

EXAMEN DES ELEMENTS PROBANTS CONCERNANT L'INSULINE ET SES USAGES CONTRE LE DIABETE

Mars 2018

Sylvia Kehlenbrink, MD

Harvard Medical School

Marie E. McDonnell, MD

Harvard Medical School

Jing Luo, MD

Harvard Medical School

Richard Laing, MBChB, MSc (CHDC) MD

Boston University

Examen Des Elements Probants Concernant L'insuline Et Ses Usages Contre Le Diabete

Sylvia Kehlenbrink, Docteur en médecine

Division Endocrinologie, diabète et hypertension
Brigham and Women's Hospital
École de médecine de Harvard
Boston, Massachusetts

Marie E. McDonnell, Docteur en médecine

Division Endocrinologie, diabète et hypertension
Brigham and Women's Hospital
École de médecine de Harvard
Boston, Massachusetts

Jing Luo, Docteur en médecine

Brigham and Women's Hospital
Division Pharmacoépidémiologie et pharmacoéconomie
École de médecine de Harvard

Richard Laing, Bachelier en médecine et chirurgie, Docteur en médecine avec maîtrise en sciences (santé communautaire des pays en développement)

Professeur de santé mondiale
Université de Boston

Mars 2018

Publié par

Health Action International
Overtoom 60 (2) | 1054 HK Amsterdam
Pays-Bas | +31 20 412 4523
www.haiweb.org

Avis de non-responsabilité

L'étude ACCISS est prise en charge par la fondation Leona M. et Harry B. Helmsley Charitable Trust et Stichting ICF. L'analyse incluse dans ce rapport est uniquement celle des auteurs, et ne reflète pas nécessairement les opinions de la fondation Leona M. et Harry B. Helmsley Charitable Trust ou Stichting ICF. Toutes les références et conclusions sont fournies à des fins pédagogiques et indicatives,

et ne constituent en aucun cas une approbation ni une recommandation de la part de Helmsley Charitable Trust et Stichting ICF.

Licences

Ce rapport fait l'objet d'une licence internationale d'attribution non commerciale Creative 4.0. Vous pouvez partager et adapter ce contenu si vous créditez l'œuvre, intégrez un lien vers la licence et indiquez si des modifications ont été apportées. Vous n'êtes pas autorisé à faire un usage commercial de ce contenu. Pour consulter une copie de cette licence, rendez-vous sur le site <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Contenu

Contributeurs	3
Remerciements	3
Acronymes	4
Résumé analytique	5
1. Introduction	6
2. Examen documentaire - Résultats cliniques comparant l'insuline humaine à l'analogue de l'insuline	7
2.1 Introduction	7
2.2 Méthodes	9
2.3 Résultats	11
2.4 Discussion	16
2.5 Conclusion	17
3. Examen documentaire - Résultats cliniques comparant les stylos à injection d'insuline aux flacons et seringues	18
3.1 Introduction	18
3.2 Méthodes	19
3.3 Résultats	19
3.4 Discussion	20
3.5 Conclusion	20
4. Utilisation nécessaire d'insuline pour le diabète de type 2	21
4.1 Introduction	21
4.2 Objectifs glycémiques pour le diabète de type 2	21
4.3 Gestion pharmacologique du diabète de type 2	23
4.4 Conclusion	25
5. Déclaration sur l'interchangeabilité des formules d'insuline	27
5.1 Aperçu	27
5.2 Insuline biosimilaire	27
5.3 Interchangeabilité	28
5.4 Pertinence/perspective clinique	29
5.5 Conclusions	30
6. Références	31

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres de l'étude ACCISS qui ont examiné les documents et ont formulé des commentaires utiles. Les auteurs tiennent également à remercier le Dr Justin Echouffo-Tcheugui du Brigham and Women's Hospital pour son aide dans l'analyse des données, ainsi que Paul Bain, documentaliste à la Countway Library of Medicine de l'École de médecine de Harvard, pour son aide avec les très nombreuses recherches documentaires. Leur aide fut d'une aide précieuse et nous leur en sommes très reconnaissants.

Acronymes

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACCISS	Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply (Étude des défis et contraintes en matière de sources et de fourniture d'insuline)
ACCORD	Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply (Étude des défis et contraintes en matière de sources et de fourniture d'insuline)
ADA	American Diabetes Association
IC	Intervalle de confiance
DCCT	Essai sur le contrôle du diabète et ses complications
AEM	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
HbA _{1c}	Hémoglobine A _{1c}
LANCELOT	Least One Oral Antidiabetic Drug Treatment (traitement par au moins un antidiabétique oral)
PRITI	Pays à revenu intermédiaire, tranche inférieure
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Agence de réglementation des médicaments et produits de soins de santé)
NPH	Insuline neutre protamine Hagedorn
OR	Rapport de cotes
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
ERC	Essai randomisé contrôlé
RR	Réduction des risques
R.-U.	Royaume-Uni
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	États-Unis
OMS	Organisation mondiale de la santé

Résumé analytique

L'étude ACCISS (*Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply*) a été lancée pour identifier et supprimer les difficultés d'accès à l'insuline à l'échelle mondiale. Le manque d'accès à l'insuline constitue une crise sanitaire mondiale, avec des fondements concernant le prix, le marché en expansion et, peut-être le plus important, le peu de conseils à disposition des nations quant à la façon et au moment de fournir ce médicament indispensable aux diabétiques. Les conséquences de l'inaccessibilité de l'insuline à travers le monde comprennent les décès précipités chez les diabétiques de type 1, les incapacités et décès précoces dus à une maladie microvasculaire avancée entraînant cécité, amputations et insuffisances rénales. Pendant l'examen des éléments probants, quatre sujets cliniques ont été examinés en détail et d'un point de vue clinique, à savoir les résultats cliniques de l'insuline humaine par rapport à un analogue de l'insuline, et des systèmes d'administration par stylo d'injection par rapport à l'administration par seringue et en flacon ; l'utilisation de l'insuline pour traiter le diabète de type 2 ; et l'interchangeabilité des types communs d'insuline. Nos *quatre conclusions clés* qui seront abordées dans ce document sont résumées ci-après :

1. Pour les diabétiques nécessitant de l'insuline et vivant dans des milieux à faible revenu, *l'insuline humaine devrait rester la première ligne de traitement*. L'analogue de l'insuline, notamment de l'insuline basale, devrait être accessible, mais seulement pour un sous-ensemble restreint de diabétiques souffrant d'une grave carence en insuline et dont tous les facteurs de risque d'hypoglycémie ont été évalués, et qui continuent pourtant de souffrir d'hypoglycémie sévère récurrente.
2. Bien que les stylos d'injection semblent préférables en termes d'observance thérapeutique et de poursuite du traitement, ainsi que de qualité de vie, nous manquons de données appuyant une amélioration des résultats cliniques. Par conséquent, *l'utilisation des flacons et seringues, plus abordables, est encouragée et justifiée dans les milieux à faible revenu*.
3. La décision *d'utiliser de l'insuline pour le diabète autre que de type 1 dépend du degré de carence en insuline de chaque individu, et de l'efficacité (ou de l'inefficacité) des agents non insuliniques*. La décision d'ajouter de l'insuline aux agents non insuliniques dépend de l'objectif glycémique de l'individu, de son risque d'hypoglycémie, et de ses moyens économiques/du niveau de revenu de son milieu. Afin de faciliter cette prise de décision, nous avons mis au point un cadre conceptuel pour informer quant à l'utilisation d'insuline chez des diabétiques de type 2, avec des médicaments repris dans la Liste des médicaments essentiels (LME) 2017 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
4. Compte tenu de la variété des processus de fabrication et de la complexité de la production d'insuline, les consignes actuelles stipulent que *la biosimilarité et l'interchangeabilité sont deux concepts différents*. Par conséquent, *il est nécessaire de faire preuve de vigilance lors du remplacement d'une insuline par une autre*. Le contrôle glycémique, le suivi et des informations complètes sur le diabète (tant pour les patients que les médecins) restent les pierres angulaires d'une gestion sûre et efficace des personnes nécessitant de l'insuline.

L'objectif du présent document est d'orienter les secteurs de santé de la communauté mondiale en matière d'utilisation d'insuline dans les milieux à revenu modeste, en mettant l'accent sur une optimisation des bénéfices et une minimisation des risques sur la base des éléments probants actuellement disponibles.

1. Introduction

Le diabète a été décrit comme l'une des principales urgences sanitaires mondiales du 21^e siècle, dont on estime qu'il touche actuellement 415 millions de personnes à travers le monde (1). On s'attend à ce que ce nombre augmente à 642 millions d'ici à 2040. Les rapports suggèrent que 77 pour cent des diabétiques vivent dans des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (PRITI) et que 90 pour cent des nouveaux cas de diabète se déclareront dans ces pays. L'Afrique compte le pourcentage le plus élevé de personnes non diagnostiquées (~67 pour cent), et 1 personne sur 10 au Moyen-Orient et en Afrique du Nord souffre du diabète (prévalence de 9,1 pour cent) (1). De plus, les personnes affectées dans les pays en développement ont le plus souvent entre 35 et 64 ans, soit les années les plus productives de leur vie sur le plan économique (2), et plus d'un demi-million d'enfants de moins de 14 ans souffrent de diabète de type 1 (1). Des rapports peu rassurants suggèrent que les enfants en Afrique subsaharienne récemment diagnostiqués comme diabétiques de type 1 ont souvent une espérance de vie de moins d'un an (3).

En dépit de ces statistiques frappantes, le progrès en matière d'accès à l'insuline est presque inexistant, bien que cela soit indispensable à la survie des diabétiques de type 1 et souvent nécessaire pour une gestion optimale du diabète de type 2 tout au long de la vie pour éviter les conséquences désastreuses (4). Compte tenu de ce fait, une étude mondiale et innovante, l'étude ACCISS (Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply), a été lancée pour étudier la fourniture et les difficultés d'accès à l'insuline à l'échelle mondiale. Elle est gérée par Health Action International, en collaboration avec l'Université de Genève et l'École de santé publique de l'Université de Boston. L'étude ACCISS vise à décrire plus précisément les inégalités et inefficacités sur le marché mondial de l'insuline, dans le but de développer une approche scientifique pour résoudre ces problèmes (5).

En parfait accord avec les objectifs de l'étude ACCISS, cet examen des éléments probants se penche sur un obstacle majeur à l'accès mondial à l'insuline, notamment le peu de conseils à disposition des nations quant à la façon et au moment de fournir de l'insuline aux personnes atteintes de diabète. Quatre sujets cliniques sont examinés en détail et d'un point de vue clinique, à savoir les résultats cliniques de l'insuline humaine par rapport à un analogue de l'insuline ; les résultats cliniques des systèmes d'administration par stylo d'injection par rapport à l'administration par seringue et en flacon ; les indications d'utilisation de l'insuline pour traiter le diabète de type 2 ; et l'interchangeabilité des types communs d'insuline. Les présentes consignes à l'intention des secteurs des soins de santé de la communauté mondiale *visent à réduire les obstacles à l'augmentation de la production et des approvisionnements d'insuline aux diabétiques en ont le plus besoin à travers le monde.*

2. Comparaison des résultats cliniques de l'insuline humaine et de l'analogue de l'insuline

2.1 Aperçu

Conclusions clés : insuline humaine par rapport à l'analogue de l'insuline

L'insuline humaine devrait rester la première ligne de traitement pour les diabétiques nécessitant de l'insuline (tous les patients souffrants de diabète de type 1 et d'autres types de carence en insuline) qui vivent dans des milieux à faible revenu.

L'analogue de l'insuline (notamment de l'insuline basale) devrait être accessible, mais seulement pour un sous-ensemble restreint de diabétiques souffrant d'une grave carence en insuline et dont tous les facteurs de risque d'hypoglycémie ont été évalués, et qui continuent de présenter les caractéristiques suivantes :

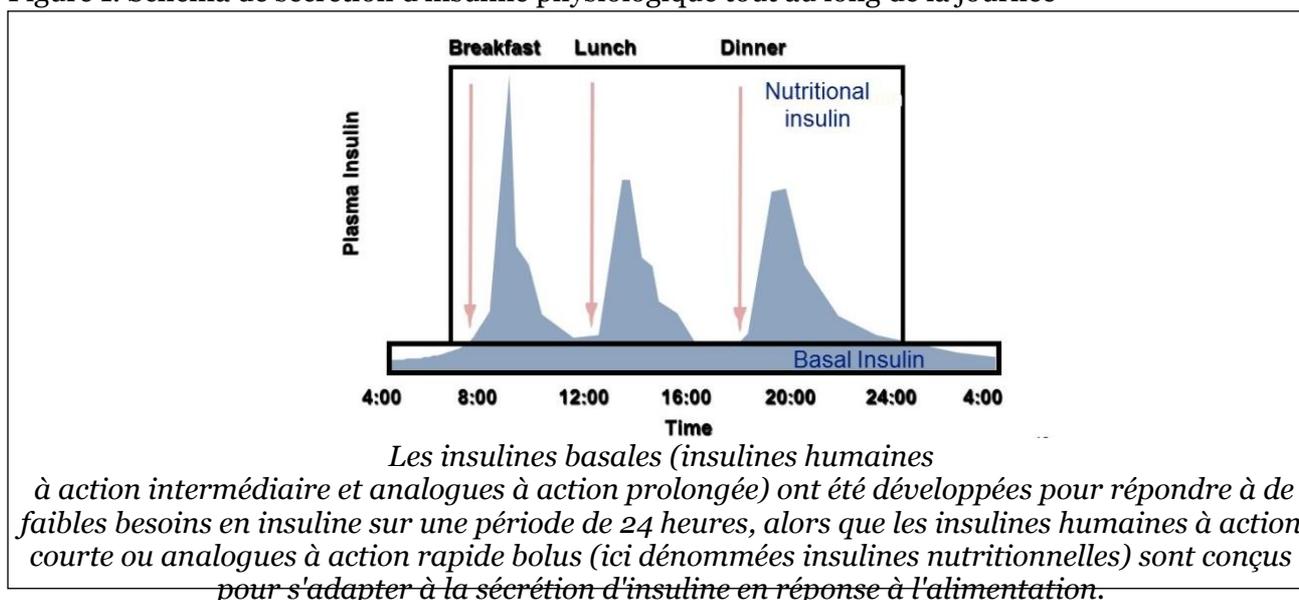
- hypoglycémie sévère récurrente
- perte importante de productivité en raison d'épisodes hypoglycémiques symptomatiques récurrents

L'analogue de l'insuline basale pourrait également être envisagé dans les cas suivants :

- incapacité intellectuelle significative ne pouvant être surveillée étroitement ou de façon autonome
- diabétiques de type 1 avec insécurité alimentaire significative
- diabétiques de type 1 incapables de s'injecter de l'insuline deux fois par jour (par ex. en raison d'une incapacité physique)

Les connaissances actuelles concernant l'impact du traitement insulinaire sur les résultats cliniques découlent essentiellement de deux études publiées il y a plus de dix ans et s'appuyant uniquement sur les insulines humaines, à savoir l'Essai sur le contrôle du diabète et ses complications (DCCT) (6) chez les diabétiques de type 1 et l'étude « United Kingdom Prospective Diabetes Study » (UKPDS) concernant le diabète de type 2 (7). Depuis que ces études ont démontré pour la première fois les bénéfices cliniques significatifs d'un taux de glycémie maintenu sous 200 mg/dl et d'une HbA_{1c} de ~7 pour cent, l'utilisation de l'insuline pour traiter le diabète de type 1 et 2 a considérablement augmenté. Au fur et à mesure de l'expansion de ce marché, des insulines humaines modifiées chimiquement, les analogues de l'insuline, ont principalement été développées et étudiées pour répondre aux critères de non-infériorité par rapport aux anciennes insulines en matière d'objectifs glycémiques. Les résultats ont été appliqués à d'autres domaines cliniques, notamment ceux concernant les caractéristiques d'absorption, la variabilité glycémique, et surtout, le risque de manquer de sucre dans le sang, ce que l'on appelle l'hypoglycémie. D'un point de vue thérapeutique, les produits insulinaires ont deux fonctions de base, à savoir satisfaire un besoin d'insuline stable sur une période de 24 heures (insuline basale ; généralement à action prolongée ou intermédiaire), et satisfaire un besoin d'insuline à court terme après un repas ou réduire un taux glycémique trop élevé (insuline bolus ; généralement à action courte ou rapide) (Figure 1). Alors que l'insuline basale est la plus essentielle pour les diabétiques de type 1, l'insuline bolus est également nécessaire en cas de carence absolue en insuline afin de contrôler les symptômes de l'hyperglycémie, pour éviter les complications telles que l'acidocétose, et pour maintenir des objectifs glycémiques personnalisés réguliers au fil du temps. Pour le diabète de type 2, l'utilisation d'insuline basale sans insuline nutritionnelle est la pratique la mieux fondée et suffit souvent pour contrôler durablement la maladie. Dans les deux cas, l'insuline bolus, bien qu'elle soit souvent nécessaire, augmente le risque d'hypoglycémie principalement en raison de la difficulté d'adapter la dose d'insuline en fonction de l'apport nutritionnel, tant en termes de moment de prise que de quantité.

Figure 1. Schéma de sécrétion d'insuline physiologique tout au long de la journée



Seules les insulines humaines à action courte et intermédiaire ont été incluses à la Liste des médicaments (LEM) essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Toutefois, les nouveaux analogues de l'insuline ont gagné en popularité ces dernières années et dominent désormais le marché dans de nombreux pays à revenu élevé (8). Une polémique s'est déclenchée autour du bénéfice de ces analogues par rapport aux insulines humaines, notamment au regard de leurs coûts élevés. Dans le cadre de la dernière révision et mise à jour de la LME en 2017, le Comité d'experts de l'OMS a reçu une requête pour l'ajout de l'analogue de l'insuline à action prolongée à la liste, en avançant principalement le risque réduit d'hypoglycémie lié aux analogues de l'insuline à action prolongée (9). Cependant, après examen des éléments probants, le Comité d'experts de l'OMS a recommandé de ne pas ajouter les analogues de l'insuline à la Liste des médicaments essentiels (10). Les experts avaient conclu que les avantages modestes de l'analogue de l'insuline (risque réduit d'hypoglycémie), compte tenu de son coût élevé, ne justifiaient pas de l'ajouter à la liste (9).

Tableau 1. Types communs d'insuline

Type d'insuline	Nom	Type : Humaine/analogue	Type : Basale/nutritionnelle	Liste OMS des médicaments essentiels Oui/Non
Action rapide	Aspartate (Novolog®) Lispro (Humalog®) Glulisine (Apidra®)	Analogue	Nutritionnelle	Non
Action courte	Régulière (Humulin R®) Novolin R®	Humaine	Nutritionnelle	Oui
Action intermédiaire	NPH (Humulin N®) Novolin N®	Humaine	Basale	Oui

Action prolongée	Glargine (Lantus®) Detemir (Levemir®)	Analogue	Basale	Non
	Glargine (Toujeo®) Degludec (Tresiba®)	Analogue	Basale	Non
Insuline prémélangée	NPH/régulière (Humulin® 70/30, Novolin® 70/30)	Humaine	Basale + Nutritionnelle	Non
	Lispro protamine/lispro (Humalog® 75/25, Humalog® 50/50)	Analogue	Basale + Nutritionnelle	Non
	Asparte Protamine/Asparte (Novolog® 70/30)	Analogue	Basale + Nutritionnelle	Non

Les différences du niveau de risque d'hypoglycémie entre les produits insuliniques constituent un facteur important. La plupart des sources conviennent qu'un taux de glycémie inférieur à 70 mg/dl (<3,9 mmol/l) est excessivement faible et risque d'entraîner des symptômes allant d'une sudation excessive/de tremblements à des pertes de conscience.¹¹ Un faible taux glycémique est un effet secondaire inattendu du traitement insulinique, il est donc conseillé à tous les utilisateurs d'insuline de bien se renseigner pour savoir comment éviter l'hypoglycémie et utiliser le traitement insulinique dès le début. L'hypoglycémie a longtemps été classée comme *sévère* ou *non sévère*, non pas en fonction du niveau de glycémie, mais de la conséquence grave de l'épisode et de la capacité de l'individu à s'administrer ou non la dose de façon autonome. L'hypoglycémie sévère a été décrite dans l'étude DCCT (6) et cette définition a été utilisée dans les études ultérieures. Pour être qualifié d'hypoglycémie sévère, un épisode devait impliquer l'assistance d'un tiers ainsi qu'un coma ou des crises nécessitant l'administration de glucagon, de dextrose en intraveineuse ou de substances glucidiques orales par un tiers (11). Alors que les études diffèrent concernant les associations identifiées entre l'hypoglycémie sévère et ses résultats, de nombreuses études n'ont cessé de l'associer à des résultats négatifs, dont la perte de productivité, les maladies cardiovasculaires et la mortalité (12).

L'une des principales responsabilités d'un système de santé est de garantir l'accès aux médicaments essentiels dont la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été assurées, et à les utiliser d'une manière scientifiquement fiable et rentable. ⁴ Compte tenu de la récente décision du Comité d'experts de l'OMS de ne pas ajouter l'analogue de l'insuline à la LME, et du débat toujours en cours concernant les bénéfices de l'analogue pour le diabète de type 1 et de type 2, nous avons effectué un examen documentaire complet visant à résumer les données les plus récentes. L'examen actuel cherchait à mettre à jour les éléments probants pour l'analogue de l'insuline à action prolongée *et* courte depuis l'examen systématique et la méta-analyse de l'analogue de l'insuline par Tricco et al. en 2014 (13).

2.2 Méthodes

Critères d'admissibilité

Un examen systématique a été mené par Tricco et al. le 8 janvier 2013, publié en 2014 (13) et inclus parmi les éléments probants concernant les analogues de l'insuline à action prolongée pour la Liste des médicaments essentiels 2017 de l'OMS. En nous basant sur ce travail, nous avons cherché de nouvelles études menées entre le 1^{er} janvier 2013 et le 5 janvier 2017. Étant donné que les essais randomisés contrôlés (ERC) et les examens systématiques des ERC constituent la référence idéale pour les outils d'évaluation des interventions, seuls les examens systématiques, méta-analyses et

ERC comparant directement l'insuline humaine à l'analogue de l'insuline ont été évalués. Vu que les nouvelles insulines telles que degludec, U500 et glulisine n'ont généralement pas été soumises à une étude de comparaison avec l'insuline humaine et ne sont pas beaucoup commercialisées dans les PRITI, elles n'ont pas été incluses dans cet examen.

Les études impliquant des enfants et des adultes atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2, excepté les femmes enceintes, ont été incluses. Seules les études de résultats à texte intégral et comité de lecture, rédigées en anglais, ont été incluses. Les données non publiées et extraits isolés n'ont pas été inclus dans l'analyse. Seules les études impliquant des patients humains externes, et non des animaux ou des cultures cellulaires, ont été incluses. Les études impliquant des patients traités par perfusions d'insuline ou glucocorticoïdes à forte dose, ou atteints de cancers ou de maladies graves ont été exclues. Les études exclues étaient des examens, études de cas, modèles décisionnaires, actualités, correspondances, commentaires, extraits de conférences, affiches ou études mentionnées dans des livres ou revues commerciales.

Recherche documentaire

Une recherche PubMed concernant des articles sur l'insuline lispro, asparte, glulisine, lente, ultralente, glargine, détémir, degludec indépendamment de la dose ou du calendrier, ou de l'administration par seringue, stylo ou pompe publiées depuis 2013, et indépendamment du modèle d'étude ou des contrôles, a été effectué le 5 janvier 2017, avec les termes suivants :

```
("Insulins"[mesh:noexp] OR "Insulin Lispro"[Mesh] OR "Insulin Aspart"[Mesh] OR "insulin glulisine" [Supplementary Concept] OR "Insulin, Lente"[Mesh] OR "Insulin, Ultralente"[Mesh] OR "Insulin Glargine"[Mesh] OR "Insulin Detemir"[Mesh] OR "insulin degludec" [Supplementary Concept] OR "insulin degludec, insulin aspart drug combination" [Supplementary Concept] OR "Biphasic Insulins"[Mesh] OR lispro[tiab] OR lyspro[tiab] OR lysb28[tiab] OR lys b28[tiab] OR humalog[tiab] OR aspart[tiab] OR b28asp[tiab] OR b28 asp[tiab] OR novolog[tiab] OR novorapid[tiab] OR glulisine[tiab] OR lysB3[tiab] OR gluB29[tiab] OR lente[tiab] OR monotard[tiab] OR ultralente[tiab] OR glargine OR glyA21[tiab] OR lantus[tiab] OR basaglar[tiab] OR hoe 901[tiab] OR hoe901[tiab] OR detemir[tiab] OR nn304[tiab] OR nn 304[tiab] OR biphasic insulin[tiab] OR insulin analog*[tiab] OR short acting insulin*[tiab] OR fast acting insulin*[tiab] OR rapid acting insulin*[tiab] OR long acting insulin*[tiab] OR ultralong acting insulin*[tiab] OR ultra long acting insulin*[tiab])
```

AND

```
("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab])
```

AND

```
("2013/01/01 »[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
```

NOT

```
("Animals"[mesh] NOT "Humans"[mesh])
```

Les termes de recherche et la syntaxe ont été créés avec l'aide d'un documentaliste de la Countway Library of Medicine de l'Université de Harvard.

Méta-analyse

Nous avons tenté d'intégrer à l'examen systématique les méta-analyses récemment publiées qui concernaient des études portant spécifiquement sur l'hypoglycémie sévère. Les données récoltées étaient insuffisantes pour effectuer une méta-analyse formelle sur des populations spécifiques (par ex. diabète de type 1 et de type 2, insuline à action prolongée et rapide). Nous avons donc eu recours à une technique de méta-analyse permettant d'évaluer l'effet général de l'analogue de l'insuline sur l'hypoglycémie sévère. Nous avons regroupé les estimations de risque spécifiques à chaque étude en utilisant un modèle d'effets aléatoires permettant d'obtenir une estimation récapitulative unique. La méta-analyse basée sur un modèle d'effets aléatoires autorise un certain degré d'hétérogénéité entre les études. Nous avons obtenu des estimations accompagnées d'intervalles de confiance (IC) de

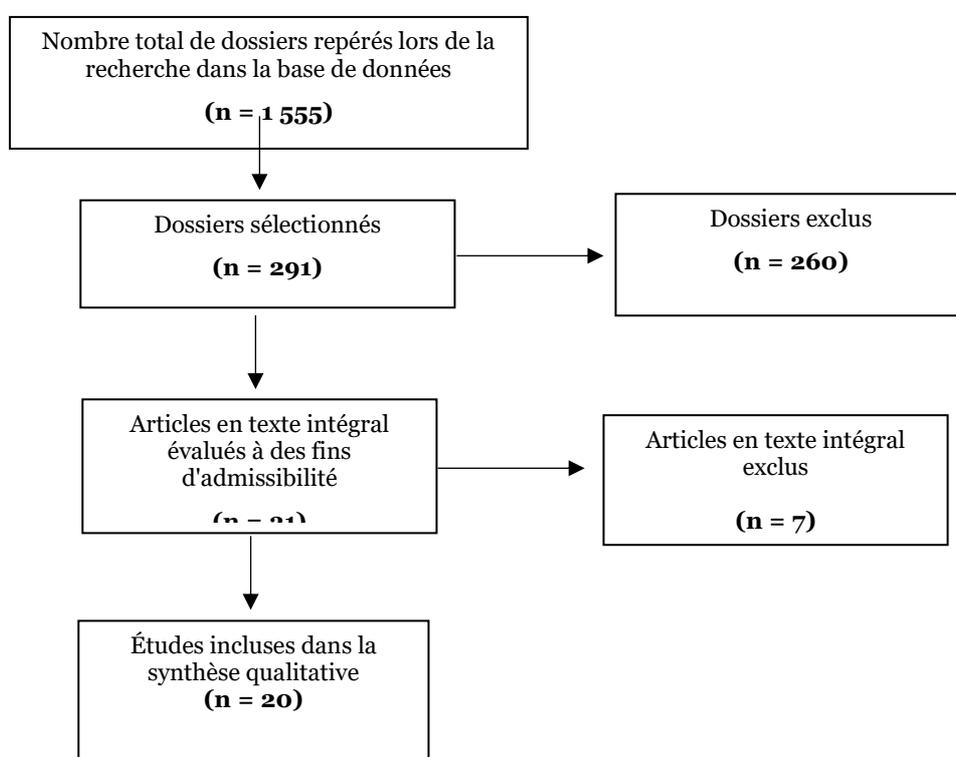
95 pour cent, avec niveau alpha défini à 0,05. Nous avons évalué le degré d'hétérogénéité entre les études à l'aide de la statistique I².

2.3 Résultats

Recherche documentaire

La recherche documentaire a livré un total de 1 555 dossiers. Les références obtenues et incluses dans l'examen systématique le plus récent, effectué en 2016 par Fullerton et al. (14) ont servi d'instruments de contrôle pour notre recherche. Toutes les références pertinentes obtenues par leur examen l'ont été également par notre recherche. Vingt études remplissaient les critères d'admissibilité, dont *sept* examens systématiques (quatre avec méta-analyse), *une* méta-analyse rétrospective et *douze* essais randomisés contrôlés (voir Figure 2).

Figure 2. Résultats du processus de sélection



Caractéristiques des études

Parmi les examens systématiques, quatre impliquaient seulement des diabétiques de type 1, une étude impliquait seulement des diabétiques de type 2 et deux études impliquaient les deux types de diabète. La méta-analyse incluait les deux types de diabète. Parmi les ERC, trois études portaient sur des diabétiques de type 1, et neuf étudiaient des diabétiques de type 2. De nombreuses limitations significatives et sources potentielles de biais sont clairement apparues et doivent être prises en compte pour interpréter les résultats ci-dessous : seize des 23 (70 pour cent) études ont été financées par des sociétés pharmaceutiques. Dans la plupart des études, la définition de l'hypoglycémie sévère n'était pas constante ou n'était pas fournie. De plus, le type de traitement insulinique (par ex. intensifié ou conventionnel) et le niveau d'éducation/de participation du patient aux programmes de gestion du diabète n'étaient pas toujours décrit, mais ont probablement un impact sur le contrôle métabolique et le risque d'hypoglycémie. Un bon nombre des études incluses s'appuient sur des éléments probants de faible qualité, et toutes ont été menées dans des pays à revenu élevé, ce qui peut constituer une source de biais de sélection.

Diabète de type 1 : examens systématiques et méta-analyses

Tricco et al. (13) ont effectué un examen systématique avec méta-analyse portant sur la sécurité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité des analogues à action prolongée chez des enfants et des adultes atteints de diabète de type 1. Les auteurs ont effectué une méta-analyse en utilisant l'HbA1c comme résultat principal, laquelle incluait 26 essais randomisés contrôlés impliquant 6 776 personnes. L'analyse a révélé qu'un traitement par glargine une fois par jour (différence moyenne -0,39 pour cent, -0,59 pour cent à -0,19 pour cent), par détémir une fois par jour (-0,26 pour cent, -0,48 pour cent à -0,03 pour cent), et par détémir une ou deux fois par jour (-0,3 pour cent, -0,65 pour cent à -0,08 pour cent) entraînait une réduction significative de l'HbA1c par rapport au traitement par insuline NPH (neutre protamine Hagedorn) une fois par jour après 20 semaines de traitement. Toutefois, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif lorsque les intervalles prédictifs étaient ajoutés à la méta-analyse en réseau, visant à estimer l'effet probable dans un contexte individuel (15). De plus, les analogues à action prolongée en prise journalière unique sont généralement comparés avec de l'insuline NPH en prise journalière double, supposée correspondre à un profil d'insuline basale active 24 heures, ce qui révèle une faiblesse dans l'analyse.

Une méta-analyse en réseau a également été effectuée pour connaître le nombre de patients souffrant d'hypoglycémie sévère (inclusion de 16 essais randomisés contrôlés impliquant 5 697 patients). Bien que la définition de l'hypoglycémie sévère varie d'une étude à l'autre, les patients ayant reçu de l'insuline détémir une ou deux fois par jour ont présenté un taux significativement inférieur d'hypoglycémie sévère par rapport aux patients traités par NPH en prise journalière unique ou double (rapport de cotes de 0,62, intervalle de confiance de 95 pour cent 0,42 à 0,91) après une période moyenne de 24 semaines (13). Cependant, ces résultats n'étaient plus statistiquement significatifs dès que les intervalles prédictifs étaient ajoutés à la méta-analyse en réseau. Cette étude a également fait des observations sur la mortalité toutes causes confondues, et n'a constaté aucune différence significative à ce niveau entre l'insuline détémir et l'insuline NPH en prise journalière double après un suivi d'une période moyenne de 24 semaines (deux essais randomisés contrôlés ; rapport de cotes 0,97, 0,10 à 9,44 ; I²=0 pour cent).

Caires de Souza et al. (16) ont publié un examen systématique (sans méta-analyse) évaluant l'efficacité et la sécurité de l'analogue de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH chez les diabétiques de type 1. Leur examen portait sur huit études randomisées contrôlées et n'a révélé aucun bénéfice thérapeutique de l'insuline glargine par rapport aux autres formulations insuliniques étudiées concernant le contrôle glycémique, ainsi que la fréquence et gravité des épisodes hypoglycémiques.

L'examen systématique avec méta-analyse par Marra et al. (17) a évalué l'efficacité et la sécurité de l'analogue de l'insuline glargine par rapport à l'insuline humaine à ADN recombinant chez les diabétiques de type 1 au cours d'études d'observation. Les principaux résultats concernaient l'HbA1c, le gain de poids et l'hypoglycémie. Onze études d'observation ont été incluses, lesquelles se

sont révélées très hétérogènes et une source de conflit d'intérêts potentielle. La supériorité de l'efficacité des analogues a été démontrée par des éléments probants. La différence moyenne du taux d'hémoglobine glyquée était de -0,33 pour cent (IC -0,54, -0,12 ; p=0,002). Néanmoins, lorsqu'un sous-groupe d'études ne présentant pas de conflit d'intérêts était analysé séparément, aucune différence statistique significative entre les groupes n'était observée en termes d'HbA1c. Inversement, dans le sous-groupe présent des conflits d'intérêts, les conclusions étaient favorables à l'insuline glargine. Malgré l'absence de définition de l'hypoglycémie sévère, une différence moyenne de -0,58 (IC -0,99, -0,16) p= 0,007 en faveur de l'insuline glargine a été constatée.

Une récente étude Cochrane menée par Fullerton et al. (14) a évalué les effets des analogues de l'insuline à action rapide par rapport à l'insuline humaine régulière à action courte chez des adultes diabétiques de type 1. Les auteurs décrivent les études incluses comme étant de faible ou de très faible qualité. La différence moyenne de l'HbA1c était de -0,15 pour cent (IC de 95 pour cent - 0,2 pour cent à -0,1 pour cent ; valeur P < 0,00001) en faveur des analogues de l'insuline. Le risque d'hypoglycémie sévère entre les deux groupes de traitement ne montrait aucune différence significative (OR 0,89 ; IC de 95 pour cent 0,71 à 1,12 ; valeur P = 0,31), tout comme le taux global d'hypoglycémie. Deux essais ont constaté des effets statistiquement significatifs sur les épisodes nocturnes d'hypoglycémie sévère favorisant l'insuline asparte. Cependant, les auteurs affirment que la validité de ces résultats est discutable en raison des éléments contradictoires mentionnés dans les publications et rapports d'essais. Le rapport a donc conclu que les analogues de l'insuline à action courte ne présentaient qu'un bénéfice mineur potentiel en matière de contrôle glycémique pour les individus atteints du diabète de type 1.

Wojciechowski et al. (18) ont comparé les effets de l'insuline asparte et de l'insuline régulière séparément chez les diabétiques de type 1 et ceux de type 2. Onze études impliquaient des patients diabétiques de type 1. Ils ont conclu que l'insuline asparte parvenait à réduire davantage l'HbA1c (-0,11 pour cent ; intervalle de confiance de 95 pour cent [IC], -0,16 à -0,05) avec une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne. Néanmoins, aucune différence n'a été observée concernant l'hypoglycémie sévère (RR, 0,85 [0,66-1,08]). Les résultats concernant le diabète de type 2 sont

De manière générale, les cinq examens systématiques comparant l'effet sur l'HbA1c de l'analogue de l'insuline par rapport à l'insuline humaine n'ont révélé aucun bénéfice en faveur d'une réduction de l'HbA1c, mais une réduction possible du risque d'hypoglycémie sévère chez

présentés ci-après.

Diabète de type 1 : ERC récents

L'essai HypoAna par Pedersen-Bjergaard et al. (19) était un essai croisé prospectif, randomisé, ouvert et avec critère d'évaluation à l'aveugle sur deux ans, financé par NovoNordisk au Danemark, qui cherchait à comparer les taux d'hypoglycémie sévère que présentaient des patients diabétiques de type 1 enclins à l'hypoglycémie et traités par analogues de l'insuline à action rapide et prolongée par rapport à ceux traités par insuline humaine. Des patients âgés de ≥ 18 ans et atteints de diabète de type 1 (diagnostiqués depuis > 5 ans) ayant signalé au moins deux épisodes d'hypoglycémie sévère au cours de l'année précédente ont été randomisés pour le traitement soit par analogue de l'insuline (détémir et asparte) ou par insuline humaine (NPH et régulière). Le critère d'évaluation principal était le nombre d'épisodes validés d'hypoglycémie sévère (définis par le besoin de l'assistance d'un tiers pour le traitement) signalés pendant les périodes de maintenance. Leurs résultats ont démontré une réduction cliniquement significative des épisodes d'hypoglycémie sévère parmi la population sélectionnée pour le traitement par analogue de l'insuline. La réduction absolue du taux était de 0,5 épisode par année-patient (réduction relative de 29 pour cent) avec l'insuline détémir et asparte, ce qui correspond à un nombre de patients en besoin de traitement de deux par an pour éviter un épisode d'hypoglycémie sévère. Une analyse post-hoc de l'essai HypoAna (20) portant sur les résultats au niveau d'un patient unique a révélé une réduction du nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère pendant le traitement par analogue de l'insuline chez 42 patients (37 pour cent, IC de 95 pour cent : 28-46 pour cent) et chez 23 patients traités par insuline humaine (20 pour

cent : 13-29 pour cent). 49 patients (43 pour cent : 34-53 pour cent) ont signalé un nombre similaire d'événements d'hypoglycémie sévère dans les deux groupes de traitement.

L'essai HypoAna a constaté un impact plus faible de l'analogue de l'insuline sur les événements hypoglycémiques non sévères. Une analyse de suivi (21) a révélé une réduction relative du risque de six pour cent (2-10 pour cent, $p = 0,0025$) des cas d'hypoglycémie non sévère, définie par l'American Diabetes Association comme une concentration plasmatique de glucose de $\leq 3,9$ mmol/l, mais n'exigeant pas l'assistance de tiers. Curieusement, le traitement par analogue a été associé à une augmentation de 13 pour cent du taux d'hypoglycémie asymptomatique diurne (IC de 95 pour cent : 4-23 pour cent ; $p = 0,005$). L'hypoglycémie nocturne non sévère était plus faible avec l'analogue de l'insuline qu'avec l'insuline humaine (10,6 contre 6,4 événements/année-patient, 39 pour cent RRR (IC de 95 pour cent 32-46 pour cent ; $p < 0,0001$). Étonnamment, une analyse de rapport coût-efficacité à court terme de l'essai HypoAna a ensuite révélé qu'en dépit des coûts élevés des traitements par analogues de l'insuline, le coût des mesures correctives liées aux événements hypoglycémiques était inférieur, probablement en grande partie à cause du taux d'hypoglycémie sévère et nocturne (22).

Deux études comparaient l'analogue de l'insuline à l'insuline humaine sur une population exclusivement pédiatrique. À l'instar de l'étude HypoAna, celle de Petit-Bibal et al. (23) a comparé l'insuline humaine à une combinaison d'analogues de l'insuline (basale et bolus). Les auteurs ont découvert que les enfants traités par insuline aspartate et détémir présentaient un taux significativement inférieur d'hypoglycémie sévère ($p = 0,025$) et symptomatique ($p < 0,001$), ce qui correspond presque à une double diminution de l'hypoglycémie symptomatique. Aucune différence n'a été observée en termes d'HbA1c entre les deux groupes. Cependant, il convient de noter que le groupe aspartate/détémir a reçu une combinaison libre d'insulines tandis que le groupe aspartate/NPH a reçu une formulation prémélangée en proportions fixes.

Thalange et al. (24) se sont penchés en particulier sur les analogues de l'insuline basale, et ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'insuline détémir par rapport à l'insuline NPH dans un essai de non-infériorité randomisé, multinational, ouvert et sur groupes parallèles impliquant des enfants de 2 à 16 ans atteints du diabète de type 1. Après 52 semaines, le total des événements hypoglycémiques et nocturnes avait considérablement diminué avec l'insuline détémir par rapport à l'insuline NPH (rapport de taux de 0,76, IC de 95 pour cent 0,60-0,97, $P = 0,028$ et 0,62, IC de 95 pour cent 0,47-0,84, $P = 0,002$, respectivement). Aucun épisode d'hypoglycémie nocturne n'a été signalé dans le

Pour résumer, de récents ERC ont suggéré que l'analogue de l'insuline peut offrir un bénéfice concernant l'hypoglycémie sévère et nocturne chez les diabétiques de type 1, en particulier chez ceux présentant un risque d'hypoglycémie. À noter que deux des trois études précitées ont été financées par l'industrie pharmaceutique.

groupe traité par insuline détémir, tandis que cinq épisodes sont survenus parmi le groupe traité par NPH.

Diabète de type 2 : examens systématiques et méta-analyses

Un examen systématique a été effectué sur des individus atteints de diabète de type 2. Rys et al. (25) ont analysé 28 ERC qui comparaient l'efficacité et la sécurité de l'insuline glargine en association avec des antidiabétiques oraux (AO) ou/et une combinaison d'insuline bolus, NPH ou prémélangée dans le même traitement. Les études ne mentionnaient pas la différence globale en termes de réduction de l'HbA1c, mais deux ERC ont révélé un effet favorable de l'insuline glargine par rapport à la NPH quant au maintien de l'HbA1c cible sans hypoglycémie nocturne (RR = 1,32 [1,09, 1,59]). De plus, une méta-analyse de cinq études évaluant l'insuline glargine par rapport à la NPH, les deux associées à des agents hypoglycémiques oraux, a démontré que la glargine réduisait significativement le nombre d'événements hypoglycémiques symptomatiques (6 ERC ; RR = 0,89 [0,83 ; 0,96]) et nocturnes (6 ERC ; RR = 0,63 [0,51 ; 0,77]). Néanmoins, le risque d'hypoglycémie sévère était similaire entre les interventions (5 ERC ; RR = 0,76 [0,47, 1,23]).

L'examen systématique par Wojciechowski et al. (18) a comparé les effets de l'insuline aspartate et de l'insuline régulière. Cinq études impliquaient des individus atteints de diabète de type 2. Les résultats ont démontré que l'insuline aspartate parvenait à réduire davantage l'HbA1c (DMP - 0,22 pour cent ; intervalle de confiance de 95 pour cent, -0,39 à -0,05). Néanmoins, le risque global d'événements indésirables hypoglycémiques et sévères s'est révélé comparable entre les groupes

De manière générale, les deux examens systématiques comparant l'effet sur l'HbA1c de l'analogue de l'insuline par rapport à l'insuline humaine étaient variables, mais aucun des deux n'a révélé de différence en termes d'hypoglycémie sévère chez les diabétiques de type 2.

(RR, 1,00 [0,70, 1,44]).

Diabète de type 2 : ERC récents

Quatre petites études publiées entre 2013 et 2016 ont indiqué une absence de différence au niveau de l'HbA1c et/ou de l'hypoglycémie entre les groupes traités par analogue de l'insuline et ceux traités par insuline humaine (26 - 29). Ridderstrale et al. (30) ont rapporté des taux inférieurs d'hypoglycémie *non sévère* avec l'insuline détémir par rapport à l'insuline NPH chez des patients aveugles au traitement et atteints de diabète de type 2, ainsi qu'aucune différence au niveau de l'HbA1c entre les groupes.

Dans une étude ouverte randomisée de cinq ans, Rosenstock et al. (31) ont comparé une prise journalière double d'insuline NPH à une prise journalière unique d'insuline glargine avec des adultes atteints de diabète de type 2. Malgré une HbA1c légèrement inférieure dans le groupe NPH par rapport au groupe glargine, ce dernier groupe présentait des rapports de cotes (OR) ajustés considérablement inférieurs pour tous les événements d'hypoglycémie diurne (OR 0,74 ; $p = 0,030$) ou sévère (OR 0,64 ; $p = 0,035$), représentant une réduction de 26 pour cent et de 36 pour cent, respectivement, des cotes d'hypoglycémie diurne et sévère. Les patients traités par glargine, notamment, présentaient une hypoglycémie plus faible en dépit du nombre supérieur de sujets de ce groupe sous sulfonylurée (20,3 pour cent et 15,7 pour cent dans les groupes glargine et NPH, respectivement).

Étude comparative randomisée, ouverte, sur site unique pendant six mois de Berard et al. (32) impliquant 66 patients de l'essai ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). Le rapport de randomisation pour l'attribution d'insuline glargine ou NPH était de 1:1. Les taux d'hypoglycémie symptomatique ne différaient pas significativement entre les groupes. Toutefois, certains patients traités par insuline NPH souffraient plus fréquemment d'hypoglycémie sévère ($6,1 \pm 0,9$) par rapport à ceux traités par insuline glargine ($2,7 \pm 0,6$).

Farshchi et al. (33) ont publié un essai clinique randomisé monocentrique sur groupes parallèles impliquant 174 patients atteints de diabète de type 2 mal contrôlé ($HbA1c \geq 8$ pour cent), qui ont été randomisés pour recevoir l'insuline aspartate biphasique ou l'insuline NPH avec l'insuline régulière, avant d'être suivis pendant 48 semaines. Les traitements ont été prescrits par un seul médecin. Le contrôle glycémique ne différait pas entre les deux groupes ; néanmoins, le taux d'hypoglycémie sévère était inférieur dans le groupe aspartate biphasique par rapport au groupe NPH/insuline régulière. Dans cette étude, l'insuline était prescrite sans insu par un seul médecin.

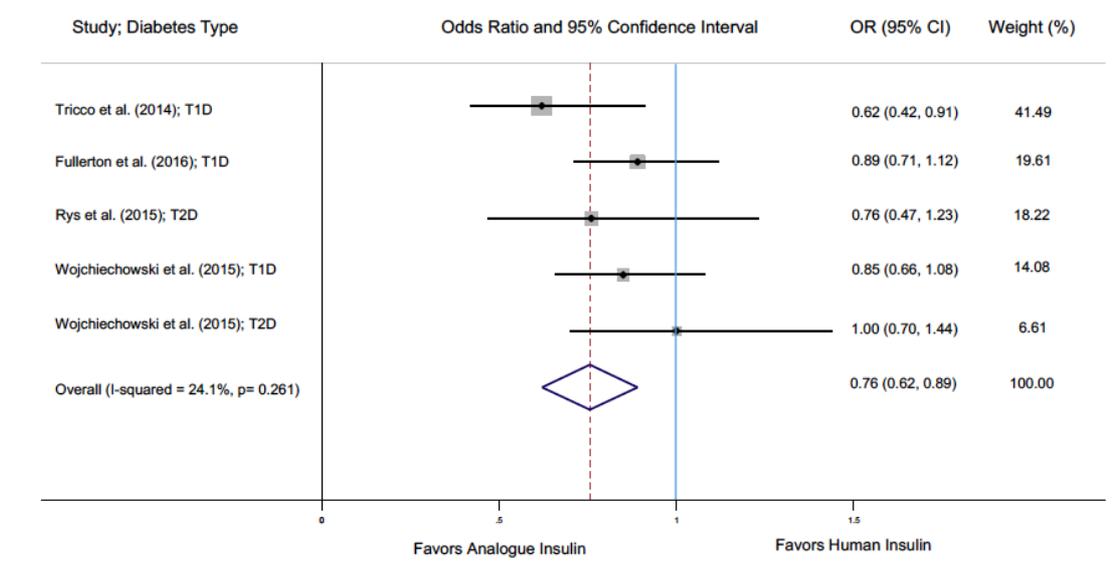
L'étude de traitement par au moins un antidiabétique oral, LANCELOT, menée par Home et al., (34) était une étude randomisée ouverte internationale sur groupes parallèles de 36 semaines, pour laquelle les participants ont été randomisés (1:1) pour commencer le traitement par glargine ou NPH en plus d'un traitement par metformine et glimépiride. À la fin du traitement, les valeurs HbA1c et la proportion des participants présentant une HbA1c $< 7,0$ pour cent n'étaient pas significativement différentes pour les deux groupes (glargine et NPH). Il n'y avait aucune différence entre les groupes dans la proportion de participants ayant signalé ≥ 1 événement hypoglycémique au cours de l'étude (36,4 pour cent pour le groupe glargine contre 36,0 pour cent pour le groupe NPH). Trois participants du groupe glargine et un participant du groupe NPH ont souffert d'événements

Pour résumer, les résultats d'étude varient mais la majorité ne démontre aucune différence significative en termes d'hypoglycémie sévère entre les groupes d'insuline contrôlée et d'insuline non contrôlée. Trois études montraient des réductions significatives du taux d'hypoglycémie sévère. Cependant, ces trois études ont été financées par des sociétés pharmaceutiques, et dans une étude, l'insuline a été prescrite sans insu par un seul médecin.

hypoglycémiques sévères. Cependant, le taux d'hypoglycémie symptomatique nocturne - confirmé par un taux de glucose plasmatique $\leq 3,1$ mmol/l - était inférieur de 48 pour cent avec l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH, ce qui constitue une différence significative. Les neuf études concernant le diabète de type 2 ont été financées par l'industrie pharmaceutique.

Figure 3. Graphique en forêt de méta-analyses comparant les épisodes hypoglycémiques sévères entre l'analogue de l'insuline et l'insuline humaine chez des patients atteints de diabète de type 1 et de diabète de type 2. Abréviations : OR, rapport de cotes

Figure 2. Severe hypoglycemia risk with analogue vs. human insulin



2.4 Discussion

Jusqu'à ce jour, le bénéfice ajouté de l'analogue de l'insuline par rapport à l'insuline humaine est controversé en raison des conclusions contradictoires fournies dans les différents documents, comme illustré ci-dessus. Bien que l'analogue de l'insuline soit largement utilisé dans les pays à revenu élevé, les données n'ont confirmé aucun avantage significatif de ces insulines par rapport à l'insuline humaine, notamment en raison de leur coût considérablement plus élevé. Des études précédentes et notre examen de la documentation récente n'ont révélé aucune réduction constante ni clinique de l'HbA1c (définie comme une réduction de l'HbA1c d'au moins 0,5 pour cent) avec l'analogue de l'insuline par rapport à l'insuline humaine chez les deux types de diabétiques (diabète de type 1 et de type 2). Cependant, le principal problème avec l'utilisation de l'insuline est le risque d'hypoglycémie, qui est uniformément montrée par de nombreuses études comme étant associée à des conséquences négatives, dont la mortalité (12). C'est la raison pour laquelle cet examen s'est concentré sur le risque d'hypoglycémie, en particulier d'hypoglycémie sévère, lors de sa comparaison de l'insuline humaine et de l'analogue de l'insuline.

Le défi majeur posé par l'évaluation des bénéfices potentiels des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine repose dans les variations spectaculaires des critères d'évaluation de l'étude (type 1, type 2 ou les deux, et adultes contre enfants), les résultats d'intérêt et les définitions de l'hypoglycémie sévère. Comme indiqué à la Figure 3, le regroupement des résultats de plusieurs méta-analyses illustre un avantage potentiel « par population » des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine, en particulier pour réduire le risque d'hypoglycémie sévère. Cependant, il convient d'interpréter cela avec prudence étant donné que les études individuelles ne

présentent pas des résultats homogènes et qu'il n'existe aucun facteur formellement identifiable pour expliquer ces différences. Néanmoins, ces facteurs comprennent généralement des différences, voire un manque, de définitions pour l'hypoglycémie sévère, un niveau élevé d'hétérogénéité des sujets, et de potentiels conflits d'intérêts en raison du financement industriel.

À l'inverse, les ERC récents sur le diabète de type 1 ont apporté un peu plus de clarté, en particulier l'essai HypoAna (19). Une réduction cliniquement significative des épisodes d'hypoglycémie sévère a été observée parmi les patients traités par analogue de l'insuline, avec une réduction absolue du taux de 0,5 épisode par année-patient (réduction relative du taux de 29 pour cent). Cependant, dans une analyse post-hoc évaluant les résultats au niveau d'un patient unique, 43 pour cent des patients ont signalé un nombre similaire d'événements d'hypoglycémie sévère dans les deux groupes de traitement (20). Malgré la difficulté de comparer au mieux la charge hypoglycémique entre les deux groupes, le traitement par analogues semble avoir été plus rentable (22).

Globalement, les études impliquant des enfants et des adultes présentant un risque connu d'hypoglycémie confirment la conclusion que le taux d'hypoglycémie nocturne et symptomatique est inférieur avec l'analogue de l'insuline, avec les meilleurs résultats pour les analogues de l'insuline basale (23, 24). La documentation relative au diabète de type 2 est moins cohérente, avec seulement quatre études récentes sur neuf montrant une réduction des taux d'hypoglycémie sévère avec des analogues de l'insuline. Ceci peut découler des différences de caractéristiques des patients qui font la distinction des patients en termes cliniques, par exemple un patient non obèse atteint de diabète de type 2 non classique pouvant présenter des caractéristiques similaires au diabète de type 1.

2.5 Conclusions

Les analogues de l'insuline aboutissent à des résultats cliniques similaires comparé à l'insuline humaine dans les essais publiés. Cependant, des données plus récentes suggèrent que les analogues de l'insuline à action prolongée permettent de réduire davantage le risque d'hypoglycémie sévère chez les patients à haut risque atteints de diabète de type 1. Compte tenu de l'importante hétérogénéité des études, la valeur discrète présentée par l'effet estimé sur l'efficacité et la sécurité, les potentiels conflits d'intérêts des études, et les coûts notablement supérieurs des analogues de l'insuline, aucun élément n'appuie l'utilisation d'analogues de l'insuline comme première ligne de traitement.¹⁷ D'autres études d'observation d'une bonne qualité méthodologique permettraient de déterminer plus précisément le rôle des analogues dans le traitement du diabète de type 1, et ainsi évaluer leur efficacité et sécurité à long terme, et leur rapport coût-efficacité. Toutefois, il est possible d'affirmer que l'analogue de l'insuline à action prolongée devrait être envisagé pour un petit pourcentage de patients souffrant *d'hypoglycémie fréquente, sévère ou nocturne*. Les patients ne parvenant pas à un contrôle métabolique optimal avec l'insuline humaine en raison d'épisodes hypoglycémiques récurrents auront probablement de meilleurs résultats avec un analogue de l'insuline à action prolongée.

En effet, c'est l'approche adoptée par Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) en Nouvelle-Zélande, qui recommande les insulines humaines comme première ligne de traitement et réserve les analogues au sous-ensemble de patients diabétiques de type 1 dont la qualité de vie est considérablement dégradée par des épisodes récurrents d'hypoglycémie symptomatique (35). Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence recommande les analogues de l'insuline à action prolongée pour traiter les patients atteints de diabète de type 1 (36). L'American Diabetes Association (ADA) elle aussi encourage l'utilisation d'analogues de l'insuline à action prolongée chez les diabétiques de type 1 pour éviter le risque d'hypoglycémie, et chez les diabétiques de type 2 présentant un risque élevé d'hypoglycémie (37).

3. Comparaison des résultats cliniques des dispositifs de stylos à injection par rapport aux flacons et seringues

Conclusions clés : résultats cliniques des dispositifs de stylos à injection par rapport aux flacons et seringues

- Les stylos d'injection semblent préférables en termes d'observance thérapeutique et de poursuite du traitement, ainsi que de qualité de vie.
- Cependant, nous manquons de données appuyant une amélioration des résultats cliniques avec les stylos par rapport aux flacons et seringues.
- L'utilisation des flacons et seringues, plus abordables, est encouragée et justifiée dans les milieux où les ressources sont limitées.
 - Les patients souffrant d'une déficience visuelle constituent une exception car le stylo d'injection est généralement plus avantageux pour eux.

3.1 Aperçu

Comme décrit dans les précédents rapports ACCISS, l'accessibilité financière représente un obstacle majeur dans le traitement à long terme du diabète (8). Non seulement le prix de l'insuline elle-même est élevé, mais le prix des fournitures supplémentaires, comme les dispositifs d'administration d'insuline, alourdit encore le fardeau financier des soins antidiabétiques (38). Actuellement, les deux méthodes les plus courantes d'administration d'insuline sont les flacons et seringues ou les stylos d'injection (dont les stylos réutilisables avec cartouches d'insuline et les stylos jetables). Les stylos d'injection sont les plus utilisés pour leur côté pratique et confortable, surtout dans les pays à revenu plus élevé. En outre, cette méthode est préférable pour les individus souffrant de déficience visuelle qui ne bénéficient pas d'une assistance sociale pour faire leurs injections. Les stylos d'injection produisent un « clic » sonore pendant le dosage permettant aux malvoyants de doser précisément le médicament. Cependant, les stylos d'injection sont les dispositifs d'administration d'insuline les plus chers, ce qui augmente encore le coût des soins antidiabétiques (38). Mais surtout, la plupart des nouvelles insulines qui arrivent sur le marché, y compris les formulations concentrées, sont uniquement produites sous forme de stylos. Les insulines à action rapide et courte fournies en flacon sont toujours nécessaires dans le cadre d'un traitement par pompe à insuline et perfusion intraveineuse pour les patients internes en soins intensifs ; il n'est donc pas possible d'utiliser uniquement des stylos d'injection. De plus, les seringues classiques offrent l'avantage de pouvoir mélanger l'insuline régulière et NPH dans diverses proportions et de les injecter en une seule fois.

Compte tenu de la différence de prix, en particulier dans les milieux disposant de moins de ressources, il est essentiel d'étudier soigneusement les résultats cliniques des stylos d'injection par rapport aux seringues et flacons. C'est pourquoi nous avons entrepris un examen documentaire complet visant à résumer les données les plus récentes évaluant les résultats cliniques des stylos d'injection par rapport aux flacons et seringues. Étant donné que les complications micro et macrovasculaires et l'hypoglycémie sont les facteurs qui contribuent le plus aux décès et à la morbidité liés au diabète, nous avons évalué l'impact des deux dispositifs d'administration d'insuline sur l'HbA1c et l'hypoglycémie.

3.2 Méthodes

Recherche documentaire

Lasalvia P. et al. ont récemment procédé à un examen systématique et une méta-analyse à ce sujet (39). L'auteur de cette étude a été contacté afin de connaître la date de la recherche documentaire, à savoir le 7 novembre 2014. Nous avons ensuite effectué une recherche dans PubMed et Embase pour la période du 1^{er} novembre 2014 au 13 février 2017, et dans Web of Science et Cochrane Central pour la période de l'année 2015 au 13 février 2017, afin d'actualiser les données de recherche. La syntaxe suivante a été utilisée pour chaque base de données :

1. PubMed

```
("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Insulins"[mesh] OR diabetes[tiab] OR diabetic*[tiab] OR insulin*[tiab])
```

AND

```
(pen[tiab] OR pens[tiab])
```

AND

```
("2014/11/01 »[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])
```

2. Embase

```
('diabetes mellitus'/exp OR 'insulin derivative'/exp OR diabetes:ab,ti OR diabetic*:ab,ti OR insulin*:ab,ti)
```

AND

```
('insulin injection pen'/exp OR pen:ab,ti OR pens:ab,ti)
```

AND

```
[1-11-2014]/sd AND [embase]/lim
```

3. Web of Science

```
Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI, CCR-EXPANDED, IC Timespan=2015-2017
```

```
TS=(("diabetes" OR "diabetic*" OR "insulin*") AND ("pen" OR "pens"))
```

4. Cochrane Central

Limit to 2015 - 2017

```
((("diabetes" OR "diabetic*" OR "insulin*") AND ("pen" OR "pens"))
```

Les termes de recherche et la syntaxe ont été créés avec l'aide d'un documentaliste de la Countway Library of Medicine de l'Université de Harvard.

Seules les études comparant directement les stylos d'injection aux flacons et seringues ont été évaluées. Les études effectuées sur des patients hospitalisés et celles évaluant les préférences de soins ont été exclues.

3.3 Résultats

Recherche documentaire

La recherche documentaire a livré un total de 656 références. Après élimination des doubles, 415 références ont été conservées. Parmi celles-ci, six études ont été incluses pour l'extraction de

données : un examen systématique avec méta-analyse, trois études rétrospectives et deux études d'observation. Aucun essai randomisé contrôlé n'a été identifié.

Caractéristiques et résultats d'étude

Lasalvia et al. (39) ont procédé à un examen systématique de l'efficacité des stylos d'injection par rapport aux flacons et seringues d'après les données de huit bases de données. 17 études ont été incluses dans leur analyse. Des méta-analyses ont été effectuées au sujet de l'HbA1c, l'hypoglycémie, l'observance thérapeutique et la poursuite du traitement. Une différence statistiquement significative a été constatée au niveau du changement moyen du taux d'HbA1c en faveur des stylos (-0,28 [CI de 95 pour cent -0,49, -0,07]), cependant le seuil de signification clinique - généralement compris entre -0,3 et -1 pour cent) n'a pas été atteint. Sept études examinaient les taux d'hypoglycémie. Trois d'entre elles ne montraient aucune différence entre les stylos et les flacons/seringues. Une méta-analyse a été effectuée sur quatre études dont les résultats d'hypoglycémie à 12 mois montraient un effet favorable avec les stylos d'injection. Toutefois, l'étude qui comptait pour environ 50 pour cent dans la méta-analyse était une étude rétrospective sur cohortes tirée d'une vaste base de données d'indemnisation nationale. Dans cette étude, les utilisateurs de stylos présentaient un taux inférieur d'hypoglycémie, mais avaient également effectué plus de visites endocrinologiques pour des raisons floues, ce qui a pu fausser les résultats. Deux études se sont penchées sur les hospitalisations liées à des épisodes hypoglycémiques. L'une était un examen d'une base de données d'indemnisation montrant des nombres inférieurs d'hospitalisations pour cause d'hypoglycémie. Dans l'autre étude, le taux d'hospitalisation pour cause d'hypoglycémie n'était pas significatif.

Aucune des autres études de notre examen documentaire ne montrait de différence du taux d'HbA1c ou d'hypoglycémie entre les stylos d'une part, et les flacons et seringues de l'autre. Les études examinées sont peu nombreuses et n'incluent aucun essai randomisé contrôlé (40 - 44).

3.4 Discussion

Les stylos d'injection d'insuline gagnent en popularité dans les pays à revenu élevé en raison de leur simplicité d'utilisation et des préférences des patients. Ces nouveaux dispositifs d'administration d'insuline sont plus chers que les seringues et flacons traditionnels. Néanmoins, le prix des seringues n'est pas négligeable non plus, pouvant atteindre une moyenne de ~ 0,20 USD par seringue dans les pays à plus faible revenu (45), et l'offre gouvernementale de seringues d'insuline est toujours insuffisante dans de nombreux PRITI. Par conséquent, de nombreuses familles achètent leurs seringues d'insuline à titre privé, ce qui constitue un fardeau financier considérable étant donné la nature chronique du diabète (45). Bien que les stylos d'injection d'insuline aient leurs avantages, la documentation actuelle ne suggère aucune différence significative en termes de résultats de qualité entre les seringues et flacons d'insuline par rapport aux stylos. La priorité devrait donc être donnée, notamment dans les PRITI disposant de fonds limités, à l'amélioration de l'accès aux seringues/flacons d'insuline et à leur couverture universelle, avant d'investir dans des stylos d'injection plus chers. Cependant, les éléments probants et l'expérience clinique justifient de réserver les stylos d'injection à un petit sous-groupe d'utilisateurs visuellement déficients qui sont incapables d'utiliser les seringues en toute sécurité.

3.5 Conclusion

Bien que les stylos d'injection semblent préférables en termes d'observance thérapeutique et de poursuite du traitement, ainsi que de qualité de vie, nous manquons de données appuyant une amélioration des résultats cliniques. Par conséquent, l'utilisation des flacons et seringues, plus abordables, est encouragée et justifiée dans les milieux à faible revenu. Les utilisateurs souffrant d'une déficience visuelle constituent une exception car le stylo d'injection est généralement plus avantageux pour eux.

4. Utilisation nécessaire d'insuline pour le diabète de type 2

Conclusions clés : utilisation nécessaire d'insuline pour le diabète de type 2

- Les diabétiques de type 2 ont besoin d'insuline dans les situations suivantes :
 - Hyperglycémie marquée avec carence en insuline symptomatique (temporaire ou non)
 - Impossibilité d'atteindre les objectifs glycémiques personnalisés avec les agents oraux
- Application d'un cadre conceptuel pour la gestion pharmacologique du diabète de type 2 n'incluant que la Liste des médicaments essentiels de l'OMS

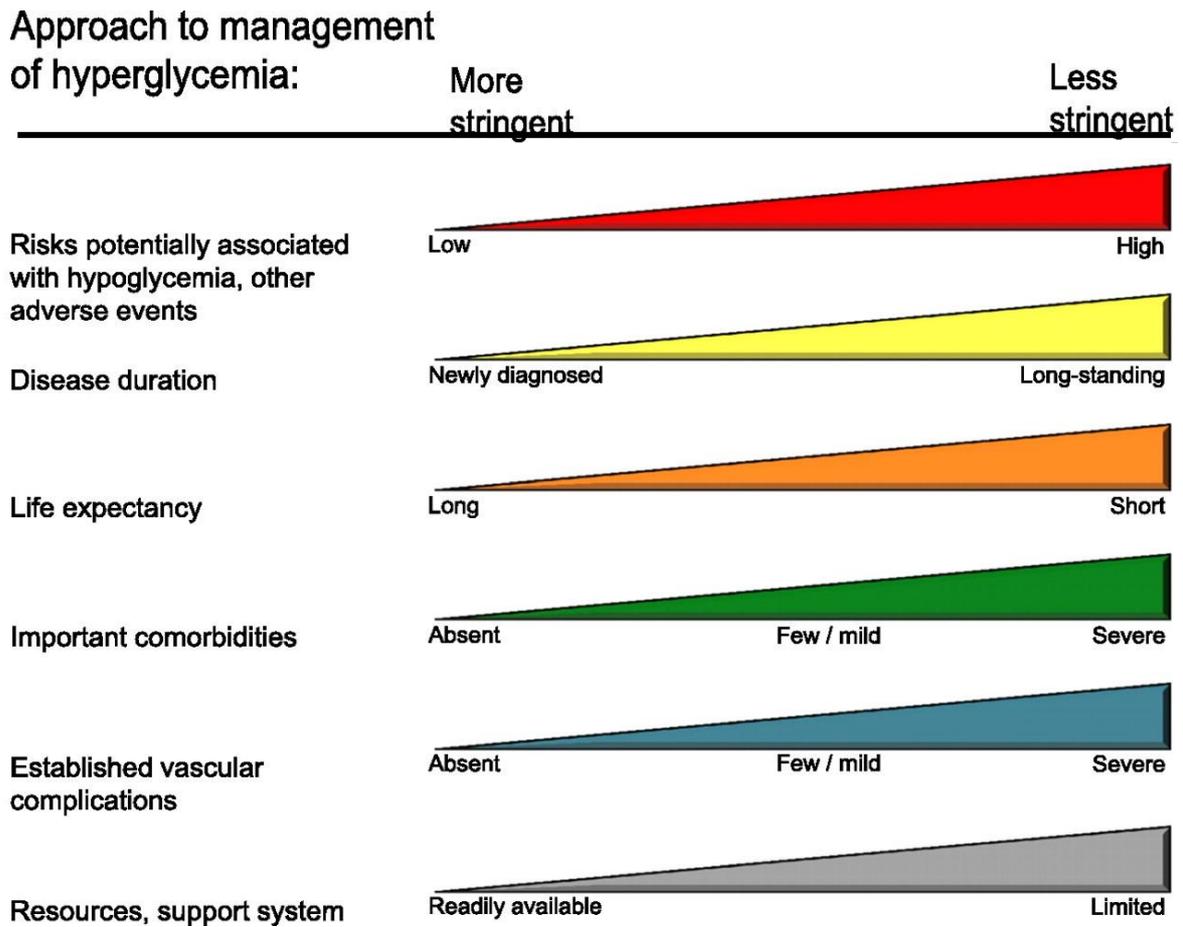
4.1 Aperçu

L'insuline est le principal élément de traitement pour tous les individus atteints de diabète de type 1. Cependant, l'utilisation d'insuline chez les diabétiques de type 2 est plus complexe, et les pratiques d'initiation et de gestion du traitement insulinaire pour traiter le diabète de type 2 sont variées. Un examen documentaire systématique des données publiées caractérisant la consommation d'insuline en cas de diabète de type 2 a été effectué dans le cadre de l'étude ACCISS (8). Les résultats montrent des taux de consommation d'insuline très variés, allant de 2,4 pour cent à Taiwan à 23,5 pour cent aux États-Unis (USA). L'examen révèle aussi un manque de consensus en matière de meilleures pratiques pour le traitement insulinaire des diabétiques de type 2. La réponse à la question de savoir comment et quand initier le traitement insulinaire en monothérapie ou en combinaison avec des agents hypoglycémiques oraux reste floue. La section suivante tente donc d'examiner les directives et éléments probants actuels en matière d'utilisation et d'initiation de traitement insuline chez les diabétiques de type 2 pour aider à atteindre les objectifs glycémiques de manière sûre et rentable, notamment dans les milieux à faibles ressources.

4.2 Objectifs glycémiques pour le diabète de type 2

Pour une personne diabétique, le contrôle hypoglycémique permet d'éviter les complications micro et macrovasculaires à long terme. Il a été démontré que des objectifs d'HbA_{1c} de <7 pour cent (53 mmol/mol) réduisaient les complications microvasculaires liées au diabète. Les analyses épidémiologiques des études DCCT (6) et UKPDS (46, 7) ont révélé une relation curviligne entre l'HbA_{1c} et les complications microvasculaires. Le suivi à long terme de l'étude UKPDS (>10 ans) suggère que le contrôle glycémique peut également réduire les événements cardiovasculaires, mais cela reste une hypothèse (47). Cependant, les essais suivants (y compris l'essai ACCORD (48)) ont montré des taux supérieurs d'hypoglycémie sévère et de mortalité parmi le groupe sous contrôle intensif. Il faut donc tenir compte de plusieurs aspects au moment de définir les objectifs glycémiques. L'American Diabetes Association (ADA) (11) et l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) (49) proposent de personnaliser chaque objectif selon les besoins de chaque personne. Les recommandations conjointes de l'ADA et de l'EASD suggèrent qu'un objectif d'HbA_{1c} de <7 pour cent (53 mmol/mol) est raisonnable pour de nombreux adultes, hors femmes enceintes (49). Des objectifs d'HbA_{1c} plus stricts peuvent être envisagés (par ex. <6,5 pour cent [48 mmol/mol]) pour certains patients en particulier, tels ceux ayant développé le diabète depuis peu, présentant une longue espérance de vie ou ne souffrant d'aucune maladie cardiovasculaire significative, et si ces objectifs n'entraînent pas d'hypoglycémie significative. Inversement, il est plus prudent de définir des objectifs d'HbA_{1c} plus souples (par ex. <8 pour cent [64 mmol/mol]) pour les patients présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère, des complications micro et macrovasculaires avancées ou des conditions de comorbidité importantes, ou encore une espérance de vie limitée (11). La Figure 4 montre les critères à prendre en compte pour définir les objectifs glycémiques pour un patient en particulier.

Figure 4. Approche de gestion de l'hyperglycémie¹



¹ Extrait de Annals of Internal Medicine, Ismail-Beigi F, et al., Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials, 154, 8, Figure 1, 554. Copyright © 2011. American College of Physicians. Tous droits réservés. Reproduit avec la permission de l'American College of Physicians, Inc.

Il est important de noter que le risque de complications liées au diabète est associé indépendamment et de manière additive à l'hyperglycémie et l'hypertension (50). Une analyse observationnelle des patients de l'étude UKPDS a révélé que le risque de chaque critère d'évaluation lié au diabète diminuait de 21 pour cent, et les décès liés au diabète de 22 pour cent, pour chaque réduction d'un pour cent du taux actualisé d'HbA1c. De plus, *le risque de maladie microvasculaire diminuait de 37 pour cent pour chaque diminution d'un pour cent de l'HbA1c* (50). Il s'agit d'un élément particulièrement important à prendre en compte dans les contextes où les objectifs glycémiques précités sont difficiles à atteindre. Les approches personnalisées selon le patient, ainsi que les faibles réductions de l'HbA1c et de la pression artérielle, ont des répercussions potentiellement importantes sur les complications à long terme liées au diabète.

4.3 Gestion pharmacologique du diabète de type 2

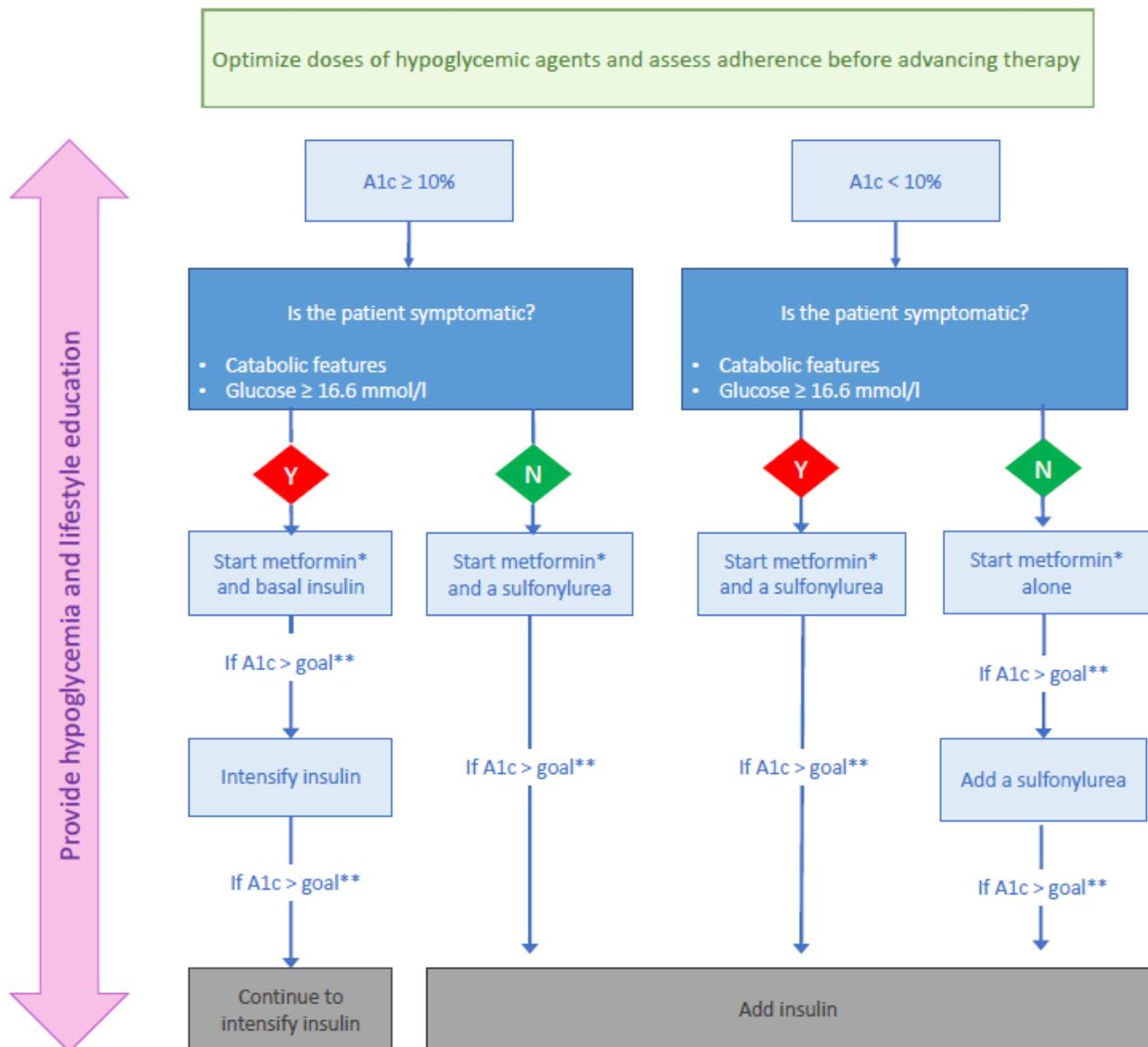
Un traitement antidiabétique vise principalement à contrôler le taux de glucose plasmatique afin de réduire le risque de complications macro et microvasculaires et soulager les symptômes de l'hyperglycémie, tels que la polyurie et la perte de poids, le cas échéant. Dans l'essai UKPDS de référence publié en 1998, 5 102 patients de 23 centres ont été randomisés pour un contrôle glycémique intensif (glycémie à jeun <6 mmol/l/108 mg/dl) ou pour un contrôle conventionnel (glycémie à jeun <15 mmol/l/ 270 mg/dl). Trois stratégies principales de traitement étaient prévues pour le groupe de contrôle intensif : insuline seule, sulfonylurée et metformine (surpoids uniquement). Pendant cette étude de 10 ans, la monothérapie a échoué à un taux de 5 à 10 pour cent par an pour les deux groupes, et seulement 20 pour cent environ des patients étaient encore sous monothérapie à la fin de l'essai ; la combinaison de l'insuline avec des agents oraux est donc devenue une pratique standard pour contrôler la glycémie. En effet, au terme de l'étude UKPDS initiale, environ 60 pour cent des patients du groupe de contrôle intensif et 50 pour cent des patients du groupe de contrôle conventionnel avaient besoin d'insuline pour maintenir leur objectif glycémique. Le taux final moyen d'HbA1c était de 7,9 pour cent pour le groupe de traitement conventionnel et de 7,0 pour cent pour le groupe de traitement intensif, ce qui a été associé à une réduction de 25 pour cent des taux de rétinopathie, néphropathie et neuropathie (éventuellement). Les résultats étaient encore plus probants dans le groupe épidémiologique (qui comparait le taux d'HbA1c atteint au lieu du groupe de traitement), et aucun seuil glycémique n'a été observé pour les complications. Ils ont révélé une réduction non significative de 16 pour cent des infarctus du myocarde ou des morts soudaines avec le traitement intensifié, et une réduction de 25 pour cent du risque de décès pour chaque chute d'un pour cent du taux d'HbA1c. Élément important : le traitement antihypertenseur a réduit de façon marquante tous les critères d'évaluation, tant microvasculaires qu'artériels (7).

Les agents hypoglycémiques non insuliniques ont chacun entraîné une réduction de l'HbA1c d'environ 0,5 à 1,5 pour cent. L'ajout d'un second agent d'une classe différente permet de réduire l'HbA1c de près de 1,0 pour cent supplémentaire. Les sulfonylurées et la metformine sont sur le marché depuis de nombreuses années, et des versions génériques sont disponibles. Par conséquent, leur coût mensuel est extrêmement faible par rapport aux agents antidiabétiques plus récents, dont le prix peut être jusqu'à 65 fois supérieur à celui des sulfonylurées et de la metformine génériques (51). Pour la plupart des patients atteints de diabète de type 2, la metformine représente le meilleur choix thérapeutique comme traitement initial étant donné son profil thérapeutique, sa sécurité relative et son faible coût (52). Les directives de bonnes pratiques s'accordent, sur le plan international, sur le fait que la metformine, si tolérée et en l'absence de contre-indication, est l'agent de prédilection et le plus rentable comme traitement de première ligne, comme le confirment les résultats de l'UKPDS et d'autres études (37,49,53). Les sulfonylurées restent largement utilisées et sont reprises dans la Liste des médicaments essentiels de l'OMS (10). Toutefois, des études ont démontré à plusieurs reprises un risque significatif d'hypoglycémie et une augmentation du risque cardiovasculaire et de mortalité avec les sulfonylurées, en particulier avec le tolbutamide et le glibenclamide (également appelé glyburide) (54). Ces effets étaient plus prononcés avec le glibenclamide, et l'étaient moins avec le gliclazide, le glipizide et le glimépiride (55). Le gliclazide est repris dans la Liste des médicaments essentiels de l'OMS, bien que le glibenclamide aussi y apparaisse toujours (10). Certains affirment que le glibenclamide ne devrait plus être utilisé en raison des problèmes de sécurité de cet agent (55). Le verdict quant à la sécurité des produits plus

récents (sulfonylurées, gliclazide, glipizide et glimépiride) n'est pas encore rendu, et d'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question (56). Par conséquent, il est actuellement préférable de choisir un agent plus récent en cas de prescription de sulfonylurées.

Un cadre pour la gestion du diabète de type 2 destiné aux milieux n'ayant accès qu'à la LME de l'OMS est représenté par la Figure 5, à la Section 4.4. Si le niveau d'HbA_{1c} du patient est inférieur à 10 pour cent lors du diagnostic, le patient peut commencer avec de la metformine avant d'ajouter un deuxième agent non insulinique si les objectifs d'HbA_{1c} ne sont pas atteints après trois mois. Avant de modifier le traitement, il est recommandé de titrer le ou les médicaments existants à leur dosage optimal, et de se renseigner concernant l'observance thérapeutique. Beaucoup de traitements semblant « inadéquats » le sont à cause de patients qui ne suivent pas leur traitement correctement. Le choix du prochain agent peut se baser sur le risque d'hypoglycémie d'une personne. Une approche centrée sur le patient permettrait de mieux orienter le choix des agents pharmacologiques. Les éléments à prendre en compte englobent notamment l'efficacité, le risque d'hypoglycémie, l'impact sur le poids, les effets secondaires potentiels, le coût et les préférences de l'utilisateur. Pour les patients ne présentant pas de symptômes aigus d'hyperglycémie, et si le risque d'hypoglycémie constitue une préoccupation clinique majeure (par ex. un patient plus âgé à la santé fragile ou un patient sujet à de nombreuses chutes), un inhibiteur de DPP-4 peut constituer un second agent approprié. Toutefois, si l'hypoglycémie ne pose pas trop de problèmes, la sulfonylurée constitue un agent de deuxième ligne efficace. L'utilisation d'un agent d'une demi-vie plus courte, comme le glipizide, est recommandée en particulier pour les patients plus âgés. Il est conseillé d'éviter les sulfonylurées à action plus longue comme le glyburide et le chlorpropamide. Si le patient n'atteint toujours pas l'objectif HbA_{1c} avec le mode thérapeutique double, il est possible d'ajouter de l'insuline ou un troisième agent non insulinique. Si le taux d'HbA_{1c} est supérieur à 10 pour cent lors du diagnostic et que le patient présente des symptômes (par ex. polydipsie, polyurie, perte de poids), nous conseillons de commencer un traitement par metformine et insuline basale. Si l'objectif HbA_{1c} n'est toujours pas atteint, le traitement insulinique doit être intensifié jusqu'à atteindre l'objectif fixé. À terme, compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie, de nombreux patients nécessiteront un traitement insulinique (généralement en combinaison avec d'autres agents) pour assurer un bon contrôle glycémique.

Figure 5. Algorithme de traitement pour la gestion du diabète de type 2 utilisant la Liste modèle actuelle de médicaments essentiels de l'OMS, 20^e édition, 2017.



* If contraindicated or not tolerated, start sulfonylurea (preferentially gliclazide)

** Recommend monitoring every 3 months until target A1c is attained, then every 3-6 months thereafter

These recommendations are based on the diabetes medications currently on the WHO Model List of Essential Medicines, 20th Edition (2017)

4.4 Conclusion

Un traitement antidiabétique vise principalement à contrôler le taux de glucose plasmatique afin de réduire le risque de complications macro et microvasculaires et soulager les symptômes de l'hyperglycémie, tels que la polyurie et la perte de poids, le cas échéant. Il a été démontré que des objectifs d'HbA1c de <7 pour cent (53 mmol/mol) réduisaient les complications microvasculaires liées au diabète. De plus, le risque de maladie microvasculaire diminuait de 37 pour cent pour chaque diminution d'un pour cent de l'HbA1c. Cependant, les bénéfices de la diminution d'HbA1c doivent être évalués prudemment en tenant compte du risque d'hypoglycémie, lequel peut causer une augmentation de la morbidité et de la mortalité. L'hypoglycémie peut être évitée et traitée chez

la grande majorité des utilisateurs d'insuline, et il convient de tout mettre en œuvre pour l'éviter complètement. La décision d'utiliser de l'insuline pour le diabète de type 2 dépend du degré de carence en insuline de chaque individu, de l'efficacité des agents non insuliniqes, du risque d'hypoglycémie et du coût. Dans les milieux à faibles ressources où il est difficile de garantir un contrôle étroit et une assistance, l'utilisation d'agents non insuliniqes peut s'avérer plus rentable et adaptée pour les patients asymptomatiques avant de commencer un traitement insuliniqes. Si l'ajout d'insuline était moins coûteux pour le patient que des agents non insuliniqes, les médecins doivent évaluer le risque par rapport au bénéfice.

5. Interchangeabilité des formules d'insuline

Conclusions clés : interchangeabilité des formules d'insuline

- De nouvelles insulines biosimilaires apparaissent sur le marché mondial.
- L'expérience clinique en matière d'insuline biosimilaire débute à peine, et nous ne savons toujours pas clairement comment surveiller les patients pendant ces changements.
- À l'instar de tout ajustement ou changement de médicament, un contrôle glycémique étroit, un suivi et des informations complètes restent les pierres angulaires d'une gestion insulinique sûre et efficace.
- Une fois ces éléments clés en place, il est généralement raisonnable de faire passer un utilisateur insulinique d'un produit d'origine à un produit biosimilaire moins onéreux.

5.1 Aperçu

Comme décrit en détail dans les précédents rapports ACCISS (5, 8), deux des principaux obstacles à l'accessibilité mondiale de l'insuline sont la disponibilité et le prix. La majorité de la fourniture mondiale l'insuline provient de trois fabricants d'insuline qui détenaient 88,7 pour cent de parts du marché mondial de l'insuline en 2012 : Novo Nordisk, Sanofi et Eli Lilly and Company (8). Tandis que les rapports ACCISS initiaux ont identifié 42 fabricants d'insuline potentiellement indépendants à travers le monde, les entretiens avec les sociétés et des tiers ont révélé qu'il n'en existait probablement que dix environ, dont la plupart sont des fabricants locaux qui vendent uniquement sur leur marché local (8). La persistance du coût élevé de l'insuline découle sûrement, du moins en partie, de la domination du marché par les trois plus gros fabricants d'insuline. Ces dernières années, des analogues de l'insuline biosimilaire ont fait leur apparition sur le marché (57). Les produits biosimilaires sont notamment connus sous le nom de médicaments biologiques de suivi (USA) et médicaments biologiques d'entrée ultérieure (Canada). Les produits biosimilaires sont des produits biologiques qui sont hautement similaires à un produit biologique déjà approuvé (produit de référence) et ne présentent aucune différence cliniquement significative par rapport au produit de référence (58). Par conséquent, d'autres fournisseurs d'insuline commencent à proposer leurs produits aux personnes diabétiques, parfois à des prix inférieurs. Cependant, le prix et l'accessibilité de l'insuline dépendent en partie de l'interchangeabilité de ces nouveaux agents.

Toutes les personnes recevant de l'insuline doivent être étroitement surveillées afin d'éviter les écarts importants de taux de glycémie et, de cette manière, éviter les épisodes d'hypo et d'hyperglycémie. Les taux de glycémie peuvent être influencés par les modifications du régime alimentaire, l'exercice, le style de vie et les maladies concomitantes. Le présent examen tente de déterminer si le remplacement d'un produit insulinique d'origine par un produit biosimilaire doit être accompagné d'une surveillance routinière des taux de glycémie, ou si un contrôle et un suivi renforcés sont indiqués.

5.2. Insuline biosimilaire

Alors que les brevets des analogues de l'insuline arrivent à expiration, de plus en plus de produits biosimilaires sont mis au point. Comme indiqué précédemment dans le rapport ACCISS de 2015 (5), il est estimé que les produits biosimilaires en Europe pourraient entraîner des économies de 20 à 30 pour cent par rapport aux médicaments d'origine, et une diminution de 12 à 51 pour cent du prix des produits d'origine a été observée lors de l'introduction d'un produit biosimilaire sur le marché. Contrairement à la production des médicaments génériques à petites molécules, le processus de fabrication des produits biosimilaires est essentiel et chaque étape a d'importantes répercussions

sur le produit final. Ces produits sont davantage susceptibles de subir des variations mineures lors du processus de fabrication et ne sont donc pas considérés comme intrinsèquement interchangeables (59). Produire une copie exacte du produit biologique d'origine peut s'avérer impossible compte tenu de sa taille et de sa complexité. En effet, les exigences cliniques et réglementaires concernant les produits d'insuline biosimilaire sont plus complexes que pour les médicaments génériques à molécules plus petites, et leur interchangeabilité reste controversée.

Il convient de noter que les hormones telles que l'insuline ne sont pas considérées, à l'heure actuelle, comme des produits biologiques aux États-Unis. Par conséquent, les produits insuliniques de suivi approuvés aux États-Unis ne sont pas soumis aux réglementations « produits similaires » fixées par la FDA (60). Cette confusion devrait néanmoins grandement se dissiper en 2020. Le 23 mars 2020, une demande approuvée pour un produit biologique au titre de la section 505 de la Loi fédérale sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques « devra être considérée comme une autorisation de mise sur le marché pour le produit biologique au titre de la section 351 de la Loi sur les services de santé publique (61) ». En revanche, l'AEM considère l'insuline comme un produit médical biologique. La raison de cette différence a des origines historiques. Aux États-Unis, les analogues de l'insuline tels que Lantus® ont été approuvés à l'origine comme des médicaments à petites molécules (Présentation de nouveau médicament) par la FDA (au titre de la section 505 de la Loi fédérale sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques), et non comme des produits biologiques selon les termes du « Biologics Price Competition and Innovation Act » (Demande d'autorisation de mise en marché d'un produit biologique) (60). Par conséquent, les fabricants de produits génériques qui souhaitent recevoir une autorisation de commercialisation de produits insuliniques de suivi peuvent uniquement soumettre des présentations de nouveaux médicaments abrégées qui utilisent les données associées au produit de référence approuvé initialement - dans le cas présent, des médicaments « à petites molécules ». C'est la raison pour laquelle, aux États-Unis, les insulines biosimilaires sont classées comme étant des produits insuliniques « de suivi », et ne font donc pas l'objet des mêmes préoccupations en matière de biosimilarité et d'interchangeabilité. Au moment de la publication des présentes, seuls deux analogues de l'insuline biosimilaire avaient été approuvés par l'AEM pour une utilisation au sein de l'Union européenne : l'insuline glargine Abasaglar®, et l'insuline glargine Lusdana Nexvue ® (62). La FDA a récemment approuvé le Basaglar® (insuline glargine), bien qu'il ne s'agisse pas d'un produit biosimilaire mais d'un agent « biologique de suivi », selon une procédure d'approbation abrégée destinée aux petites molécules (505(b)2). L'Abasaglar, un produit biosimilaire de l'insuline glargine, a été étudié par deux études classiques de phase III réalisées en parallèle : ELEMENT 1 pour le diabète de type 1 et ELEMENT 2 pour le diabète de type 2. Cependant, aucune étude de remplacement de traitement n'a été menée pour comparer ce produit au produit d'insuline glargine d'origine, et aucune étude n'a donc été conçue pour étudier son interchangeabilité (63).

Actuellement, plus de médicaments biosimilaires sont mis au point. Le produit d'insuline glargine de Merck, Lusdana Nexvue ®, a obtenu l'approbation provisoire de la FDA en juin. Sanofi étudie un produit biosimilaire de l'insuline lispro dans le cadre d'essais de phase III actuellement en cours (65). Par ailleurs, le produit biosimilaire de l'insuline glargine fabriqué par Biocon, le Basalog®, a récemment été approuvé au Japon (66). Étant donné le nombre de fabricants et de nouveaux produits biosimilaires de l'insuline en cours de développement, il est nécessaire d'établir des directives concernant l'utilisation clinique de ces agents, même lorsque la capacité d'interchangeabilité n'est pas clairement définie (62).

5.3. Interchangeabilité

Conformément à la définition de l'AEM, « l'interchangeabilité désigne la possibilité de remplacer un médicament par un autre qui devrait avoir le même effet clinique. Cela peut consister à remplacer un produit de référence par un produit biosimilaire (ou inversement) ou à remplacer un produit biosimilaire par un autre (67) ». Aux États-Unis, un médicament interchangeable peut être substitué par un autre médicament équivalent (de référence) par un pharmacien sans l'avis du médecin (59, 68, 69). Néanmoins, aux États-Unis, d'autres éléments probants sont nécessaires pour obtenir la désignation « interchangeable » étant donné que cette caractéristique n'est pas impliquée par la biosimilarité. La réglementation européenne concernant l'interchangeabilité est quelque peu

différente. Dans un autre rapport ACCISS, le Dr Thijs Geizen aborde le thème de l'interchangeabilité et des produits biosimilaires dans l'Union européenne (68). Cet article se penchera donc sur la perspective américaine, où les lois existantes en matière d'interchangeabilité des produits biosimilaires manquent de clarté.

Aux États-Unis, une loi signée en 2010 pour la création d'une procédure abrégée d'homologation pour les produits biosimilaires distingue deux types de ces produits : les produits biosimilaires réguliers et les produits biosimilaires interchangeables (71). Actuellement, l'homologation des médicaments biosimilaires se fait au titre du *Biologics Price Competition and Innovation Act* (BPCI). D'après la réglementation de la FDA, les produits biosimilaires interchangeables requièrent un cadre réglementaire plus strict, mais peuvent être substitués en toute sécurité. Malheureusement, la réglementation de la FDA ne prévoit aucune directive permettant aux États individuels ou gouvernements nationaux de savoir comment promulguer ou modifier leur législation obligatoire en matière de substitution de produits génériques. De même, l'AEM laisse aux États membres le choix de désigner un produit biosimilaire comme étant interchangeable (59). L'Agence de réglementation des médicaments et produits de soins de santé (MHRA - *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) au Royaume-Uni, comme aux États-Unis, déconseille la substitution automatique du produit de référence par des produits biosimilaires (70).

Jusqu'à présent, aucun des quatre médicaments biosimilaires approuvés par la FDA (*filrastrim-sndz*, *infiximab-dyyb*, *adalimumab-atto* et *etanercept-szss*) ne satisfait la norme de preuve plus élevée requise pour être considéré comme un produit biosimilaire interchangeable. Par exemple, en plus de prouver que le produit interchangeable produira le même résultat clinique que le produit de référence pour toutes les utilisations approuvées, le fabricant du produit biosimilaire doit également prouver que le « risque, en termes de sécurité ou de réduction d'efficacité, lié à une utilisation alternée du produit de référence et du produit biologique ou au remplacement de ce premier par le produit biologique n'est pas supérieur au risque lié à l'utilisation du produit de référence uniquement » (68).

5.4 Pertinence/perspective clinique

Avec le nombre croissant de fabricants d'insuline à travers le monde, le développement des insulines biosimilaires, les écarts de pouvoir d'achat au niveau mondial et les approvisionnements en insuline auprès de différents vendeurs (localement auprès de distributeurs ou soumissionnaires internationaux), la question de l'interchangeabilité des insulines se pose. Par ailleurs, les fabricants de ces produits biosimilaires font face à d'importantes difficultés pour assurer qualité et cohérence entre eux (72). Actuellement, aucune directive claire n'est définie en matière de pratique clinique, par exemple pour faire passer un utilisateur d'insuline d'un produit de marque, comme l'insuline *glargine Lantus®*, à des médicaments biosimilaires ou de suivi comme le *Basaglar®/Abasaglar®* ou le *Basalog®*. L'AEM recommande de prescrire de l'*Abasaglar®* uniquement aux utilisateurs récents d'insuline *glargine* ou aux patients dont le traitement doit être revu en raison d'un contrôle inefficace. L'Institut national pour l'excellence clinique au Royaume-Uni recommande aux patients dont l'état est stable avec le *Lantus* de ne pas passer à l'*Abasaglar®* vu que leurs effets peuvent différer (63).

La FDA recommande, dans ses informations de prescription du *Basaglar®*, de conserver le même dosage lorsqu'il remplace un autre produit d'insuline *glargine*, à savoir 100 unités/ml (73). Le moment de la journée pour l'administration du médicament doit être déterminé par le médecin. Une réduction de 20 pour cent de la dose est recommandée en cas de remplacement d'un produit d'insuline *glargine* en prise journalière unique en dosage de 300 unités/ml par du *Basaglar®* en prise journalière unique afin d'éviter le risque d'hypoglycémie, bien qu'en pratique cette exigence ne soit toujours pas claire. De même, une réduction de 20 pour cent de la dose journalière totale est conseillée pour les patients remplaçant de l'insuline NPH en prise journalière double par du *Basaglar®* en prise journalière unique. En cas de remplacement d'un traitement par insuline à action intermédiaire ou prolongée (autre qu'une insuline *glargine*, 100 unités/ml) par un traitement au *Basaglar®*, une modification du dosage de l'insuline basale peut s'avérer nécessaire, ainsi qu'un

ajustement de la quantité et du moment de prise des insulines à action plus courte et des doses des éventuels médicaments antidiabétiques (73).

Il est raisonnable d'affirmer que remplacer une insuline biosimilaire par une autre implique des risques très différents de ceux liés au remplacement d'une insuline par une autre ayant un profil d'action différent, c.-à-d. la durée d'action et le moment où le produit fait effet. Comme le démontrent le jugement clinique et les expériences passées, par exemple avec les patients passant de l'insuline NPH à des analogues à action prolongée, de l'insuline détémir à l'insuline glargine, ou de l'insuline humaine à des analogues à action rapide, remplacer une insuline par une autre peut se faire en toute sécurité si le médecin connaît les différences d'action des insulines et peut assurer une supervision médicale étroite (70). Cela peut inclure des instructions écrites concernant l'ajustement autonome des doses en fonction des résultats de test glycémique ou un contact fréquent pendant une période limitée jusqu'à déterminer un dosage raisonnablement sûr et efficace. Cependant, tant que la communauté mondiale ne perçoit pas les risques réels (le cas échéant) impliqués par l'interchangeabilité des insulines biosimilaires produits par des fabricants différents, il est impossible d'établir des directives claires pour une supervision optimale des utilisateurs d'insuline lors de telles transitions. Fournir aux utilisateurs d'insuline des informations complètes concernant le contrôle autonome de la glycémie, le régime alimentaire, et les symptômes/la gestion de l'hypoglycémie est essentiel pour chaque patient afin de lui garantir une base solide pour la gestion de leur condition médicale (11).

5.5 Conclusions

La disponibilité et le prix de l'insuline constituent des obstacles majeurs à l'accès à ce médicament à travers le monde. Petit à petit, des insulines biosimilaires plus récentes émergent sur le marché mondial. L'expérience clinique en matière d'insuline biosimilaire débute à peine, et le paysage réglementaire dans ce domaine est en pleine évolution. Compte tenu de la variété des processus de fabrication et de la complexité de la production d'insuline, les consignes actuelles stipulent que la biosimilarité et l'interchangeabilité sont deux concepts un peu différents. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de vigilance lors du remplacement d'une insuline par une autre ou par une insuline biosimilaire. Une surveillance étroite du taux de glucose, selon les moyens, un suivi et une éducation complète du patient en matière de contrôle autonome, de régime alimentaire et d'hypoglycémie restent des éléments essentiels pour une gestion sûre et efficace des patients ayant besoin d'insuline. Une fois ces éléments clés en place, et en particulier en cas de différences majeures des prix, il est généralement raisonnable de faire passer un patient d'un produit d'origine à un produit biosimilaire.

6. Références

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 7th Edition: International Diabetes Federation; 2015.
2. Diabetes Action Now: World Health Organization and International Diabetes Federation; 2004.
3. The Africa Diabetes Care Initiative 2010-2012: International Diabetes Federation.
4. Beran D, Ewen M, Laing R. Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:275-85.
5. Beran D EM, Laing R. Access to insulin: Current Challenges and Constraints. Amsterdam: Health Action International; 2015.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England Journal of Medicine* 1993;329:977-86.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)* 1998;352:837-53.
8. Wirtz V. Insulin Market Profile. Report: Health Action International; 2016.
9. The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017; 2017.
10. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization, 2017. at http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1.
11. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2017;40:S48-S56.
12. Minimizing Hypoglycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583-91.
13. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349:g5459.
14. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:Cd012161.
15. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
16. Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Junior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Applied health economics and health policy* 2014;12:19-32.
17. Marra LP, Araujo VE, Silva TB, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders* 2016;7:241-58.
18. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2015;125:141-51.
19. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:553-61.

20. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. The potential for improvement of outcomes by personalized insulin treatment of type 1 diabetes as assessed by analysis of single-patient data from a randomized controlled cross-over insulin trial. *Diabetes research and clinical practice* 2016;123:143-8.
21. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: The HypoAna trial. *Diabetes & metabolism* 2016;42:249-55.
22. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Norgaard K, et al. Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycaemia. *Current medical research and opinion* 2016:1-7.
23. Petit-Bibal C, Rothenbuhler A, Lucchini P, et al. Decrease in clinical hypoglycaemia in young children with type 1 diabetes treated with free-mixed aspart and detemir insulin: an open labeled randomized trial. *Pediatric diabetes* 2015;16:345-53.
24. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2013;30:216-25.
25. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica* 2015;52:649-62.
26. von Bibra H, Siegmund T, Kingreen I, Riemer M, Schuster T, Schumm-Draeger PM. Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study. *Cardiovascular Diabetology* 2016;15:7.
27. Sun Y, Shao L, Niu X, et al. Clinical effectiveness of Novolin(R) 30R versus Lantus(R) combined with Glucobay(R) treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study. *The Journal of International Medical Research* 2014;42:993-1001.
28. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, et al. Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents--a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health and quality of life outcomes* 2015;13:77.
29. Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A. Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipozytokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2013;121:210-3.
30. Ridderstrale M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *Journal of Medical Economics* 2013;16:468-78.
31. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M. Reduced risk of hypoglycaemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications* 2014;28:742-9.
32. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycaemia and Patient Satisfaction. *Canadian Journal of Diabetes* 2015;39:296-301.

33. Farshchi A, Aghili R, Oskuee M, et al. Biphasic insulin Aspart 30 vs. NPH plus regular human insulin in type 2 diabetes patients; a cost-effectiveness study. *BMC endocrine disorders* 2016;16:35.
34. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:15-22.
35. Moodie P. More from PHARMAC on long-acting insulin analogues: insulin glargine now funded. *The New Zealand Medical Journal* 2006;119:U2040.
36. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations-insulin-therapy-2>.
37. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017;40:S64-S74.
38. Ogle GD, Kim H, Middlehurst AC, Silink M, Jenkins AJ. Financial costs for families of children with Type 1 diabetes in lower-income countries. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016;33:820-6.
39. Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, et al. Pen Devices for Insulin Self-Administration Compared With Needle and Vial: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016;10:959-66.
40. Moorman Spangler CM, Greck BD, Killian JH. Analysis of a Delivery Device Conversion for Insulin Aspart: Potential Clinical Impact in Veterans. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2016;34:92-6.
41. Ramadan WH, Khreis NA, Kabbara WK. Simplicity, safety, and acceptability of insulin pen use versus the conventional vial/syringe device in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Lebanon. *Patient preference and adherence* 2015;9:517-28.
42. Reynolds SL, Zhou S, Uribe C, Li Y. Impact of insulin delivery systems in elderly patients with type 2 diabetes. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2015;7:222-31.
43. Slabaugh SL, Bouchard JR, Li Y, Baltz JC, Meah YA, Moretz DC. Characteristics Relating to Adherence and Persistence to Basal Insulin Regimens Among Elderly Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: Pre-Filled Pens versus Vials/Syringes. *Advances in therapy* 2015;32:1206-21.
44. Smallwood C, Lamarche D, Chevrier A. Examining Factors That Impact Inpatient Management of Diabetes and the Role of Insulin Pen Devices. *Canadian Journal of Diabetes* 2017;41:102-7.
45. Ogle GD, Middlehurst AC, Silink M. The IDF Life for a Child Program Index of diabetes care for children and youth. *Pediatric diabetes* 2016;17:374-84.
46. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)* 2000;321:405-12.
47. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;359:1577-89.
48. Gerstein H.C. MME, Byington R.P., Goff D.C. Jr., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., Ismail-Beigi F., Grimm R.H. Jr., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2545-59.
49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

50. Stratton IM, Cull, C. A., Adler, A. I., Matthews, D. R., Neil, H. A. W., Holman, R. R. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761-9.
51. Just a spoonful of medicine helps the sugar go down: Improving the management of type 2 diabetes: Alosa Health; 2016.
52. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2012;35:1364-79.
53. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary *Endocrine practice* : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 2017;23:207-38.
54. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care* 2017;40:706-14.
55. Riddle MC. More reasons to say goodbye to glyburide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:4867-70.
56. Riddle MC. Modern Sulfonylureas: Dangerous or Wrongly Accused? *Diabetes Care* 2017;40:629-31.
57. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar Insulins: Basic Considerations. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2014;8:6-13.
58. Information on Biosimilars. U.S. Food and Drug Administration, 2017. (Accessed May 2, 2017, at [https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/.](https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/))
59. Hakim A, Ross JS. Obstacles to the Adoption of Biosimilars for Chronic Diseases. *Jama* 2017.
60. FDA approves Basaglar, the first “follow-on” insulin glargine product to treat diabetes. 2015. at [https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm477734.htm.](https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm477734.htm))
61. Implementation of the “Deemed to be a License” Provision of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 Guidance for Industry. 2016. (Accessed August 12, 2017, at [https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf.](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM490264.pdf))
62. Llano A FM, McKay G. Biosimilar insulin: the current landscape. *Practical Diabetes* 2017;34:51-4.
63. Evidence Summary: Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015. at [https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341.](https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341))
64. GaBI Online. Insulin biosimilar meets primary endpoint in phase III studies. (Accessed 5/8/2017, at [http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Insulin-biosimilar-meets-primary-endpoint-in-phase-III-studies.](http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Insulin-biosimilar-meets-primary-endpoint-in-phase-III-studies))
65. Clinical Trials.gov. Comparison of SAR342434 to Humalog as the rapid acting insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine (SORELLA 1). (Accessed 5/8/2017, at [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273180.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273180))
66. Biocon’s press release. 2016. at [http://www.biocon.com/biocon_press_releases_260416.asp.](http://www.biocon.com/biocon_press_releases_260416.asp))

67. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals. (Accessed August 12, 2017, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.)
68. Giezen, T. Interchangeability of Biosimilars in the European Union. Health Action International, 2017
69. Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2017. at <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.)
70. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Progress and Hurdles for Follow-on Biologics. *The New England journal of medicine* 2015;372:2380-2.
71. Dowlatabadi HA, Kuhlmann MK, Khatami H, Ampudia-Blasco FJ. Interchangeability among reference insulin analogues and their biosimilars: regulatory framework, study design and clinical implications. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:737-46.
72. Luo J, Kesselheim AS. Insulin patents and market exclusivities: unresolved issues – Authors' reply. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:98-9.
73. Carter AW. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? *Journal of diabetes science and technology* 2014;8:1052-4.
74. Basaglar Prescribing Information U.S. Food and Drug Administration, 2015. at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205692lbl.pdf.)