

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

ABASAGLAR 100 unités/mL, solution injectable

B/5 cartouches (CIP : 34009 300 161 6 9)

B/5 stylos préremplis (CIP : 34009 300 162 1 3)

Laboratoire LILLY FRANCE

DCI	insuline glargine
Code ATC (2015)	A10AE04 (insulines et analogues d'action lente par voie injectable)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans »

SMR	Important
ASMR	En tant que médicament biosimilaire de la spécialité LANTUS, ABASAGLAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place d'ABASAGLAR dans la prise en charge des diabètes de type 1 et de type 2 est la même que celle de LANTUS :</p> <p>Dans le diabète de type 1, ABASAGLAR est un traitement de 1^{ère} intention chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 5 ans et de 2^{ème} intention chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans.</p> <p>Dans le diabète de type 2 de l'adulte, ABASAGLAR est un traitement de 2^{ème} intention.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 septembre 2014 ; Modification du nom de spécialité ¹ le 3 décembre 2014 Médicament soumis à PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament biosimilaire de LANTUS

Classification ATC	2015 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
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités ABASAGLAR, à base d'insuline glargine (insuline analogue de l'insuline humaine d'action lente) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. ABASAGLAR est un médicament biosimilaire dont la spécialité de référence est LANTUS (insuline glargine).

Leurs dosages en insuline glargine, indications, posologies et modes d'administration sont identiques. En revanche, les deux médicaments diffèrent par leur composition en excipients, et à la différence de LANTUS, ABASAGLAR n'existe pas sous forme de flacon.

LANTUS a fait l'objet d'une réévaluation à l'initiative de la Commission le 7 mai 2014, en raison de l'identification d'une potentielle majoration du risque de cancer avec l'insuline glargine. La Commission a considéré que le SMR de LANTUS restait important dans le diabète de type 1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, et dans le diabète de type 2. La Commission de la Transparence n'avait pu confirmer l'avantage reconnu auparavant à LANTUS (ASMR mineure en termes de tolérance) dans le diabète de type 1 et de type 2 et avait considéré que LANTUS n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes ou adolescents et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

Le SMR est important et l'ASMR de niveau V dans le « traitement du diabète sucré de l'enfant âgé de 2 à 5 ans » (avis du 18 décembre 2013, extension d'indication).

¹ Précédemment ABASRIA.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

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

Le schéma posologique d'ABASAGLAR (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. [...]

Populations particulières

Sujet âgé (≥ 65 ans)

Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline.

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Insuffisance hépatique

Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine ont été établies chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. Les données disponibles sont détaillées dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP.

La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 2 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

Transition d'autres insulines à ABASAGLAR

Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par ABASAGLAR, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux associés). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Diabète de type 1

Le traitement des patients diabétiques de type 1 repose sur une insulinothérapie, associée à une prise en charge nutritionnelle.

Selon les objectifs glycémiques, les préférences et le mode de vie des patients, plusieurs schémas d'insulinothérapie peuvent être proposés :

- un schéma en 2 injections quotidiennes, avec injection d'un mélange d'insuline ou analogue d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire avant le petit déjeuner et le repas du soir ;
- un schéma en 3, 4 ou 5 injections quotidiennes, avec injection d'un mélange d'insuline ou analogue d'action rapide et d'insuline d'action intermédiaire avant le petit déjeuner et le repas du soir (l'injection d'insuline d'action intermédiaire du soir peut-être décalée au moment du coucher), et d'une insuline ou analogue d'action rapide avant le repas de midi ;
- un schéma « basal-bolus » en 3, 4 ou 5 injections quotidiennes, avec injection d'une « insuline basale » d'action intermédiaire matin et soir ou d'un analogue à longue durée d'action une à deux fois par jour, associée à l'injection en bolus avant chacun des principaux repas d'une « insuline prandiale » d'action rapide ou analogue d'action rapide ;
- un traitement par pompe portable (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 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.

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

Diabète de type 2

Le traitement des patients diabétiques de type 2 repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces, puis d'un traitement médicamenteux du contrôle glycémique en cas d'objectifs glycémiques (taux cibles d'HbA1c) non atteints. L'objectif glycémique est individualisé en fonction du profil des patients et peut évoluer au cours du temps.

Dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandés est la suivante :

- monothérapie par metformine ;
- puis bithérapie par metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c ;
- puis trithérapie par metformine associé à un sulfamide hypoglycémiant et à un inhibiteur des alpha-glucosidases ou à un inhibiteur de la DPP-4 si l'écart à l'objectif est $< 1\%$ d'HbA1c ;
- puis, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'insuline est introduite en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. Si l'IMC est supérieur ou égal à 30 ou si la prise de poids sous insuline est préoccupante, il est possible d'utiliser les analogues du GLP-1 en alternative à l'insuline.

L'insulinothérapie est aussi envisageable dans certaines situations particulières :

- au stade de la trithérapie, l'insuline peut être associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant si l'écart à l'objectif est $> 1\%$ d'HbA1c avec la bithérapie ;
- au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ou à la metformine, si l'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c sous monothérapie et en cas d'échec de la bithérapie orale, l'insuline peut être associée à la metformine ou au sulfamide hypoglycémiant.

Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débuter :

- de préférence par une insuline d'action intermédiaire (NPH) au coucher ;
- ou par un analogue à longue durée d'action, si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :

- un schéma basal-bolus
- un schéma en 1 à 3 injections quotidiennes d'insuline biphasique.

En cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/L répétées et/ou un taux d'HbA1c > 10 %, un schéma insulinaire intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

Le besoin thérapeutique en insuline glargine, en tant qu'analogue de l'insuline à longue durée d'action, dans la prise en charge des diabètes de type 1 et de type 2 est déjà couvert par les spécialités LANTUS.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de l'insuline glargine figurent dans le Tableau I.

Dans le diabète de type 1 :

- les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (insuline dégludec, TRESIBA) et 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 ;
- les insulines administrées comme insuline basale par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapide).

Dans le diabète de type 2 :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie : les insulines utilisées comme insuline basale à raison d'une injection par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir, LEVEMIR ou insuline dégludec, TRESIBA) ou 2 injections par jour (LEVEMIR), et en association à au moins un antidiabétique oral ;
- lors de la mise en place d'un schéma insulinique intensifié :
 - les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir LEVEMIR ou insuline dégludec, TRESIBA), en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide ;
 - les insulines mélangées (ou pré-mix) administrées en 1 à 3 injections par jour.

Tableau I : Comparateurs d'ABASAGLAR

DCI	Nom (Laboratoire)	Action	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline NPH Insuline humaine	INSUMAN BASAL (Sanofi-Aventis France)	Intermédiaire	12/09/2007 (RI*)	Important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	INSULATARD (Novo Nordisk)		18/07/2012 (RI*)	Important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	UMULINE NPH (Lilly France)		20/02/2013 (RI*)	Important	Sans objet	Oui
Insuline détémir Analogue recombinant	LEVEMIR (Novo Nordisk)	Lente	18/12/2013 (RI*)	Important	ASMR V	Oui
Insuline glargine Analogue recombinant	LANTUS (Sanofi-Aventis France)		07/05/2014 (RI*)	Important	V par rapport aux autres insulines	Oui
Insuline dégludec Analogue recombinant	TRESIBA (Novo Nordisk)		02/04/2014 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR)	Oui
Insuline glargine Analogue recombinant	TOUJEO (Sanofi)		En cours d'évaluation par la Commission			

*RI : renouvellement d'inscription

Conclusion

Le comparateur le plus cliniquement pertinent du biosimilaire ABASAGLAR est le médicament biologique de référence, LANTUS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Australie	Oui (depuis nov. 2014)	« L'insuline glargine est un analogue de l'insuline indiqué en administration sous-cutanée une fois par jour dans le traitement du diabète de type 1 chez les adultes et les enfants, et du diabète de type 2 chez les adultes qui ont besoin d'insuline pour le contrôle de l'hyperglycémie ». (Identique à celle de LANTUS)
Suisse	Oui (depuis juil. 2014)	«Diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, nécessitant un traitement par insuline »
Canada, Japon, USA	Evaluation en cours	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni 6 études :

- 4 études de phase I ayant démontré la similarité des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'ABASAGLAR et de la spécialité de référence LANTUS chez des volontaires sains² (études ABEA et ABEI³ à la dose unique de 0,5 UI/kg en sous-cutanée, ABEM⁴ à la dose unique de 0,3 et de 0,6 UI/kg (à la demande du CHMP) en sous-cutanée) et chez des patients diabétiques de type 1 (étude ABEE à la dose unique de 0,3 UI/kg en sous-cutanée).
- 2 études de non infériorité de phase III ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ABASAGLAR et de LANTUS chez le diabétique de type 1 sur 52 semaines (période de traitement de 24 semaines et une phase d'extension de 28 semaines) (ELEMENT-1) et de type 2 sur 24 semaines (ELEMENT-2), dont les résultats sont présentés ci-après.

08.1 Efficacité

Les méthodologies des études ELEMENT-1 et ELEMENT-2 figurent dans le Tableau II.

² Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. Diabetes Care. 2015. pii: dc142623.

³ Dans cette étude, les intervalles de confiance à 90% de certains paramètres se trouvaient hors des bornes de bioéquivalence. Ceci s'expliquait par le petit échantillon de cette étude et la variabilité de la détermination de la $\frac{1}{2}$ vie d'un analogue d'action lente.

⁴ Dans cette étude, les résultats à la dose élevée (0,6 U/kg) ont suggéré un effet inférieur d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS. La comparaison des aires sous la courbe et des débits de perfusion de glucose a montré que la différence apparaissait essentiellement au cours de la phase d'absorption rapide (6 premières heures) avec un ratio de 0,66 (IC95% [0,44 - 1,08]). Après un complément d'informations demandé par le CHMP, le laboratoire a montré que cette différence s'expliquait principalement par les résultats d'un des volontaires sains ayant un profil aberrant en termes de quantité de glucose perfusé pendant la procédure de clamp et pour lequel aucune explication physiologique plausible n'a pu être trouvée (données de clamp à la dose de 0,3 U/kg dans la plage attendue et un profil PK reflétant l'absorption d'insuline). Une analyse post-hoc excluant cette seule valeur aberrante a apporté des ratios de moyennes des aires sous la courbe et du débit de perfusion du glucose proches de 1, sauf dans les 6 premières heures (ratio de 0,77 au début de l'expérience de clamp). Ceci a été considéré par le CHMP comme dans les limites acceptables étant donné la petite taille de l'essai.

Tableau II : Méthodologies des études de phase III avec Abasaglar

	ELEMENT-1 ou ABEB ⁵ chez le diabétique de type 1	ELEMENT-2 ou ABEC ⁶ chez le diabétique de type 2
Objectif principal	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ABASAGLAR versus LANTUS, administrés selon un schéma basal bolus chez des patients diabétiques de type 1	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'ABASAGLAR versus LANTUS administrés selon un schéma basal bolus chez des patients diabétiques de type 2
Méthode	Etude de phase III, randomisée, en ouvert et en 2 bras parallèles, de non infériorité versus LANTUS, en association à l'insuline lispro.	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle et en 2 bras parallèles, de non infériorité versus LANTUS, en association aux antidiabétiques oraux (ADO).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans - diabétiques de type 1 d'après les critères de l'OMS depuis au moins un an - taux d'HbA1c ≤ 11% - traitement insulinique par un schéma basal-bolus depuis au moins un an, avec comme insuline basale l'insuline NPH, LANTUS ou DETEMIR, depuis au moins 3 mois, en association avec soit l'insuline humaine, soit les analogues suivants : insuline aspart, lispro ou glulisine - IMC ≤ 35 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 18 ans - diabétiques de type 2 d'après les critères de l'OMS - taux d'HbA1c entre 7% et 11% chez les patients naïfs d'insuline, ≤ 11% chez les patients précédemment traités par LANTUS - traitement par au moins 2 ADO à doses stables au cours des 12 semaines précédentes ± LANTUS. Les patients traités par metformine et dont la clairance de la créatinine étaient comprise dans les valeurs contre-indiquées devaient arrêter ce traitement - IMC ≤ 45 kg/m²
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par un biosimilaire de l'insuline glargine - Résistance à l'insuline telle que la dose quotidienne d'insuline ≥ 1,5 U/kg - Hypoglycémie sévère, acidocétose ou diabète non contrôlé ayant entraîné l'hospitalisation : plus d'un épisode au cours des 6 mois précédents - Maladie hépatique, transplantation rénale, dialyse - Traitement antihyperglycémique oral ou traitement par pramlintide ou par des perfusions d'insuline dans les 3 mois précédents 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par une autre insuline que LANTUS au cours des 30 jours précédents - Traitement par un biosimilaire de l'insuline glargine au cours des 90 jours précédents - Antécédent de traitement insulinique avec un schéma basal bolus ou nécessité de traitement par insuline prandiale - Traitement par pramlintide dans les 30 jours précédents - Résistance à l'insuline telle que la dose quotidienne d'insuline ≥ 1,5 U/kg - Maladie hépatique, transplantation rénale, dialyse - Traitement glucocorticoïde d'une durée supérieure à 14 jours consécutifs dans les 4 semaines précédentes
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe ABASAGLAR - Groupe LANTUS <p>Le traitement était reçu une fois par jour, à la même heure, en injection sous-cutanée à l'aide d'un stylo prérempli.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Groupe ABASAGLAR - Groupe LANTUS <p>Le traitement était reçu une fois par jour, à la même heure, en injection sous-cutanée.</p>

⁵ Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015 Aug;17(8):726-33. doi: 10.1111/dom.12496. Epub 2015 Jun 23.

⁶ Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab*. 2015 Aug;17(8):734-41. doi: 10.1111/dom.12482. Epub 2015 May 31.

	ELEMENT-1 ou ABEB ⁵ chez le diabétique de type 1	ELEMENT-2 ou ABEC ⁶ chez le diabétique de type 2
	Dose initiale : calculée pour avoir une dose d'insuline équivalente à celle du traitement précédent par insuline basale. Traitement associé : insuline lispro administrée 3 fois par jour, en tant qu'insuline prandiale dans le cadre d'un schéma basal-bolus.	Dose initiale : pour les patients traités par LANTUS à l'entrée dans l'étude, la dose initiale était inchangée, déterminée par conversion des unités d'insuline ; pour les patients naïfs d'insulinothérapie, la dose initiale était de 10 U puis était adaptée durant une phase de titration. Traitement associé : traitement par ADO en cours à l'inclusion.
Déroulement de l'étude	Randomisation dans l'un des 2 groupes, ABASAGLAR ou LANTUS, une injection quotidienne, pendant 24 semaines (dont une phase de titration et une phase d'entretien de 12 semaines chacune) suivies d'une phase d'extension de 28 semaines (soit 52 semaines de traitement au total) et d'une phase de suivi de 4 semaines. Stratification sur le pays d'inclusion, le taux d'HbA1c (< 8.5% et ≥ 8.5%), et sur le moment de l'injection de l'insuline basale.	Randomisation dans l'un des 2 groupes, ABASAGLAR ou LANTUS, une injection quotidienne, pendant 24 semaines (dont une phase de titration et une phase d'entretien de 12 semaines chacune). Stratification sur le pays d'inclusion, le taux d'HbA1c (< 8.5% et ≥ 8.5%), l'utilisation d'un traitement par sulfonyles, et sur le moment de l'injection de l'insuline basale.
Critère principal de jugement	Variation du taux d'HbA1c après 24 semaines de traitement	
Parmi les critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Glycémie mesurée par autosurveillance glycémique à 7 moments de la journée : avant chaque repas, après le petit-déjeuner et le déjeuner, au coucher et à 3h du matin - Variabilité individuelle mesurée par les écart-types des glycémies à jeun - Variations des taux d'HbA1c après 6 semaines et après 12 semaines - Doses quotidiennes d'insuline basale et d'insuline lispro à la fin de l'étude - Poids 	<ul style="list-style-type: none"> - Glycémie mesurée par autosurveillance glycémique à 7 moments de la journée : avant chaque repas, après le petit-déjeuner et le déjeuner, au coucher et à 3h du matin - Variabilité individuelle mesurée par les écart-types des glycémies à jeun - Variations des taux d'HbA1c après 4, 8, 12, 16 et 20 semaines - Pourcentages de patients dont le taux d'HbA1c < 7% et dont le taux d'HbA1c ≤ 6,5% - Doses quotidiennes d'insuline basale à la fin de l'étude - Poids
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un total de 432 patients (216 patients par groupe) était nécessaire pour démontrer la non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS, en considérant une durée de traitement de 24 semaines et une marge de non-infériorité de 0,4%. Le calcul était basé sur un écart-type de la variation de l'HbA1c de 0,884%, un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 99%, et un taux de sortie d'étude de 15% a été considéré. L'effectif de cette population permettait également de démontrer la non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS, au seuil d'infériorité de 0,3% et avec une puissance de 90%.	Un total de 668 patients (334 patients par groupe) était nécessaire pour démontrer la non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS, en considérant une durée de traitement de 24 semaines et une marge de non-infériorité de 0,4%. Le calcul était basé sur un écart-type de la variation de l'HbA1c de 1,1%, un risque alpha bilatéral de 0,05 et une puissance de 99%, et un taux de sortie d'étude de 15% a été considéré. L'effectif de cette population permettait également de démontrer la non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS, au seuil d'infériorité de 0,3% et avec une puissance de 90%.
Analyse statistique	<p>Critères d'efficacité et de tolérance : sur la population « full analysis set » (FAS), basée sur le principe de l'intention de traiter, qui comprend tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Si aucune mesure n'était disponible à la 24^{ème} semaine, elle était remplacée par la dernière valeur rapportée ; si aucune mesure n'était disponible après la visite de randomisation, les valeurs étaient jugées manquantes. Une analyse a ensuite été réalisée sur la population <i>per protocole</i>.</p> <p>Critère principal d'efficacité : analyse de covariance (ANCOVA) incluant le pays, le moment de l'injection de l'insuline basale et les traitements en tant qu'effets fixes, et le taux d'HbA1c au début de l'étude en tant que covariable. La non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS était testée au seuil de 0,4% : si la limite supérieure de l'IC 95% était < 0,4%, ABASAGLAR était considéré comme non-inférieur à LANTUS et la non-infériorité était alors testée au seuil de 0,3%. Dans une analyse secondaire, la non-infériorité de LANTUS versus ABASAGLAR était testée au seuil de -0,4%.</p> <p>Critères secondaires : analyse de covariance (ANCOVA) pour les paramètres à variables continues et test de Fisher ou du Chi² pour les variables catégorielles.</p>	

Résultats :

Dans l'étude chez le diabétique de type 1, 536 patients ont été randomisés. Un patient est sorti de l'étude avant d'avoir reçu la première dose de traitement. Aussi, la population FAS était constituée de 535 patients dont 268 dans le groupe ABASAGLAR et 267 dans le groupe LANTUS. Au final, 253 patients (94,4%) et 256 (95,9%) patients ont reçu le traitement jusqu'à la 24^{ème} semaine respectivement dans les groupes ABASAGLAR et LANTUS.

Le nombre de patients dont le taux d'HbA1c à l'entrée dans l'étude était inférieur à 7% était significativement plus élevé dans le groupe ABASAGLAR ($p = 0,022$). Les autres caractéristiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes de traitement.

L'âge moyen des patients était de $41,2 \pm 13,4$ ans ; plus de la moitié (57,9%) étaient des hommes. La durée médiane du diabète était de 14,5 ans, la valeur médiane du taux d'HbA1c à l'inclusion était de 7,7%. La majorité des patients (84,5%) était traitée par LANTUS à l'entrée dans l'étude.

Dans l'étude chez le diabétique de type 2, 756 patients ont été randomisés, dont 376 dans le groupe ABASAGLAR et 380 dans le groupe LANTUS. Au final, 334 patients (88,8%) et 328 (86,3%) patients ont reçu le traitement jusqu'à la 24^{ème} semaine respectivement dans les groupes ABASAGLAR et LANTUS.

Les caractéristiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes de traitement. L'âge moyen des patients était de $58,8 \pm 10,1$ ans ; la moitié étaient des hommes. La durée médiane du diabète était de 10,5 ans, la valeur médiane du taux d'HbA1c à l'inclusion était de 8,2%. A l'entrée dans l'étude, 39,6% des patients était traités par LANTUS.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau III.

Tableau III : Caractéristiques des patients inclus dans les études de phase III

Caractéristiques	Etude ELEMENT-1 (diabétique de type 1)				Etude ELEMENT-2 diabétique de type 2)			
	Groupe ABASAGLAR N = 268	Groupe LANTUS N = 267	Total N = 535	p	Groupe ABASAGLAR N = 376	Groupe LANTUS N = 380	Total N = 756	p
Age (années)								
Moyenne ± écart-type	41,0 ± 13,7	41,4 ± 13,3	41,2 ± 13,4	0,724	59,0 ± 10,2	58,7 ± 10,0	58,8 ± 10,1	0,675
Médiane	39,8	40,5	40,3		59,5	59,3	59,4	
Sexe, n (%)								
Hommes	155 (57,8%)	155 (58,1%)	310 (57,9%)	> 0,999	179 (47,6%)	199 (52,4%)	378 (50%)	0,216
Femmes	113 (42,2%)	112 (41,9%)	225 (42,1%)		197 (52,4%)	181 (47,6%)	378 (50%)	
Durée du diabète (années)								
Moyenne ± écart-type	16,2 ± 11,0	16,7 ± 11,0	16,4 ± 11,0	0,663	11,7 ± 6,8	11,2 ± 6,8	11,5 ± 6,8	0,391
Médiane	14,3	15,2	14,5		10,8	10,2	10,5	
Poids (kg)								
Moyenne ± écart-type	75,8 ± 16,8	74,8 ± 15,4	75,3 ± 16,1	0,461	90,4 ± 20,0	89,8 ± 19,3	90,1 ± 19,6	0,714
Médiane	74,8	73,1	74,1		87,9	88,7	88,4	
Taux d'HbA1c								
Moyenne ± écart-type	7,8 ± 1,1	7,8 ± 1,0	7,8 ± 1,1	0,748	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,1	8,3 ± 1,1	0,743
Médiane (%)	7,7	7,7	7,7		8,3	8,2	8,2	
< 8,5%, n (%)	190 (70,9%)	186 (69,7%)	376 (70,3%)	0,777	209 (55,6%)	210 (55,3%)	419 (55,4%)	0,942
≥ 8,5%, n (%)	78 (29,1%)	81 (30,3%)	159 (29,7%)		167 (44,4%)	170 (44,7%)	337 (44,6%)	
IMC (kg/m²)								
Moyenne ± écart-type	25,7 ± 4,2	25,4 ± 3,7	25,5 ± 3,9	0,489	31,9 ± 5,5	31,9 ± 5,4	31,9 ± 5,5	0,926
Médiane	25,3	25,1	25,2		31,5	31,5	31,5	
Insuline basale utilisée à l'entrée dans l'étude, n (%)								
LANTUS	218 (81,3%)	234 (87,6%)	452 (84,5%)	0,056	155 (41,2%)	144 (37,9%)	299 (39,6%)	0,372
Autre	50 (18,7%)	33 (12,4%)	83 (15,5%)		221 (58,8%)	236 (62,1%)	457 (60,4%)	

✓ **Résultats sur le critère principal**

Etude chez le diabétique de type 1

Dans la population FAS, le taux d'HbA1c a significativement diminué entre la première mesure et la mesure à la fin du traitement. La variation moyenne⁷ a été de -0,350% dans le groupe ABASAGLAR et de -0,456% dans le groupe LANTUS. La différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes à la fin du traitement a été en moyenne de 0,106% [-0,005 ;0,217], démontrant la non-infériorité d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS aux seuils prédéfinis de 0,4% et de 0,3%. Ces résultats étaient confortés par l'analyse sur la population *per protocole* : les diminutions des taux d'HbA1c ont été significatives dans les deux groupes de traitement (-0,370% et -0,468% respectivement dans les groupes ABASAGLAR et LANTUS), et la différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes à la fin du traitement a été en moyenne de 0,098% [-0,014% ;0,209%], démontrant la non-infériorité d'ABASAGLAR et de LANTUS aux seuils de non-infériorité prédéfinis de 0,4% et de 0,3% (Tableau IV).

Tableau IV : Variations moyennes des taux d'HbA1c (critère principal) - Etude ELEMENT-1

Groupe de traitement	ABASAGLAR	LANTUS	Différence ABASAGLAR-LANTUS
Variation du taux d'HbA1c (valeur initiale – valeur à la fin du traitement)			
Moyenne des moindres carrés (%)	-0,350%	-0,456%	0,106%
IC95%			[-0,005 ;0,217]
p	< 0,001	< 0,001	0,061

De plus, une analyse après 52 semaines de traitement (critère secondaire) a montré des diminutions des taux d'HbA1c par rapport aux taux initiaux de -0,256% et de -0,276% respectivement dans les groupes ABASAGLAR et LANTUS, et une différence de variation moyenne des taux d'HbA1c entre les deux groupes de 0,020% [-0,099 ;0,140], montrant la non-infériorité entre ABASAGLAR et LANTUS aux seuils de 0,4% et de 0,3%.

Etude chez le diabétique de type 2

Dans la population FAS, le taux d'HbA1c a significativement diminué entre la première mesure et la mesure à la fin du traitement. La variation moyenne a été de -1,286% dans le groupe ABASAGLAR et de -1,338% dans le groupe LANTUS. La différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes à la fin du traitement a été en moyenne de 0,052% [-0,070 ;0,175], démontrant la non-infériorité d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS aux seuils prédéfinis de 0,4% et de 0,3%. Ces résultats étaient confortés par l'analyse sur la population *per protocole* : les diminutions des taux d'HbA1c ont été significatives dans les deux groupes de traitement (-1,332% et -1,448% respectivement dans les groupes ABASAGLAR et LANTUS), et la différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes à la fin du traitement a été en moyenne de 0,116% [-0,010% ;0,242%], démontrant la non-infériorité d'ABASAGLAR et de LANTUS aux seuils prédéfinis de 0,4% et de 0,3% (Tableau V).

Tableau V : Variations moyennes des taux d'HbA1c (critère principal) - Etude ELEMENT-2

Groupe de traitement	ABASAGLAR	LANTUS	Différence ABASAGLAR-LANTUS
Variation du taux d'HbA1c (valeur initiale – valeur à la fin du traitement)			
Moyenne des moindres carrés (%)	-1,286%	-1,338%	0,052%
IC95%			[-0,070 ;0,242]
p	< 0,001	< 0,001	0,403

⁷ Les moyennes présentées pour le critère principal sont les moyennes des moindres carrés.

Par ailleurs, dans les deux études, la non-infériorité de LANTUS par rapport à ABASAGLAR a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c à 24 semaines dans le cadre de l'analyse secondaire au seuil prédéfini de -0,4%, et les résultats sur les critères secondaires sont en faveur de la non-infériorité d'ABASAGLAR versus LANTUS.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études ELEMENT-1 et ELEMENT-2

L'analyse de la tolérance porte sur la population FAS. Dans les 2 études, 644 patients (268 patients diabétiques de type 1 et 376 patients diabétiques de type 2) ont été traités par ABASAGLAR et 647 patients (267 patients diabétiques de type 1 et 380 patients diabétiques de type 2) ont été traités par LANTUS. Les données de tolérance de ces 2 études sont présentées dans le Tableau VI.

Tableau VI : Données de tolérance des études ELEMENT-1 et ELEMENT-2

Groupe de traitement	Etude ELEMENT-1*		Etude ELEMENT-2	
	ABASAGLAR (n = 268)	LANTUS (n = 267)	ABASAGLAR (n = 376)	LANTUS (n = 380)
Durée moyenne d'exposition (semaines) ± écart-type	49,3 ± 10,1	49,9 ± 8,7	22,4 ± 5,4	22,1 ± 5,8
Patients ayant eu au moins un EI, n (%)	167 (62,3%)	166 (62,2%)	196 (52,1%)	184 (48,4%)
EI les plus fréquents, n (%)				
Nasopharyngite	21 (5,6%)	22 (5,8%)	21 (5,6%)	22 (5,8%)
Infection respiratoire haute	19 (5,1%)	15 (3,9%)	19 (5,1%)	15 (3,9%)
Diarrhée	9 (2,4%)	14 (3,7%)	9 (2,4%)	14 (3,7%)
Douleurs dorsales	9 (2,4%)	10 (2,6%)	9 (2,4%)	10 (2,6%)
EI sévères, n (%)	20 (7,5%)	24 (9,0%)	15 (4,0%)	18 (4,7%)
Arrêts de traitement, n (%)	6 (1,6%)	11 (2,9%)	6 (1,6%)	11 (2,9%)
Décès, n (%)	0	1 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)

EI : évènement indésirable

* Les données présentées pour l'étude ELEMENT-1 sont celles obtenues après 52 semaines de traitement.

Hypoglycémies

L'analyse a inclus les hypoglycémies catégorisées comme sévères, nocturnes, symptomatiques documentées et asymptomatiques. Les hypoglycémies ≤ 70 mg/dL avec ou sans signe cliniques, et les cas où des signes cliniques d'hypoglycémie étaient présents alors que la glycémie était > 70 mg/dL ont été prises en compte.

Le nombre d'hypoglycémies, totales et dans chaque catégorie, n'a pas été différent entre les deux groupes de traitement⁸.

Dans l'étude chez le diabétique de type 1, à 24 semaines, 506 patients (94,6%) ont rapporté 21 389 hypoglycémies, dont 252 patients (94%) ayant rapporté 10 404 hypoglycémies dans le groupe ABASAGLAR et 254 (95,1%) patients ayant rapporté 10 985 hypoglycémies dans le groupe LANTUS. A 52 semaines, 515 patients (96,3%) ont rapporté 40 393 hypoglycémies, dont 256 (95,5%) patients ayant rapporté 19 541 hypoglycémies dans le groupe ABASAGLAR et 259 patients (97%) ayant rapporté 20 852 hypoglycémies dans le groupe LANTUS.

⁸ A noter que dans l'étude chez le diabétique de type 1, l'incidence des hypoglycémies a été significativement inférieure dans le groupe ABASAGLAR versus dans le groupe LANTUS ($p = 0,027$) à la semaine 36, et que dans l'étude chez le diabétique de type 2, l'incidence des hypoglycémies < 54 mg/dL a été significativement supérieure dans le groupe ABASAGLAR versus dans le groupe LANTUS ($p = 0,047$) à l'inclusion.

Dans l'étude chez le diabétique de type 2, à 24 semaines, 588 patients (78,5%) ont rapporté 7 409 hypoglycémies, dont 296 patients (79,4%) patients ayant rapporté 3 564 hypoglycémies dans le groupe ABASAGLAR et 292 (77,7%) patients ayant rapporté 3 845 hypoglycémies dans le groupe LANTUS.

Les hypoglycémies ≤ 54 mg/dL, totales, symptomatiques et nocturnes, survenues dans chaque étude, sont présentées dans le Tableau VII et dans le Tableau VIII.

Tableau VII : Hypoglycémies ≤ 54 mg/dL survenues dans l'étude chez le diabétique de type 1 (pendant 24 et pendant 52 semaines de traitement)

ELEMENT-1 OU ABEB Groupe de traitement	A 24 semaines		A 52 semaines	
	ABASAGLAR (n = 268)	LANTUS (n = 267)	ABASAGLAR (n = 268)	LANTUS (n = 267)
Hypoglycémie ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	224 (83,6%) 3 497	227 (85,0%) 3 608	256 (95,5%) 19 541	259 (97,0%) 20 852
Hypoglycémie nocturne ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	167 (62,3%) 933	164 (61,4%) 848	187 (69,8%) 1 584	194 (72,7%) 1 605
Hypoglycémie symptomatique ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	197 (73,5%) 2 355	201 (75,3%) 2 597	210 (78,4%) 4 239	214 (80,1%) 4 888

Tableau VIII : Hypoglycémies ≤ 54 mg/dL survenues dans l'étude chez le diabétique de type 2

ELEMENT-2 OU ABEC Groupe de traitement	A 24 semaines	
	ABASAGLAR (n = 376)	LANTUS (n = 380)
Hypoglycémie ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	158 (42,4%) 580	163 (43,4%) 689
Hypoglycémie nocturne ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	98 (26,3%) 250	98 (26,1%) 267
Hypoglycémie symptomatique ≤ 54 mg/dL Nombre de patients (%) Nombre d'évènements	116 (31,1%) 384	120 (31,9%) 400

Anticorps anti-insuline

Les proportions de patients ayant des anticorps anti-insuline détectables à l'entrée dans l'étude et chez lesquels une réponse anticorps anti-insuline est apparue au cours de l'étude, n'ont pas été significativement différentes entre les deux groupes de traitement⁹.

Dans l'étude chez le diabétique de type 1, des anticorps anti-insuline étaient détectables, à l'entrée dans l'étude, chez 17,0% des patients du groupe ABASAGLAR et chez 20,6% du groupe LANTUS, et après 24 semaines de traitement, chez 29,8% du groupe ABASAGLAR et chez 33,7% du groupe LANTUS.

Une réponse anticorps anti-insuline était apparue chez 21,1% des patients du groupe ABASAGLAR et chez 19,5% du groupe LANTUS après 24 semaines de traitement, et chez 30,9% des patients du groupe ABASAGLAR et 25,8% des patients du groupe LANTUS après 52 semaines de traitement.

Dans l'étude chez le diabétique de type 2, des anticorps anti-insuline étaient détectables, à l'entrée dans l'étude, chez 5,5% des patients du groupe ABASAGLAR et chez 3,6% du groupe LANTUS,

⁹ A noter que dans l'étude chez le diabétique de type 2, les proportions de patients ayant des anticorps anti-insuline détectables à la 4^{ème} semaine dans le groupe ABASAGLAR (7,2%) et dans le groupe LANTUS (3,6%) ont été significativement différentes ($p = 0,047$).

et après 24 semaines de traitement, chez 15,3% du groupe ABASAGLAR et chez 11,0% du groupe LANTUS.

Une réponse anticorps anti-insuline était apparue chez 6,6% des patients du groupe ABASAGLAR et chez 5,5% des patients du groupe LANTUS après 24 semaines de traitement.

8.2.2 Données issues du RCP

Les principaux effets indésirables mentionnés dans le RCP d'ABASAGLAR, identiques à ceux de LANTUS, sont :

- l'hypoglycémie, « qui est en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. [...] Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques » ;
- les affections oculaires : « un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision » ;
- les affections de la peau et du tissu sous-cutané : « comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline ».

8.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques identifiés sont les suivants :

- Risques importants :
 - Hypoglycémie
 - Réactions d'hypersensibilité
 - Réactions au site d'injection
 - Erreurs médicamenteuses (entre insulines)
- Risques potentiels
 - Développement de cancers
 - Développement d'anticorps anti-insuline

Les informations manquantes sont les suivantes :

- Utilisation au cours de la grossesse
- Utilisation chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

A titre informatif, selon les données IMS-EPPM (cumul mobile hiver 2014), LANTUS a fait l'objet de 1 842 004 prescriptions toutes présentations confondues¹⁰.

LANTUS est majoritairement prescrit dans les diabètes sucrés insulino-dépendants sans complications (26% des prescriptions).

Une majorité des prescriptions (82%) concerne des patients âgés de 55 ans et plus, avec 35% des prescriptions concernant des patients de plus de 75 ans, 26% concernant des patients de 65 à 74 ans et 23% concernant des patients de 55 à 64 ans. Les patients âgés de 5 à 24 ans représentent moins de 2% des prescriptions.

¹⁰ Total des consommations de LANTUS, présenté en cartouche, en flacon injectable, en stylo optiset, en stylo solostar et en stylo prérempli.

08.4 Résumé & discussion

La similarité des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament biosimilaire ABASAGLAR et de la spécialité de référence LANTUS, a été établie dans 4 études de phase I réalisées soit chez des volontaires sains soit chez des patients diabétiques de type 1, malgré le fait que dans 2 études, pour certains paramètres les intervalles de confiance (IC_{90%}) se trouvaient hors des bornes admises pour la bioéquivalence ([0,8 ; 1,25]). Ceci était expliqué par les faibles effectifs des sujets inclus dans l'étude et par la variabilité pour la détermination de la ½ vie d'un analogue d'action lente.

La non-infériorité d'ABASAGLAR et de LANTUS a été démontrée dans 2 études de phase III, en termes de variation des taux d'HbA1c obtenue après 24 semaines de traitement (critère principal), chez des patients diabétiques de type 1 et chez des patients diabétiques de type 2. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant.

Les profils de tolérance des deux spécialités sont similaires.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE'

La place d'ABASAGLAR dans la prise en charge des diabètes de type 1 et de type 2 est la même que celle de LANTUS.

Depuis les dernières évaluations par la Commission de la Transparence en date du 18 décembre 2013¹¹ et du 7 mai 2014¹², la place de l'insuline glargine dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 1 et de type 2 n'a pas été modifiée.

09.1 Dans la prise en charge du diabète de type 1

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans

L'insuline glargine, en tant qu'analogue à longue durée d'action, peut être utilisée comme insuline basale dans un schéma basal-bolus, en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide.

Chez l'enfant 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. L'acceptabilité du traitement (notamment le nombre d'injections quotidiennes nécessaires) est un élément important à prendre en compte, surtout chez l'enfant en bas âge.

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, dont l'insuline glargine peuvent représenter des alternatives thérapeutiques à l'insuline intermédiaire NPH, en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide.

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence du 18 décembre 2013 relatif à l'inscription dans l'extension d'indication de la spécialité LANTUS au traitement du diabète sucré chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans.

¹² Avis de la Commission de la Transparence du 7 mai 2014 relatif au renouvellement de l'inscription et à la réévaluation de la spécialité LANTUS.

09.2 Dans la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte

Les recommandations actuelles ne privilégient plus systématiquement les schémas insuliniques intensifiés. L'objectif glycémique doit tenir compte du bénéfice et des risques potentiels de l'intensification, en particulier chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités, notamment cardiovasculaires et rénales.

Les analogues à longue durée d'action, dont l'insuline glargine, peuvent être utilisés :

- lors de la mise en place d'une insulinothérapie, comme insuline basale (en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux). Selon la recommandation de la HAS, il est préconisé de débiter de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher. La prescription d'un analogue lent de l'insuline, en alternative à l'insuline intermédiaire, est à discuter si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
- lors de la mise en place d'un schéma insuliniq ue intensifié, comme insuline basale dans un schéma basal-bolus, en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

▀ Les diabètes de type 1 et de type 2 sont des maladies chroniques aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.

▀ ABASAGLAR entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important, excepté dans le diabète sucré de l'enfant âgé de 2 à 5 ans où il est mal établi.

▀ Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge des diabètes de type 1 et de type 2. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 1, excepté chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans où il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention en cas d'absence de contrôle par l'insuline intermédiaire NPH et/ou d'hypoglycémies nocturnes préoccupantes. Dans le diabète de type 2, ces spécialités sont des traitements de 2^{ème} intention ; elles représentent une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.

▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités (les autres insulines basales ou les autres schémas d'insulinothérapie dans le diabète de type 1 ; les insulines intermédiaires, l'insuline détémir, l'insuline degludec et les insulines mélangées au stade du schéma insuliniq ue intensifié dans le diabète de type 2). Chez l'enfant âgé de 2 à 5 ans, il existe des alternatives médicamenteuses : insuline NPH, insuline détémir ou autre schéma d'insulinothérapie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABASAGLAR est important dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans » et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire de la spécialité LANTUS, ABASAGLAR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

010.3 Population cible

La population cible d'ABASAGLAR est la même que celle de LANTUS.

Dans son avis du 7 mai 2014, la commission a estimé la population cible de LANTUS à environ 810 000 patients diabétiques (de type 1 et de type 2). Ceci représente la somme de 620 000 patients diabétiques déjà traités par insuline, dont 140 000 patients diabétiques de type 1 et 480 000 patients diabétiques de type 2, et de 190 000 patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux seuls, non équilibrés et éligibles à l'insulinothérapie, avec un intervalle de plausibilité compris entre 620 000 patients (borne basse) et 915 000 patients (borne haute).

Dans son avis du 18 décembre 2013, la commission a estimé entre 1 400 et 3 200 patients, la population cible additionnelle de l'insuline glargine dans le diabète de type 1 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans.

Au total, la population cible d'ABASAGLAR est comprise entre 811 400 et 813 200 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Autres demandes

La Commission réévaluera les spécialités à base d'insuline glargine (ABASAGLAR, LANTUS) en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues recombinants de l'insuline humaine d'action prolongée.