

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 octobre 2015****TOUJEO 300 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli****Boîte de 3 stylos pré-remplis Solostar de 1,5 ml (CIP : 34009 300 166 7 1)****Boîte de 5 stylos pré-remplis Solostar de 1,5 ml (CIP : 34009 300 166 8 8)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

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

SMR	Important.
ASMR	Compte tenu des données disponibles, à savoir des études de non infériorité versus LANTUS, et de son profil de tolérance, TOUJEO 300 UI/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS 100 UI/ml.
Place dans la stratégie thérapeutique	Il s'agit d'un traitement de 1 ^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, cette spécialité est un traitement de 2 ^{ème} intention ; elle représente une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 24 avril 2015 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classification ATC	2015	
	A	Voies digestives et métabolisme
	A10	Médicaments du diabète
	A10A	Insulines et analogues
	A10AE	Insulines et analogues d'action lente par voie injectable
	A10AE04	Insuline glargine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TOUJEO, insuline glargine (insuline analogue de l'insuline humaine d'action lente), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. TOUJEO est une nouvelle formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments précédemment autorisés à 100 unités/ml d'insuline glargine (LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR). Par conséquent, TOUJEO et LANTUS ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables. Par ailleurs, la sécurité et l'efficacité de TOUJEO n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (car aucune donnée n'est disponible), contrairement à LANTUS.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du diabète sucré de l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« TOUJEO est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

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

Chez les patients atteints de diabète de type 1, TOUJEO doit être associé avec une insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline prandiale.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, TOUJEO peut également être associé à d'autres médicaments antidiabétiques.

L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à TOUJEO et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline.

Flexibilité dans le moment d'administration

Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer TOUJEO jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel. Il est conseillé aux patients qui ont oublié une dose de contrôler leur glycémie et de reprendre ensuite leur schéma d'administration habituel à une

injection par jour. Les patients doivent être informés de ne pas s'injecter de dose double pour compenser la dose oubliée.

Phase d'initiation

Patients diabétiques de type 1

TOUJEO doit être administré une fois par jour avec une insuline prandiale et nécessite des ajustements individuels de dose.

Patients diabétiques de type 2

La dose d'initiation recommandée est de 0,2 unités/kg, suivie par des ajustements individuels de dose.

Transition entre l'insuline glargine 100 unités/ml et TOUJEO

L'insuline glargine 100 unités/ml et TOUJEO ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables.

- La transition de l'insuline glargine 100 unités/ml à TOUJEO peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de TOUJEO (hausse de 10-18% approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles.

- La transition de TOUJEO à l'insuline glargine 100 unités/ml peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

Transition d'autres insulines basales à TOUJEO

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

- La transition d'une insuline basale administrée une fois par jour à TOUJEO administré une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée.

- Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à TOUJEO administré une fois par jour, la dose initiale recommandée de TOUJEO doit correspondre à 80% de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée, qui est désormais interrompue.

Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec TOUJEO.

Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent.

En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie.

Transition de TOUJEO à d'autres insulines basales

Il est recommandé d'assurer une surveillance médicale et métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit qui remplace TOUJEO. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Diabète de type 1

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

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

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

Les schémas d'administration de type basal-bolus ou par pompe sont ceux qui reproduisent le mieux la physiologie normale. En cas de mauvais contrôle, un changement du schéma insulinique est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique (régime alimentaire, activité physique, observance).

Diabète de type 2

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

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

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

L'insulinothérapie est aussi envisageable dans certaines situations particulières :

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

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

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

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

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

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de l'insuline glargine figurent dans le Tableau 1.

- ✓ Dans le diabète de type 1 :
 - les insulines utilisées comme insuline basale dans un schéma basal-bolus (insuline dégludec, TRESIBA) et dans un schéma en 2 à 5 injections par jour (insuline intermédiaire NPH ou insuline détémir, LEVEMIR) en association avec une insuline ou un analogue rapide ou ultrarapide ;
 - les insulines administrées comme insuline basale par pompe portable sous-cutanée (insuline ou analogue rapide).

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

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs les plus cliniquement pertinents de TOUJEO sont les spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml.

Tableau 1 : Comparateurs de TOUJEO

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LANTUS 100UI/ml Insuline glargine* <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	07/05/2014	Important	V dans la prise en charge ¹	Oui
ABASAGLAR 100UI/ml Insuline glargine* (Biosimilaire de LANTUS) <i>Lilly</i>	Oui		-	-	-	Non
LEVEMIR 100UI/ml Insuline détémir* <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	04/03/2015	Important	-	Oui
TRESIBA 100UI/ml Insuline degludec* <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte.	02/04/2014	Important	V dans la prise en charge par les analogues lents de l'insuline (LANTUS et LEVEMIR)	Non
UMULINE NPH Insuline NPH** <i>Lilly</i>	Oui	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal	20/02/2013	Important	-	Oui
INSUMAN BASAL 100 U/ml Insuline NPH** <i>Sanofi-Aventis France</i>	Oui	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline	19/03/2014	Important	-	Oui
INSULATARD Insuline NPH** <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète	18/07/2012	Important	-	Oui

*action lente

**action intermédiaire

¹ Dans le cadre de la réévaluation de LANTUS en raison de l'identification d'un potentiel sur-risque de cancer avec l'insuline glargine, la Commission a considéré que le SMR de LANTUS restait important dans le diabète de type 1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, et dans le diabète de type 2. La Commission n'avait pu confirmer l'avantage reconnu auparavant à LANTUS (ASMR mineure en termes de tolérance) dans le diabète de type 1 et de type 2.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Une AMM a été octroyée aux Etats-Unis le 26 février 2015 dans le traitement du diabète chez l'adulte. Les pays de l'EU dans lesquels un dossier de remboursement a été soumis sont : Royaume-Uni, Italie, Espagne, Allemagne : pas de procédure AMNOG (approche régionale), Belgique, Roumanie, Finlande, Suède, Irlande, Danemark, Estonie, Luxembourg, Pays-bas, Norvège, Lettonie.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte :

- 3 études de pharmacocinétique et pharmacodynamie.
- 1 étude de phase II exploratoire, randomisée, en ouvert, sur 24 semaines en groupes parallèles, de comparaison de l'efficacité et de la tolérance de TOUJEO à LANTUS, chez des patients DT1, en utilisant la méthode CGM (*Continuous Glucose Monitoring*, contrôle continu de la glycémie).
- 3 études de phase III sur 6 mois (avec une phase d'extension à un an) chez des **patients diabétiques de type 2** naïfs d'insuline traités par antidiabétiques oraux (ADO) (EDITION 3), ou déjà traités par insuline basale avec un schéma basal bolus (EDITION 1) ou en association avec des ADO (EDITION 2). Une méta-analyse des études EDITION 2 et EDITION 3, chez les DT2 traités par insuline + ADO et chez les DT2 insulino-naïfs a été réalisée.
- 1 étude de phase III sur 6 mois, chez des **patients diabétiques de type 1** traités par un schéma basal bolus (EDITION 4).

De plus, le dossier comprend 2 études ancillaires (EDITION 1 et EDITION 2) qui ont montré des résultats comparables de l'injection de TOUJEO à des heures variables ($24h \pm 3h$) par rapport à l'injection à heure fixe (toutes les 24h).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de pharmacocinétique/pharmacodynamie

Trois études d'évaluation des paramètres de PK/PD ont utilisé la technique des clamps euglycémiques (cf tableau 2).

Tableau 1 : Etudes de phase I avec TOUJEO

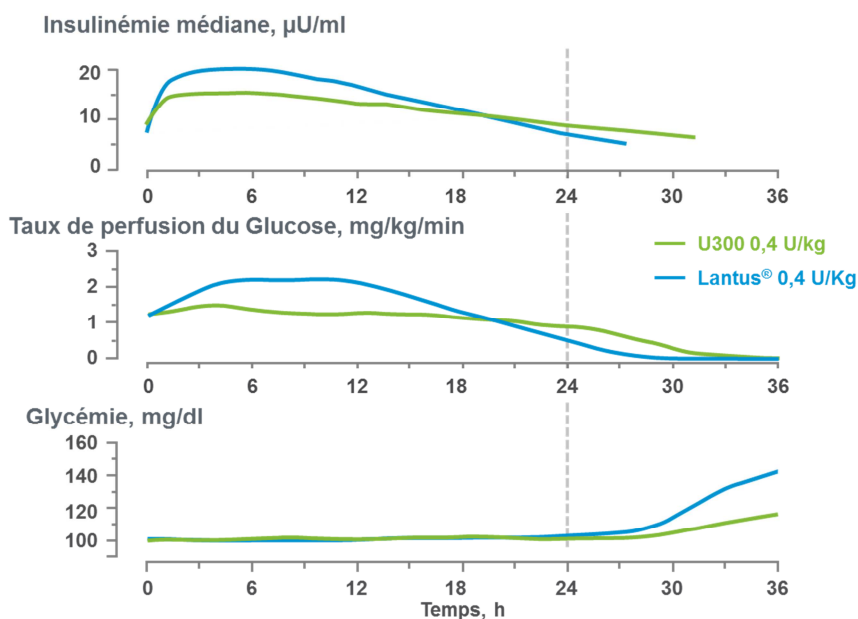
Etude (nombre de patients)	Comparateur	Dose Durée	Objectif principal
Sujets sains			
PKD10086 en cross-over (n=24)	LANTUS	0,4 U/kg Dose unique	Bioéquivalence
Sujets diabétiques de type 1			
PKD11627 (n=24)	LANTUS	0,4, 0,6, 0,9 U/kg Dose unique	PK/PD
TDR11626 (n=30)	LANTUS	0,4, 0,6 U/kg 1 dose journalière, 8 jours	PK/PD à l'état d'équilibre

L'étude « PKD 10086 » a démontré après injection de TOUJEO ou de LANTUS une cinétique différente en termes de biodisponibilité et d'efficacité. Une diminution des variations autour de la moyenne de concentrations d'insuline a été observée avec TOUJEO par rapport à LANTUS.

L'étude « PKD11627 » a démontré que le profil pharmacocinétique de TOUJEO était plus plat et prolongé jusqu'à 36h (période d'observation) par rapport à LANTUS. L'étude « TDR11626 » a confirmé ces résultats à l'état d'équilibre en montrant un contrôle plus plat et prolongé pour

TOUJEO par rapport à LANTUS (à dose égale 0,4 U/kg) et ce, quels que soient les seuils glycémiques (105, 110, 130 150 mg/dL).

Figure 1 : Etude TDR 11626, profil PK/PD TOUJÉO versus LANTUS



Les 2 études (PKD11627 et TDR11626) ont montré que l'exposition sur 24h, de l'insuline glargine était plus faible de 17 % (IC95 % [0,69 ; 1,00]) avec TOUJEO par rapport à LANTUS, à doses équivalentes. Sur une période de 36h, l'exposition était comparable.

Par ailleurs, l'étude de phase II (PDY12777) chez des patients DT1, a montré une efficacité comparable sur le critère principal du pourcentage de temps passé en euglycémie (entre 4,4 et 7,8 mmol/L ou entre 80 à 140 mg/dL) mesurée par la méthode CGM, au cours des 2 dernières semaines des 2 périodes de traitement de 8 semaines avec 31,75 % dans le groupe TOUJEO versus 30,99 % dans le groupe LANTUS soit une différence de 0,75 % IC95 % [-3,614 ; 5,124] entre les 2 groupes.

8.1.2 Etudes de phase III

Toutes les études de phase III étaient des études de non infériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS.

Le critère principal de jugement commun aux études, à savoir la variation de l'HbA1c à 6 mois, a été évalué sur 2 tests séquentiels :

- Un 1^{er} test analysait la non-infériorité entre TOUJEO et LANTUS, laquelle était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence de la variation moyenne des moindres carrés de l'HbA1c, entre les 2 groupes de traitements, était <0,4% (selon les recommandations de la FDA qui accepte une marge de 0,3 ou 0,4%)^{2,3};
- En cas de non-infériorité démontrée, un 2^{ème} test analysait la supériorité de TOUJEO sur LANTUS, laquelle était démontrée si la limite supérieure de l'IC était <0.

² Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, Guidance for Industry, Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Draft Guidance. Disponible sur <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071624.pdf> Consulté le 16 septembre 2015.

³ L'EMA recommande une marge de non-infériorité de 0,3%. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 14 May 2012 CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Les tests ont été réalisés unilatéralement avec un $\alpha = 0,025$.

Dans toutes les études, pour les patients déjà traités par insuline (changement d'insuline basale) ou naïfs de traitement (initiation d'un traitement par insuline), la mise en place de l'insuline basale (LANTUS ou TOUJEO) se faisait selon le même schéma comportant 2 phases :

- Une phase de titration entre la semaine 1 et la semaine 8 de la période de traitement, pendant laquelle les doses d'insuline basale étaient ajustées pour obtenir un contrôle glycémique (ajustement selon la glycémie à jeun ou GAJ) et ;
- Une phase d'entretien, entre la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois de la période de traitement, pendant laquelle l'ajustement des doses d'insuline basale était mineur.

Principaux critères secondaires de jugement :

- Premier critère secondaire : Pourcentage de patients ayant eu au moins une hypoglycémie nocturne entre le début de la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois, sévère et/ou confirmée par une glycémie $\leq 3,9$ mmol/L (70 mg/dL)
- 2^{ème} critère secondaire (si démonstration du 1^{er} critère secondaire) : Variation de la glycémie avant injection (GAI) à 6 mois (moyenne sur les valeurs des 7 derniers jours de l'auto-mesure glycémique obtenue 30 minutes avant l'injection de l'insuline glargine) ;
- 3^{ème} critère secondaire (si démonstration du 2^{ème} critère secondaire) : Variation de la variabilité de la GAI à 6 mois (coefficient de variation sur les valeurs des 7 derniers jours de l'auto-mesure glycémique obtenue 30 minutes avant l'injection de l'insuline glargine)

Autres critères secondaires de jugement :

- Proportion (%) de patients répondeurs (HbA1c <7 %) à 6 mois.

Dans ces études, les patients étaient traités en ambulatoire.

Tous les critères d'efficacité ont été évalués sur la population ITT modifiée soit tous les patients randomisés qui avaient reçus au moins une dose de traitement et avaient une évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation après l'inclusion de tous les critères d'efficacité principal et secondaire.

Tableau 2 : Etudes chez le diabétique de type 2

Référence	Etude EDITION 1 (EFC11628) ⁴ DT2 déjà traités par insuline basale avec un schéma basal bolus	Etude EDITION 2 - EFC11629 ⁵ Patients déjà traités par insuline basale + ADO	Etude EDITION 3 - EFC12347 ⁶ Patients naïfs d'insuline et traités par ADO
Type de l'étude	Etude ouverte, randomisée, multicentrique, versus comparateur actif		
Date et durée de l'étude	58 semaines : 2 semaines de sélection + 26 semaines (6 mois) de traitement + 26 semaines (6 mois) période d'extension de tolérance + 4 semaines de suivi post-traitement		54 semaines : 2 semaines de sélection + 26 semaines (6 mois) de traitement + 26 semaines (6 mois) période d'extension de tolérance + 2 jours de suivi post-traitement
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de TOUJEO et LANTUS, en termes de variation du taux d'HbA1c sur une période de 6 mois, chez des patients DT2 EDITION 1 : Patients déjà traités par insuline basale et insuline rapide (schéma basal bolus) EDITION 2 : Patients déjà traités par insuline basale + ADO EDITION 3 : Patients naïfs d'insuline et traités par ADO		
METHODE			
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u> : Patients DT2 (critères OMS)</p> <p><u>Principaux critères de non-inclusion</u>: traitement par insuline basal/bolus et auto-surveillance de la glycémie < 1 an ; traitement par insulines premix ou insulines basales autres que l'insuline glargine et l'insuline NPH et ADO autres que la metformine au cours des 3 mois précédant la sélection ; dose quotidienne totale d'insuline glargine <42 U les 4 dernières semaines précédant la randomisation ou dose équivalente d'insuline NPH (si l'insuline NPH a été utilisée comme insuline basale avant l'étude)</p>	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u> : DT2 (critères OMS) diagnostiqués > 1 an</p> <p><u>Principaux critères de non-inclusion</u>: traitement <6 mois avec insuline basale, ADO et auto-surveillance de la glycémie ; patients traités par insuline premix ou insulines basales autres que l'insuline glargine ou l'insuline NPH au cours des 3 derniers mois précédant la sélection et patients traités par sulfamides hypoglycémiantes au cours des 2 mois précédant la sélection ; dose quotidienne totale d'insuline glargine <42 U les 4 dernières semaines précédant la randomisation ou dose équivalente</p>	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u> : Patients DT2 non contrôlés par ADO</p> <p><u>Principaux critères de non-inclusion</u>: DT2 de moins d'un an, traitement < 6 mois avec ADO ; variation de la dose d'ADO les 3 derniers mois ; traitement uniquement avec des ADO ne pouvant être associés avec l'insuline et/ou des sulfamides hypoglycémiantes ou glinides ; utilisation actuelle ou antérieure d'insuline, sauf pour un maximum de 8 jours consécutifs (par exemple, maladie aiguë, chirurgie) au cours de la dernière année avant la sélection.</p>

⁴ Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine formulation: Glucose control and hypoglycemia in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin (EDITION 1). Diabetes Care 2014 Oct;37(10):2755-62.

⁵ Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care. 2014 Dec;37(12):3235-43

⁶ Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M et al. New insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab. 2015 Jan 14. doi: 10.1111/dom.12438.

Référence	Etude EDITION 1 (EFC11628) ⁴ DT2 déjà traités par insuline basale avec un schéma basal bolus	Etude EDITION 2 - EFC11629 ⁵ Patients déjà traités par insuline basale + ADO	Etude EDITION 3 - EFC12347 ⁶ Patients naïfs d'insuline et traités par ADO
		d'insuline NPH (si l'insuline NPH a été utilisée comme insuline basale avant l'étude)	
	<u>Principaux critères de non-inclusion</u> : âge <18 ans ; HbA1c <7,0 % ou> 10 % (11 % pour EDITION 3) au moment de la sélection		
Lieu de l'étude	180 centres dans 13 pays	213 centres dans 13 pays	197 centres dans 15 pays
Produits étudiés	<u>2 groupes de traitement</u> : - TOUJEO 300 U/ml, stylo pré-rempli (n=404 patients) - LANTUS 100 U/ml, stylo pré-rempli (n=403 patients) Une injection par jour le soir Poursuite des conseils diététiques et d'hygiène de vie, des insulines prandiales à action rapide (bolus) et du traitement potentiel supplémentaire avec metformine.	<u>2 groupes de traitement</u> : - TOUJEO 300 U/ml, stylo pré-rempli (n=404 patients) - LANTUS 100 U/ml, stylo pré-rempli (n=407 patients) Une injection par jour le soir Poursuite des conseils diététiques et d'hygiène de vie, d'un ADO obligatoire et d'une thérapie de secours potentiel.	<u>2 groupes de traitement</u> : - TOUJEO 300UI/mm, stylo prérempli (n=439 patients) - LANTUS 100UI/ml, stylo prérempli (n=439 patients) Une injection par jour le soir Poursuite des conseils diététiques et d'hygiène de vie, ADO sauf sulfamides hypoglycémiants, glinides ou autres ADO ne pouvant être associés avec l'insuline.
Nombre de sujets nécessaire	N= 800 (400 patients par groupes) Hypothèses statistiques : Marge de non-infériorité de 0,4% ; Puissance de 99 %, risque $\alpha=5$ %, écart-type : 1,3 % (population ITTm). Sur le premier critère secondaire cet effectif garantissait avec une puissance >80 % et un α de 0,05%, de détecter une différence de 12,5 % vs 20 % (OR de 0,571) entre TOUJEO et LANTUS.		

Résultats

✓ Chez des patients DT2 déjà traités par insuline basale et insuline rapide (schéma basal bolus) (EDITION 1)

Cette étude a randomisé 807 patients : 404 dans le groupe TOUJEO et 403 dans le groupe LANTUS. L'analyse de l'efficacité a porté sur 804 patients (population en ITT modifiée) : 404 patients dans le groupe TOUJEO et 400 patients dans le groupe LANTUS.

Les patients étaient âgés en moyenne de $60 \pm 8,6$ ans avec 52,9 % d'hommes, un IMC moyen de $36,6 \pm 6,4$ kg/m², une ancienneté du diabète de $15,8 \pm 7,5$ ans et une durée de traitement par insuline base de $6,6 \pm 4,8$ ans à 1 dose moyenne quotidienne d'insuline basale de $0,67 \pm 0,3$ U/kg/jour.

✓ Chez des DT2 déjà traités par insuline en association avec des ADO (EDITION 2)

Cette étude a randomisé 811 patients : 404 dans le groupe TOUJEO et 407 dans le groupe LANTUS. L'analyse de l'efficacité a porté sur 808 patients (population ITT modifiée) : 403 patients dans le groupe TOUJEO et 405 patients dans le groupe LANTUS.

Les patients étaient âgés en moyenne de $58,2 \pm 9,2$ ans, avec 45,9% d'hommes, un IMC moyen de $34,8 \pm 6,4$ kg/m², une ancienneté du diabète de $12,6 \pm 7,0$ ans et durée de traitement d'insuline basale de $3,80 \pm 3,54$ ans à 1 dose moyenne quotidienne d'insuline basale à $0,67 \pm 0,24$ U/kg. Un taux de 95,1% des patients étaient traités avec des biguanides avant l'étude (96,0 % dans le groupe TOUJEO et 94,1% dans le groupe LANTUS).

✓ Chez des patients DT2 naïfs d'insuline traités par antidiabétiques oraux (EDITION 3)

Cette étude a randomisé 878 patients : 439 dans le groupe TOUJEO et 439 dans le groupe LANTUS. L'analyse de l'efficacité a porté sur 862 patients (population ITT modifiée) : 432 patients dans le groupe TOUJEO et 430 patients dans le groupe LANTUS.

Les patients étaient âgés en moyenne de $57,7 \pm 10,1$ ans, avec 57,7 % d'hommes, un IMC moyen de $33,0 \pm 6,7$ kg/m², une ancienneté du diabète de $9,84 \pm 6,36$ ans avec une durée moyenne de traitement par ADO de $4,08 \pm 4,39$ ans. Trois principales classes d'ADO étaient utilisées : les biguanides (91,3%), les sulfamides hypoglycémiantes (58,8%) et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) (21,6%). Dans l'ensemble de la population, le taux d'HbA1c moyen était de 8,54%.

Les résultats sur le critère principal et les critères secondaires de jugement figurent dans le tableau ci-après.

	Chez des patients DT2 déjà traités par insuline basale et insuline rapide (schéma basal bolus) (EDITION 1)	DT2 déjà traités par insuline en association avec des ADO (EDITION 2)	Chez des patients DT2 naïfs d'insuline traités par antidiabétiques oraux (EDITION 3)
Taux moyen d'HbA1c à l'inclusion	8,2 % \pm 0,8 % dans les 2 groupes	groupe TOUJEO : 8,3 \pm 0,9% groupe LANTUS : 8,2 \pm 0,8%	groupe TOUJEO : 8,51 \pm 1,04 % groupe LANTUS : 8,57 \pm 1,07%
Critère principal de jugement : Variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la fin de la période de 6 mois (population ITT modifiée)	Groupe TOUJEO : -0,83 \pm 0,060% IC95% [-0,946 ; -0,709] Groupe LANTUS : -0,83 \pm 0,061% IC95% [-0,944 ; -0,706] Différence de -0,00 \pm 0,056% IC95% [-0,112 ; 0,107].	Groupe TOUJEO : -0,57 \pm 0,094% IC95% [-0,756 ; -0,387] Groupe LANTUS : -0,56 \pm 0,093% IC95% [-0,744 ; -0,379] Différence de -0,01 \pm 0,066% IC95% [-0,139 ; 0,119]	Groupe TOUJEO : -1,42 \pm 0,05% IC95% [-1,511 ; -1,326] Groupe LANTUS : -1,46 \pm 0,05% IC95% [-1,555 ; -1,367] Différence de -0,04 \pm 0,07% IC95% [-0,090 ; 0,174]
	Non-infériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS sur la variation de l'HbA1c avec une marge de NI de 0,4%, sans démonstration de supériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS.		
	Analyses de sensibilité pour évaluer l'impact des	Analyses de sensibilité sur les patients ayant	Analyses de sensibilité faites pour étudier

	Chez des patients DT2 déjà traités par insuline basale et insuline rapide (schéma basal bolus) (EDITION 1)	DT2 déjà traités par insuline en association avec des ADO (EDITION 2)	Chez des patients DT2 naïfs d'insuline traités par antidiabétiques oraux (EDITION 3)
	données manquantes (« Mixed Model with Repeated Measurements (MMRM) », une analyse à 6 mois des « completers », une « penalized LOCF analysis »).	complété l'étude à 6 mois : analyse LOCF pénalisante et analyse fondée sur toutes les mesures de l'HbA1c prévues durant la période principale de traitement de 6 mois.	l'impact des données manquantes et l'utilisation de médicament de secours.
Premier critère secondaire de jugement : taux de patients avec des hypoglycémies nocturnes sévères et/ou confirmées (entre le début de la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois)	Groupe TOUJEO : 36,1% (146/404 patients) Groupe LANTUS : 46,0% (184/400 patients), RR=0,79 IC95% [0,67 ; 0,93], p = 0,0045.	Groupe TOUJEO : 21,6% (87/403 patients) Groupe LANTUS : 27,9% (113/405 patients), RR=0,77 IC95% [0,61 ; 0,99], p = 0,0380.	Groupe TOUJEO : 15,5% (67/432 patients) Groupe LANTUS : 17,4% (75/430 patients), RR=0,89 IC95% [0,66 ; 1,20], p non significatif.
Deuxième critère secondaire de jugement : variation de la GAI entre l'inclusion et la fin de la période de 6 mois (moyenne des moindres carrés)	Groupe TOUJEO : -0,90±0,182 mmol/L (-16,25 ± 3,284 mg/dL) Groupe LANTUS : -0,84±0,182 mmol/L (-15,09 ± 3,284 mg/dL), Différence : -0,06±0,162 mmol/L IC95% [0,383 ; 0,254] ou -1,16±2,920 mg/dL IC95% [-6,895 ; 4,571], p non significatif.	Groupe TOUJEO : - 0,56±0,278 mmol/L (-10,01±5,004 mg/dL) Groupe LANTUS : -0,51±0,275 mmol /L (-9,22±4,951 mg/dL), Différence : -0,04±0,201 mmol/L IC95% [-0,438 ; 0,350] ou -0,79±3,615 mg/dL IC95% [-7,883 ; 6,311], p non significatif	
A 1 an, variation moyenne du taux d'HbA1c entre l'inclusion et le 12^{ème} mois (approche MMRM)	Groupe TOUJEO : -0,86±0,045% IC95% [-0,949 ; -0,772] (n=347 à 1 an) Groupe LANTUS : -0,69±0,045% IC95% [-0,778 ; -0,600] (n=342 à 1 an), Δ=-0,17±0,064% IC95% [-0,297 ; -0,046].	Groupe TOUJEO : -0,55±0,058% IC95% [-0,668 ; -0,441] (n=301 à 1 an) Groupe LANTUS : - 0,50±0,057% IC95% [-0,611 ; -0,387] (n=309 à 1 an), Δ=-0,06±0,081% IC95% [-0,215 ; 0,104].	Groupe TOUJEO : -1,29±0,053% IC95% [-1,396 ; -1,189] (n=329 à 1 an), Groupe LANTUS : -1,21±0,054% IC95% [-1,319 ; -1,107] (n=303 à 1 an) Δ=-0,08±0,075% IC95% [-0,227 ; 0,069].

Les analyses sur le critère principal ont été faites dans la population ITT modifiée, avec une analyse de sensibilité sur la population des « completers » définie comme la population de patients suivis sur les 6 mois et qui n'ont pas eu de traitement de secours au cours des 6 premiers mois. Le laboratoire a également procédé à une analyse post-hoc sur une population PP définie à postériori par la population de patients avec une compliance d'au moins 75% sans déviations majeures. Tous ces résultats étaient concordants.

✓ **Efficacité chez le diabétique de type 1 (Etude EDITION 4)**

Type de l'étude	Etude randomisée, en ouvert, multicentrique, sur 2 groupes parallèles, vs. comparateur actif (LANTUS), de 6 mois
Durée de l'étude	Délai entre début du recrutement et fin du suivi : 54 semaines (2 semaines de sélection + 26 semaines (6 mois) de traitement + 26 semaines (6 mois) période d'extension de tolérance + 2 jours de suivi post-traitement
Objectif	Comparer l'efficacité de TOUJEO à LANTUS (quel que soit le moment de l'injection), en termes de variation du taux d'HbA1c sur une période de 6 mois, chez des patients DT1.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion : Patients adultes DT1</p> <p>Principaux critères de non-inclusion : HbA1c <7,0% ou > 10% ; moins d'1 an de traitement par insuline basale/prandiale et autosurveillance de glycémie avant la visite de sélection ; variation de \pm 20% de la dose totale d'insuline dans les 30 jours précédant la visite de sélection ; utilisation des insulines premix, de l'insuline humaine en tant qu'insuline prandiale et/ou tout autre hypoglycémiant (à l'exception de l'insuline basale et un analogue prandial), les 3 derniers mois précédant la visite de sélection ; utilisation d'une pompe à insuline les 6 derniers mois précédant la visite de sélection et changement prévu vers une pompe à insuline dans les 12 prochains mois.</p>
Produits étudiés	<p>Produit testé : TOUJEO 300 U/ml dans un stylo pré-rempli</p> <p>Comparateur : LANTUS 100 U/ml dans un stylo pré-rempli</p> <p>Maintien des conseils hygiéno-diététiques et des insulines prandiales à action rapide (bolus). Insuline NPH non autorisée en bolus.</p> <p>4 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TOUJEO injecté le matin (n=125 patients) - TOUJEO injecté le soir (n =125 patients) - LANTUS injecté le matin (n=125 patients) - LANTUS injecté le soir (n=125 patients)
Critère principal de jugement	Variation de l'HbA1c entre les 4 groupes à 6 mois
Principaux critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion (%) de patients répondeurs (HbA1c <7 %) à 6 mois - Proportion (%) de patients répondeurs (HbA1c \leq6,5 %) - Proportion (%) de patients ayant eu au moins une hypoglycémie sévère et/ou confirmée entre le début de la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois - Proportion (%) de patients ayant eu au moins une hypoglycémie nocturne sévère et/ou confirmée entre le début de la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois - Variation de la glycémie avant l'injection (GAI) à 6 mois - Variation de la variabilité de la GAI à 6 mois - Variation de la GAJ à 6 mois ; - Variation des profils glycémiques en 8 points à 6 mois - Variation de la dose quotidienne d'insuline basale et totale à 6 mois
Taille de l'échantillon	<p>Nombre calculé de sujets nécessaires : 500 (125 par groupe).</p> <p>Hypothèses statistiques : Marge de non-infériorité de 0,4% ; Puissance de 99 %, risque de 1^{ère} espèce $\alpha=5$ %, écart-type : 1,0 %</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1:1:1 dans un des 4 groupes</p> <p>Traitements affectés en ouvert selon un système d'allocation centralisée de traitement (IVRS/IWRS)</p> <p>Stratification des patients en fonction des valeurs d'HbA1c durant la sélection (<8,0%; \geq 8,0%) et selon l'origine géographique (Japon ; hors Japon) avec un minimum de 20% de patients randomisés par strate d'HbA1c.</p> <p>Evaluation des résultats sur des données recueillies de façon objective : évaluation centralisée et en aveugle de l'HbA1c et de la GAJ</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères d'efficacité sur la population en ITT modifiée</p> <p>Critère principal d'efficacité (variation du taux d'HbA1c à 6 mois) : évalué en utilisant un modèle à effets mixtes des mesures répétées (MMRM, <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i>)</p>

RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	549 patients randomisés : 274 dans le groupe TOUJEO (136 en injection le matin et 138 en injection le soir) et 275 dans le groupe LANTUS (137 en injection le matin et 138 en injection le soir) 546 patients analysés pour l'efficacité (population ITT modifiée) : 273 dans les 2 groupes
Durée du suivi	Durée de l'étude : 54 semaines (2 semaines de sélection + 26 semaines (6 mois) de traitement (analyses d'efficacité) + 26 semaines (6 mois) période d'extension de tolérance + 2 jours de suivi post-traitement) Nombre d'arrêts prématurés du traitement comparable dans les 2 groupes : 43/274, 15,7 % dans le groupe global TOUJEO (injection du matin + injection du soir) et 39/275, 14,2 % dans le groupe global LANTUS. Un total de 231 (84,3 %) patients du groupe global TOUJEO et 236 (85,8 %) patients du groupe global LANTUS a atteint la fin de la période principale de 6 mois.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Patients âgés en moyenne de $47,3 \pm 13,7$ ans, 57,0 % d'hommes, IMC moyen de $27,6 \pm 5,1$ kg/m ² , ancienneté de DT1 de $21,0 \pm 12,9$ ans. 81,7 % des patients avaient utilisé l'insuline LANTUS dans les 7 jours précédant la randomisation, 15,6 % l'insuline detemir et 3,0 % l'insuline NPH. Dose moyenne d'insuline basale avant traitement de $0,376 \pm 0,162$ U/kg et dose totale moyenne d'insuline de $0,719 \pm 0,262$ U/kg. Dans l'ensemble de la population, HbA1c moyen de 8,12 %, GAJ moyenne de 10,76 mmol/L (193,81 mg/dL) et GAI de 10,11 mmol/L (182,16 mg/dL). Taux moyen d'HbA1c à l'inclusion de $8,11 \% \pm 0,77$ % dans le groupe TOUJEO et $8,14 \% \pm 0,79$ % dans le groupe LANTUS.
Critère de jugement principal	Résultats rapportés sur l'ensemble des 2 groupes TOUJEO vs. l'ensemble des 2 groupes LANTUS, quelle que soit l'heure de l'injection. Variation moyenne du taux d' HbA1c entre l'inclusion et 6 mois de : - $-0,40 \pm 0,051\%$ IC95% [-0,501 ; -0,299] dans le groupe TOUJEO - $-0,44 \pm 0,051\%$ IC95% [-0,543 ; -0,344] dans le groupe LANTUS. soit $\Delta = 0,04 \% \pm 0,072\%$ IC95% [-0,098 ; 0,185]. Démonstration de la non-infériorité de l'insuline TOUJEO versus l'insuline LANTUS sur la variation de l'HbA1c, la borne supérieure de l'IC95% étant $< 0,4\%$ (population ITTm). Absence de démonstration de la supériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS.
Critères secondaires de jugement	Absence de différence entre les 2 groupes (TOUJEO vs. LANTUS) sur les différents critères secondaires de jugement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance reposent sur les données de 5 études de phase II et III dans lesquelles 1 546 patients ont été exposés à TOUJEO.

La durée moyenne d'exposition avec TOUJEO était de $159,8 \pm 48,0$ jours chez les patients diabétiques de type 1 et de $172,7 \pm 36,5$ jours chez les patients diabétiques de type 2 soit, respectivement, une exposition cumulée de 133,0 et 586,4 patients-années.

La durée moyenne d'exposition à LANTUS était de $162,7 \pm 46,0$ jours chez les patients diabétiques de type 1 et de $172,0 \pm 37,6$ jours chez les patients diabétiques de type 2 soit, respectivement, une exposition cumulée de 135,0 et 584,0 patients-années.

La dose totale d'insuline glargine était plus élevée dans le groupe TOUJEO par rapport au groupe LANTUS (pour un volume moindre injecté avec TOUJEO), la nouvelle galénique de TOUJEO induit un phénomène de rétention et de dégradation au point d'injection.

Le Tableau 3 résume les événements indésirables rapportés par type de diabète et au total.

Tableau 3 : Evénements indésirables par type de diabète et au total dans les études de phase II/III

	DT1		DT2		Toutes les études	
	TOUJEO (N=304)	LANTUS (N=304)	TOUJEO (N=1242)	LANTUS (N=1246)	TOUJEO (N=1546)	LANTUS (N=1550)
Patient avec : au moins 1 TEAE ⁷ (%)	191 (62,8%)	179 (58,9%)	712 (57,3%)	669 (53,7%)	903 (58,4%)	848 (54,7%)
au moins 1 TEAE grave (%)	18 (5,9%)	22 (7,2%)	65 (5,2%)	62 (5,0%)	83 (5,4%)	84 (5,4%)
au moins 1 TEAE conduisant à l'arrêt du traitement (%)	4 (1,3%)	3 (1,0%)	17 (1,4%)	16 (1,3%)	21 (1,4%)	19 (1,2%)
Décès	1 (0,3%)	0	4 (0,3%)	3 (0,2%)	5 (0,3%)	3 (0,2%)

Les données ci-dessous sont présentées dans le groupe TOUJEO versus LANTUS.

Les **événements indésirables** les plus fréquents, selon le système organe-classe (SOC) étaient :

- les infections (32,5% vs 31,7%) avec les rhinopharyngites (8,2% vs 6,8%) et l'infection respiratoire supérieure (6,5% vs 5,8%).
- les affections gastro-intestinales (12,7% vs. 11,6%),
- les troubles musculo-squelettiques et systémiques (11,7% vs 12,5%),
- les affections du système nerveux (12,2% vs 9,3%),
- les troubles généraux et réactions au site d'administration (10,3% vs 8,8%).

Le taux de TEAE considérés comme **liés au traitement** était faible dans les 2 groupes : 5,6% (86/1546 patients) vs 5,3% (82/1550). La plupart de ces TEAE était des hypoglycémies (0,5% vs 0,7%) et des céphalées (0,5% vs 0,4%).

Les **TEAE graves** ont été rapportés chez 5,4% des patients des 2 groupes et étaient comparables entre les groupes chez les DT1 (5,9% vs 7,2%) et chez les DT2 (5,2% vs 5,0%).

Chez les patients DT1, le TEAE grave le plus souvent rapporté était l'hypoglycémie (3,0% (n=9 patients) dans le groupe TOUJEO vs 3,9% (12 patients) dans le groupe LANTUS). Chez les patients DT2, le taux d'hypoglycémie était <0,1% dans le groupe TOUJEO et de 0,2% dans le groupe LANTUS.

Chez les patients DT2, le TEAE grave le plus fréquemment rapporté était les coronaropathies (0,2% vs <0,1%).

Dans les études de phase II et III, 21 patients (1,4%) du groupe TOUJEO et 19 (1,2%) patients dans le groupe LANTUS ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable (1,3% vs 1,0% chez les DT1 et 1,4% vs 1,3% chez les DT2).

Aucun **décès** n'est survenu lors des études de phase II. Dans les études de phase III, le pourcentage de décès survenus sous traitement pendant la période principale d'observation était faible et comparable entre les 2 groupes de traitement.

Hypoglycémies :

- Chez les patients diabétiques de type 1 (études EDITION 4 et PDY12777⁸) :

Le taux d'**hypoglycémies nocturnes sévères** était légèrement inférieur avec TOUJEO (2,2% versus 2,5%) dans l'étude EDITION 4 (Tableau 4).

⁷ TEAE : treatment-emergent adverse events

⁸ Etude de phase II

Tableau 4 : Nombre de patients présentant des hypoglycémies sévères chez les DT1

	EDITION 4		PDY12777	
	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS
Hypoglycémies sévères, n(%)				
Toutes hypoglycémies	18 (6,6%)	29 (9,5%)	1 (3,3%)	3 (10,3%)
Nocturnes	6 (2,2%)	7 (2,5%)	0	2 (6,9%)
Diurnes	14 (5,1%)	19 (6,9%)	1 (3,3%)	1 (3,4%)
Nombre d'événements (taux par patient-années)				
Patient-années total	124,10	126,83	9,27	8,56
Toutes hypoglycémies	30 (0,24)	43 (0,34)	1 (0,11)	3 (0,35)
Nocturnes	10 (0,08)	7 (0,06)	0	2 (0,23)
Diurnes	20 (0,16)	36 (0,28)	1 (0,11)	1 (0,12)

- Chez les patients diabétiques de type 2 (études EDITION 1, EDITION 2 et EDITION 3) :

Dans les 3 études, les hypoglycémies sévères ont été rapportées à des fréquences comparables entre les 2 groupes (2,3% vs 2,6%) (Tableau 5). L'étude EDITION 1 chez les patients ayant un schéma insuline basale + bolus a mis en évidence le taux le plus élevé d'hypoglycémies sévères dans les 2 groupes.

Tableau 5 : Hypoglycémies sévères chez les DT2

	Etude EDITION 1 : DT2 déjà traités par insuline basale avec un schéma basal bolus		Etude EDITION 2 : DT2 déjà traités par insuline basale + ADO		Etude EDITION 3 : DT2 naïfs d'insuline basale + ADO		Ensemble des études	
	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS	TOUJEO	LANTUS
Hypoglycémies sévères, n(%)								
Toutes hypoglycémies	20 (5,0%)	23 (5,7%)	4 (1,0%)	6 (1,5%)	4 (0,9%)	4 (0,9%)	28 (2,3%)	33 (2,6%)
Nocturnes	8 (2,0%)	10 (2,5%)	0	2 (0,5%)	0	0	8 (0,6%)	12 (1,0%)
Diurnes	17 (4,2%)	16 (4,0%)	4 (1,0%)	5 (1,2%)	4 (0,9%)	4 (0,9%)	25 (2,0%)	25 (2,0%)
Nombre d'événements (taux par patient-années)								
Patient-années total	194,86	193,40	191,33	193,80	200,98	197,73	587,17	584,93
Toutes hypoglycémies	53 (0,27)	47 (0,24)	5 (0,03)	12 (0,06)	4 (0,02)	4 (0,02)	62 (0,11)	63 (0,11)
Nocturnes	12 (0,06)	15 (0,08)	0	2 (0,01)	0	0	12 (0,02)	17 (0,03)
Diurnes	41 (0,21)	32 (0,17)	5 (0,03)	10 (0,05)	4 (0,02)	4 (0,02)	50 (0,085)	46 (0,078)

Une réaction au site d'injection a été rapportée chez 38 (2,4%) patients du groupe TOUJEO et 39 (3,1%) patients du groupe LANTUS (DT1 : 8 patients soit 2,6% vs 5 patients soit 1,6% ; DT2 : 30 patients soit 2,4% vs 39 patients soit 3,1%, pendant la période de 6 mois). Les réactions les plus souvent rapportées étaient des ecchymoses (14 patients (0,9%) dans chaque groupe de traitement) et des douleurs (13 (0,8%) vs 14 (0,9%)). Aucune de ces réactions n'a été considérée comme grave.

Les réactions d'hypersensibilité étaient comparables dans les 2 groupes dans l'ensemble des études (5,3% vs 4,5%), chez les diabétiques de type 1 (6,6% vs 4,6%) et chez les diabétiques de type 2 (5,0% vs 4,4%).

Aucun signal de pharmacovigilance concernant **les tumeurs malignes** n'a été détecté chez les patients DT1 et dans les résultats groupés chez les patients diabétiques de type 2, pour les patients traités par TOUJEO ou LANTUS. Le nombre de cas était comparable entre les groupes : 6 patients (0,4%) vs 10 patients (0,6%). Aucun de ces cas rapportés n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

A l'inclusion, un taux comparable de patients entre les groupes avait des **anticorps anti-insuline** (AAI), chez les patients DT1 (61,7% vs 53,6%) et les patients DT2 (41,6% vs 37,7%). Pendant la période de traitement principal de 6 mois, le pourcentage de patients présentant des AAI a légèrement augmenté chez les DT1 dans les 2 groupes et restait comparable chez les patients DT2. Parmi les patients ayant des AAI (AAI+), les taux de patients ayant des réactions croisées avec l'insuline humaine étaient comparables dans les 2 groupes, quel que soit le type de diabète.

Aucune différence majeure n'a été observée entre les groupes en termes de titre d'anticorps, au cours du temps.

Aucun signal de tolérance n'a été détecté pour les **événements cardiovasculaires** chez les patients DT1 et dans les résultats groupés chez les DT2, quel que soit le traitement. Les taux d'événements cardiovasculaires (système organe classe) étaient du même ordre dans les 2 groupes dans l'ensemble des études (2,2% vs 2,9%), chez les DT1 (1,0% vs 1,3%) et chez les DT2 (2,5% vs 3,3%).

8.2.2 Données issues du RCP

Résumé du profil de tolérance : « L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Les événements faisant l'objet d'une surveillance particulière sont les suivants:

- Les risques importants identifiés tels que : les hypoglycémies, les erreurs médicamenteuses (risque de confusion entre les insulines), les réactions au site d'injection, les réactions d'hypersensibilité.
- Les risques importants potentiels tels que : les tumeurs, l'immunogénicité, les erreurs médicamenteuses (risque d'erreur de dose injectée après blocage de l'aiguille suite à la non-instruction des conditions d'utilisation, risque d'utilisation inappropriée par extraction de l'insuline du stylo à l'aide d'une seringue, risque de switch entre l'insuline glargine 100U/ml et 300U/ml sans ajustement des doses à injecter)
- Les informations manquantes telles que : l'utilisation pendant la grossesse ou chez l'enfant.

08.3 Résumé & discussion

Les études de phase I ont mis en évidence une cinétique différente, d'où une biodisponibilité différente de TOUJEO et LANTUS. Par rapport à LANTUS, TOUJEO présente un profil plus plat et prolongé jusqu'à 36h (période d'observation) avec une moindre variabilité intra-individuelle. L'exposition sur 24h, de l'insuline glargine est plus faible de 17% avec TOUJEO par rapport à LANTUS, à doses équivalentes. Sur une période de 36h, l'exposition est comparable. Ces caractéristiques sont liées à une différence du taux d'absorption sous-cutanée. Une proportion supérieure de TOUJEO semble retenue et/ou dégradée dans le tissu sous-cutané, d'où la nécessité d'injecter une quantité supérieure de produit pour atteindre une exposition systémique équivalente, avec un volume inférieur injecté avec TOUJEO par rapport LANTUS.

Chez les patients DT2 et chez les DT1, TOUJEO a été non inférieur à LANTUS en termes de réduction de l'HbA1c, après 6 mois de traitement, la borne supérieure de l'IC95% étant < 0,4% dans chacune des 3 études chez les DT2 (EDITION 1, chez les patients DT2 déjà traités par un schéma insuline basal + bolus, EDITION 2, chez les patients DT2 traités par insuline basale + ADO, EDITION 3, chez les patients DT2 insulino-naïfs) et dans l'étude chez les DT1. La borne supérieure des IC95% était également inférieure à 0,3% (marge recommandée par l'EMA). Aucune étude n'a mis en évidence de supériorité de TOUJEO sur LANTUS.

Une réduction significative du risque de survenue d'hypoglycémies nocturnes confirmées et/ou sévères entre la 9^{ème} semaine et le 6^{ème} mois a été mise en évidence avec TOUJEO par rapport à LANTUS pour les patients déjà traités par insuline (réduction de 21 % (p=0,0045) dans EDITION 1 et de 23 % (p=0,0380) dans EDITION 2).

Chez les patients DT1, les résultats sur les critères secondaires d'efficacité étaient comparables entre TOUJEO et LANTUS, notamment en termes de survenue d'hypoglycémies nocturnes confirmées et/ou sévères survenues entre le début de la 9^{ème} semaine et 6^{ème} mois, de glycémie avant injection (GAI) et de glycémie à jeun (GAJ).

Les données de tolérance chez les 1 546 patients exposés à TOUJEO et chez les 1 550 patients exposés à LANTUS (études de phase II ou III), ont montré des résultats comparables en termes de survenue d'événements indésirables, d'événements indésirables graves, de décès et d'arrêts de traitement liés aux événements indésirables.

A 6 mois, l'incidence des événements considérés comme liés au traitement était faible dans les 2 groupes (5,6% vs 5,3%), la plupart étant des hypoglycémies (0,5% vs 0,7%) et des céphalées (0,5% vs 0,4%).

Les taux d'événements indésirables d'intérêt particulier (réactions aux sites d'injection, réactions d'hypersensibilité, tumeurs malignes, événements cardiovasculaires et événements hépatiques), étaient comparables.

Chez les DT2, dans les 3 études de phase III, les hypoglycémies sévères ont été rapportées à des fréquences du même ordre entre les 2 groupes (2,3% TOUJEO vs 2,6% LANTUS). Le taux le plus élevé concernait l'étude avec un schéma insuline basale + bolus, avec 5,0% dans le groupe TOUJEO versus 5,7% dans le groupe LANTUS (EDITION 1). Quel que soit l'étude, le taux d'hypoglycémies sévères nocturne était toujours légèrement inférieur avec TOUJEO.

Chez les DT1, dans l'étude EDITION 4, le taux d'hypoglycémies sévères était inférieur avec TOUJEO (6,6% des patients traités) par rapport à LANTUS (9,5% des patients traités). Le taux d'hypoglycémies sévères nocturnes était légèrement inférieur avec TOUJEO (2,2% versus 2,5%).

08.4 Programme d'études

Le programme d'études en cours ou à venir comprend des études chez l'enfant DT1 (de 1 à 6 ans et de 6 à 17 ans), chez des DT2 d'âge \geq 65 ans insulino-naïfs ou traités par insuline basale, pragmatique, chez des DT2 adultes insulino-naïfs ou chez des DT2 adultes non contrôlés par leurs insulines basales actuelles, une étude française descriptive de la transition à TOUJEO chez des DT2 adultes non contrôlés par leurs insulines basales actuelles et une étude observationnelle descriptive sur l'utilisation de TOUJEO en vie réelle chez les patients DT1 et DT2.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

✓ Dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'adulte

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

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

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

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les diabètes de type 1 et de type 2 sont des maladies chroniques aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- ▶ TOUJEO entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité fait partie des traitements recommandés dans la prise en charge des diabètes de type 1 et de type 2. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, cette spécialité est un traitement de 2^{ème} intention ; elle représente une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids en termes de santé publique représenté par le diabète de type 1 et de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation et des complications micro- et macro-vasculaires qui y sont associées.

L'amélioration de la prise en charge du diabète est un besoin de santé publique ; la réduction de la fréquence et de la gravité des complications du diabète et notamment les complications cardiovasculaires font partie des 100 objectifs de la loi de santé publique de 2004.

L'impact de TOUJEO sur la morbi-mortalité n'a pas été étudié, tout comme celui sur la qualité de vie des patients traités. Au vu des données présentées (essais de non infériorité portant sur un critère biologique intermédiaire - le taux d'HbA1c - comme critère principal), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TOUJEO sur le contrôle glycémique par rapport à l'insuline glargine déjà disponible. Il n'est pas attendu d'impact de TOUJEO sur l'organisation des soins. La transposabilité des données présentées à la pratique courante est acceptable.

Aussi, TOUJEO n'apporte qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conclusion, TOUJEO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le traitement du diabète sucré.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TOUJEO est important dans l'indication de l'AMM.

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

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, à savoir des études de non infériorité versus LANTUS, et de son profil de tolérance, TOUJEO 300 UI/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS 100 UI/ml.

010.3 Population cible

La population cible de TOUJEO est superposable à celle de l'insuline glargine 100 U/ml chez l'adulte.

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

Estimation/conclusion

Au total, la population cible de TOUJEO peut être estimée au sein d'une population comprise entre 620 000 et 915 000 patients diabétiques (DT1 et DT2)

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

TOUJEO 300 U est présenté dans un stylo SoloSTAR de 1,5 mL de solution pour injection soit 450 unités, chaque unité mesurée par le stylo équivaut à 1 UI d'insuline glargine. Chaque mL de solution contient donc 300 unités d'insuline glargine (équivalent à 10,91 mg).

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

► Autres demandes

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