long cours ne peut être évalué en raison de la brièveté des essais. Ceux-ci sont tous ouverts vu la possibilité de distinguer les deux produits l'un de l'autre, l'insuline NPH étant une solution trouble, tandis que l'insuline glargine est une solution claire.

Trois essais cliniques mentionnent une réduction significative de l'A_{1c} de plus grande ampleur^{7,8,10}. D'autre part, trois essais indiquent que la réduction de la GJ est beaucoup plus grande dans le groupe de l'insuline glargine que dans le groupe de l'insuline NPH^{7,12,14}.

Deux de trois essais¹⁵⁻¹⁷ comptant 474 enfants et adolescents et dont la durée va de six mois à douze mois sont publiés sous forme de résumé^{16,17}. On n'observe pas d'écart de taux d'A_{1c} notable entre les groupes d'intervention. Deux essais mentionnent une aug-

mentation de la concentration d'A_{1c}^{15,16}. Il semblerait, selon des données probantes, que la GJ est plus basse sous l'effet de l'insuline glargine^{15,17}.

Effets indésirables

Aucune différence d'importance sur le plan de la fréquence de l'hypoglycémie grave n'est signalée dans les essais cliniques chez l'adulte d'une durée supérieure à 12 semaines. Certains essais cliniques indiquent une diminution notable de l'hypoglycémie nocturne^{7,8,10,13} ou de l'hypoglycémie symptomatique¹² dans le groupe de l'insuline glargine, par rapport au groupe de l'insuline NPH. Les malades ayant éprouvé de la douleur ou une réaction au site d'injection sont plus nombreux dans le groupe de l'insuline glargine que dans le groupe de l'insuline NPH^{13,14}, présumément en raison de l'acidité de la solution¹⁸.

Administration et coût

L'insuline glargine se présente en flacon de 10 mL et en cartouche de 3 mL dont la concentration est 100 UI/mL¹. Si l'insuline glargine est injectée au même moment qu'une autre insuline, il faut utiliser deux seringues distinctes¹.

Aux États-Unis, le prix de gros moyen du flacon de 10 mL est de 46,99 \$US¹⁹. Le prix au Canada est encore inconnu. Selon le National Institute for Clinical Excellence au Royaume-Uni, le ratio coût-efficacité incrémental annuel de l'insuline glargine comparativement à l'insuline NPH dans le traitement du diabète de type 1 varierait de 3 500 £ à 16 000 £ par année de vie pondérée par la qualité²⁰.

Activités dans le domaine

L'insuline à libération lente produite par acylation des acides gras, l'insuline détémir (NN304), est actuellement mise à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques de phase III. Par ailleurs, une insuline humaine à libération contrôlée pendant 24 heures est à l'étude²¹.

Taux d'utilisation

La satisfaction du malade à l'égard de son traitement est plus élevée s'agissant de l'insuline glargine que de l'insuline NPH²², et certains patients voudront

sans doute passer de l'insuline NPH deux fois par jour à l'administration unique quotidienne d'insuline glargine. L'optimisation de la dose de l'insuline NPH obtenue par le patient de concert avec son médecin peut être inapplicable à l'insuline glargine²³. Cette optimisation devra donc être reprise après la substitution.

Le coût plus élevé que celui des autres insulines ainsi que l'absence de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité au long cours limiteront peut-être la diffusion de l'insuline glargine.

Les essais cliniques portant sur le traitement du diabète de type 2 ne font pas ressortir d'amélioration du contrôle glycémique, mais font état d'une diminution de l'incidence de l'hypoglycémie nocturne. Une évaluation de phase IV sera effectuée pour déterminer si l'insuline glargine participe à la survenue de la rétinopathie²⁴.

Questions d'implantation

L'insuline glargine représente une option thérapeutique dans le traitement du diabète de type 1. Les données probantes favorisant son utilisation au détriment de l'insuline NPH sont limitées, de sorte que le choix de ce médicament par rapport aux autres options disponibles relèvera sans doute des préférences du malade et de son médecin.

Références

1. *Lantus™ [insulin glargine (rDNA origin)]: solution for injection 100 IU/mL. Antidiabetic agent: long-acting recombinant human insulin analogue* [product monograph]. Laval (QC): Aventis Pharma; 2002.
2. *Lantus® (insulin glargine)*. Hamilton (OH): Diabetes 123 and the DiabetesMonitor; 2003. Available: <http://www.diabetesmonitor.com/lantus.htm> (accessed 2003 May 22).
3. Notices of compliance: biologics and radiopharmaceuticals for human use: January 1 - December 13, 2002. In: *Therapeutic Products Directorate* [database online]. Ottawa: Health Canada; 2002. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/hpbdgps/therapeut/htmleng/noc_drugs.html (accessed 2003 May 2).
4. *Diabetes*. Montreal: IMS Health Canada; 2002. Available: http://www.imshealthcanada.com/htmen/3_1_31.htm (accessed 2003 Apr 23).
5. Diabetes Division, Bureau of Cardio-Respiratory Diseases and Diabetes, Laboratory Centre for Disease Control, Health Protection Branch, Health Canada. *Diabetes in Canada: national statistics and opportunities for improved surveillance, prevention and control*. Ottawa: Health Canada; 1999. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/dic-dac99/Diab99_e.pdf (accessed 2003 May 2).

6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
7. Fulcher G, Yue D, Gilbert RE. Insulin glargine vs. NPH insulin in patients with type I diabetes: the effects of intensive insulin therapy on glycaemic control, hypocaemia and quality of life [poster]. 38th EASD Annual Meeting; 2002; Budapest, Hungary.
8. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003;26(5):1490-6.
9. Garg SK, Chase HP, Marshall G. Plasma glucose profiles in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin [abstract]. *Diabetes* 2001;50 Suppl 2:A435-A436.
10. Porcellati F, Rossetti P, Fanelli CG, Scionti L, Brunetti P, Bolli GB. Glargine vs NPH as basal insulin in intensive treatment of T1DM given lispro at meals: one year comparison [abstract]. *Diabetologia* 2002;45 Suppl 2:A51. Available: <http://www.easd.org/38th/abstracts/OP25.html> (accessed 2003 May 1).
11. Home P. A randomized, multicentre trial of insulin glargine versus NPH insulin in people with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2002;45 Suppl 2:A258. Available: <http://www.easd.org/38th/abstracts/PS62.html> (accessed 2003 May 1).
12. Hershon K, Blevins T, Donley D, Littlejohn C. Beneficial effects of insulin glargine compared to NPH in subjects with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 1:A15. Available: <http://www.easd.org/37th/Abs01/52.html> (accessed 2003 May 1).
13. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(5):639-43. Available: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/23/5/639.pdf> (accessed 2003 Apr 30).
14. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Hallé JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1666-71. Available: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/23/11/1666.pdf> (accessed 2003 Apr 30).
15. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K, Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(4):369-76.
16. Herwig J, Scholl-Schilling G, Böhles H. Experience with insulin glargine in children, juveniles, and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study [abstract]. *Diabetologia* 2002;45 Suppl 2:A281-A282. Available: <http://www.easd.org/38th/abstracts/PS70.html> (accessed 2003 May 1).
17. Murphy N, Keane S, Ong K, Ford-Adams M, Edge J, Dunger D. A randomized crossover trial comparing insulin glargine plus insulin lispro with NPH insulin plus soluble insulin in adolescents with type 1 diabetes [abstract]. *Diabetologia* 2002;45 Suppl 2:A281. Available: <http://www.easd.org/38th/abstracts/PS70.html> (accessed 2003 May 1).
18. Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002;36(6):1019-27.
19. *Drug topics red book*. Montvale (NJ): Medical Economics; 2002.
20. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine* [Technology appraisal guidance no.53]. London: The Institute; 2002. Available: http://www.nice.org.uk/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf (accessed 2003 Apr 18).
21. BCCH Endocrinology & Diabetes Unit. *Diabetes in the news: a new long-acting form of insulin*. Vancouver: Children's & Women's Health Centre of British Columbia; 2002. Available: <http://www.cw.bc.ca/endodiab/diab-news.asp> (accessed 2003 May 26).
22. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18(8):619-25.
23. Home P. Insulin glargine: the first clinically useful extended-acting insulin in half a century? *Expert Opin Invest Drugs* 1999;8(3):307-14.
24. Jenkins JK. *NDA 21-081* [letter]. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration; 2000. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2000/21081ltr.pdf> (accessed 2003 May 14).

Ce résumé a été préparé par **Kirsten Garces, B.pharm., OCCETS**

L'OCCETS assume l'entière responsabilité de ce bulletin et nous apprécions les commentaires des examinateurs suivants :

Marshall Dahl, B.Sc., M.D., Ph.D., F.R.C.P.C. cert. Endo.

Professeur clinicien adjoint, Endocrinologie
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Muhammad Mamdani, Pharm.D., M.A., M.P.H.
Membre du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS
Professeur adjoint, Université de Toronto
Scientifique, Institute for Clinical Evaluative Sciences
Toronto (Ontario)

Ellen L Toth, M.D., F.R.C.R.C.
Professeure, Département de médecine
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

Aventis Pharma Canada
Montréal (Québec)

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimé)
Numéro de la convention
de poste-publications : 40026386