HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
10 JUIN 2020

insuline glargine
TOUJEO 300 U/ml, solution injectable

Nouvelle indication

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à LANTUS (insuline glargine) dans la prise en charge du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle.
Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :
- traitement à 2 injections/j : injection d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire,
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire est associé à une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide),

- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j),
- traitement par pompe portable sous-cutanée (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 d'action rapide (ou analogue d'action rapide).
Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant et adolescent, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille.

Diabète de type 2

Le traitement initial du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent est axé sur la modification des habitudes de vie, car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surplus de poids. Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Place du médicament

Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, TOUJEO (insuline glargine) est un traitement de 1ère intention.
En tant qu'analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action, la place dans la stratégie thérapeutique de TOUJEO (insuline glargine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans est la suivante :
- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Recommandations particulières

TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments à 100 unités/ml d'insuline glargine, à savoir LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR. Par conséquent**,** TOUJEO (insuline glargine) 300 UI/ml et les autres spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

Motif de l'examen	**Extension d'indication**
Indication concernée	**Traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.**
SMR	**Important**
ASMR	**Compte tenu :** **– de la démonstration de la non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine), dans une étude ouverte, chez des enfants âgés de plus de 6 ans et des adolescent atteints de diabète de type 1 en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement, avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3% (critère de jugement principal),** **– de la seule disponibilité de résultats d'efficacité sur un critère intermédiaire et de l'absence de donnée de morbi-mortalité,** **– du profil de tolérance de TOUJEO (insuline glargine) qui apparait similaire à celui de LANTUS (insuline glargine) dans cette même étude,** **– et de l'absence de donnée de qualité de vie,** **la commission de la Transparence considère que TOUJEO (insuline glargine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS (insuline glargine) dans la prise en charge du diabète sucré chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent.**
ISP	**TOUJEO (insuline glargine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, TOUJEO (insuline glargine) est un traitement de 1ère intention.** **En tant qu'analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action, la place dans la stratégie thérapeutique de TOUJEO (insuline glargine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans est la suivante :** **- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.** **- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.**
Population cible	**La population cible de TOUJEO (insuline glargine) dans son extension d'indication chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent est estimée à un maximum de 23 000 patients.**
Recommandations	**TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments à 100 unités/ml d'insuline glargine, à savoir LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR. Par conséquent, TOUJEO (insuline glargine) 300 UI/ml et les autres spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.**

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'une extension d'indication de TOUJEO (insuline glargine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du diabète sucré de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent.
TOUJEO (insuline glargine) a obtenu l'AMM le 28 novembre 2019 dans cette extension d'indication.

Dans son avis du 7 octobre 2015, dans le cadre de son inscription dans l'indication du traitement du diabète sucré de l'adulte, la commission avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et avait estimé que TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS 100 UI/ml (insuline glargine) compte tenu des données disponibles, à savoir des études de non-infériorité versus LANTUS (insuline glargine), et de son profil de tolérance. Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 18 avril 2018, la commission de la Transparence a estimé que le SMR de TOUJEO (insuline glargine) restait important.

TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments à 100 unités/ml d'insuline glargine, à savoir LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR. Par conséquent**,** TOUJEO (insuline glargine) 300 UI/ml et les autres spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du diabète sucré de l'adulte, **de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans ».**
La demande d'inscription concerne l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent.

03 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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.
[…]

Populations particulières
TOUJEO peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, et les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.
[…]
Insuffisance rénale
Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline (voir rubrique 4.8 du RCP).

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

Population pédiatrique
TOUJEO peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 6 ans selon les mêmes modalités que pour les patients adultes (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Lors de la transition d'une autre insuline basale à TOUJEO, une réduction des doses d'insulines basale et de bolus doit être évaluée individuellement, afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4 du RCP).
La sécurité et l'efficacité de TOUJEO n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 (DT1) doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. La répartition de l'apport alimentaire en énergie et en glucides doit correspondre au profil d'action des insulines et à l'activité physique. Les objectifs du traitement sont le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées), la prévention du développement staturo-pondéral, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- traitement à 2 injections/j : injection d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir),
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir) est associé à une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit,
- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une

« insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j),
- traitement par pompe portable sous-cutanée (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 d'action rapide (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. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une auto-surveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

En cas de mauvais contrôle métabolique, un changement de schéma insulinique est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique : régime alimentaire, activité physique, observance.
Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant et adolescent, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille.
Les pratiques diffèrent souvent d'un pays à l'autre et entre les centres[1]. En France, il est généralement recommandé :

- Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, la dose totale journalière (en moyenne 0,9UI/kg de poids) comporte généralement 2 injections sous-cutanées, le matin au petit-déjeuner : 2/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du matin, soit 0,2 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du matin, soit 0,4UI/kg) et le soir au dîner : 1/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du soir, soit 0,1 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du soir, soit 0,2UI/kg).
- Chez l'enfant âgé de plus de 11 ans, l'insulinothérapie est habituellement assurée par un *schéma «* basal-bolus » comportant une injection d'insuline lente pour couvrir les besoins de base et une injection d'insuline rapide avant chaque repas. Ainsi, la dose totale journalière (en moyenne 1 UI/kg de poids) se distribue entre la posologie d'insuline rapide, elle-même répartie entre 25% avant le petit-déjeuner, 20% avant le déjeuner, 5% avant le goûter et 15% avant le dîner + 35% de la dose totale d'insuline lente.

◗ Diabète de type 2

La prévalence du diabète de type 2 (DT2) de l'enfant et de l'adolescent reste relativement faible avec environ 2,5 cas pour 100 000 en Europe[8].
Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent doit être pris en charge par une équipe de soins incluant différents professionnels de santé. Le traitement initial est axé sur la modification des habitudes de vie (régime, exercice physique), car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surplus de poids[2,3].
Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Plusieurs spécialités à base d'insuline basale ayant l'AMM dans le diabète de l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent sont disponibles, telles que l'insuline dégludec, l'insuline détémir, l'insuline glargine 100 unités/ml.

Le besoin médical en insuline à longue durée d'action, dans la prise en charge du diabète de type 1 et 2 de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent est déjà couvert par les alternatives disponibles.

[1] Cameron FG, Wherett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. Lancet 2015; 385:2096-106.
[2] Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S and Henderson M. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Can J Diabetes 2018; 42 (Suppl 1): S247-S254.
[3] Silva Arslanian, Fida Bacha, Margaret Grey, et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2018;41:2648–2668 | https://doi.org/10.2337/dci18-0052

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TOUJEO (insuline glargine) sont les médicaments indiqués dans le traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT identique Oui / Non	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Insuline humaine d'action intermédiaire						
INSUMAN INFUSAT (Insuline NPH) *Sanofi-Aventis France*	Oui	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline.	03/05/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
INSULATARD (Insuline NPH) *Novo Nordisk*	Oui	Traitement du diabète.	03/02/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
UMULINE (Insuline NPH) *Lilly France*	Oui	Traitement des patients atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal.	03/05/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
Analogues de l'insuline humaine à longue durée d'action						
LEVEMIR (Insuline détémir) *Novo Nordisk*	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an.	21/09/2016 (Extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à l'insuline dégludec dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant âgé de 1 an à 2 ans.	Oui
LANTUS (Insuline glargine) *Sanofi-Aventis France*	Oui	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	18/04/2018 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
ABASAGLAR[4] (Insuline glargine) *Lilly France*	Oui	Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	23/09/2015 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.	Oui

[4] Biosimilaire de LANTUS (insuline glargine)

TRESIBA (Insuline degludec) *Novo Nordisk*	Oui	TRESIBA est indiqué dans le traitement du diabète de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an[5].	05/09/2018 (Extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à l'insuline détémir dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant âgé de plus de 1 an et de l'adolescent.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les règles hygiéno-diététiques doivent être poursuivies.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TOUJEO (insuline glargine) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

[5] TRESIBA (insuline degludec) a également une indication dans le traitement du diabète de l'adulte (Avis de la commission en date du 06/02/2019 dans l'indication du traitement du diabète sucré de l'adulte, à haut risque d'hypoglycémie : SMR important, ASMR IV).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

TOUJEO (insuline glargine) dans son indication chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent n'a pas encore été évaluée dans les autres pays européens.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	07/10/2015 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	Traitement du diabète sucré de l'adulte.
SMR (libellé)	Important.
Place dans la stratégie thérapeutique	Il s'agit d'un traitement de 1ère intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, cette spécialité est un traitement de 2ème intention ; elle représente une alternative à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	18/04/2018 (renouvellement de l'inscription)
Indication	Traitement du diabète sucré de l'adulte.
SMR (libellé)	Important.
Place dans la stratégie thérapeutique	TOUJEO est un traitement de 1ère intention dans la prise en charge du diabète de type 1. Dans le diabète de type 2, TOUJEO est un traitement de 2ème intention ; elles représentent une alternative, comme l'insuline détémir, à une insuline d'action intermédiaire (NPH) si le risque d'hypoglycémie nocturne sévère est préoccupant.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TOUJEO (insuline glargine) dans l'extension d'indication chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent repose sur une étude clinique (EDITION JUNIOR) de phase IIIb, de non-infériorité, en ouvert, randomisée, comparative, en groupes parallèles qui a évalué l'efficacité de TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine) chez des enfants de plus de 6 ans et des adolescents diabétiques de type 1.

Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent diabétiques de type 2, il n'a pas été fourni d'étude clinique. Le laboratoire a fourni une extrapolation reposant sur une analyse comparative dont l'objectif était d'évaluer les similarités dans la réponse au traitement par TOUJEO (insuline glargine) dans le diabète de type 1 et de type 2 à la fois chez l'adulte et l'enfant. Les études utilisées pour cette extrapolation sont présentées en annexe dans le tableau 5.
Les résultats de cette extrapolation ne sont pas présentés dans le présent avis, au regard de leur niveau de preuve.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données précédemment évaluées chez l'adulte[6]

Dans son avis du 7 octobre 2015, la Commission a évalué TOUJEO (insuline glargine) chez l'adulte sur la base des données suivantes

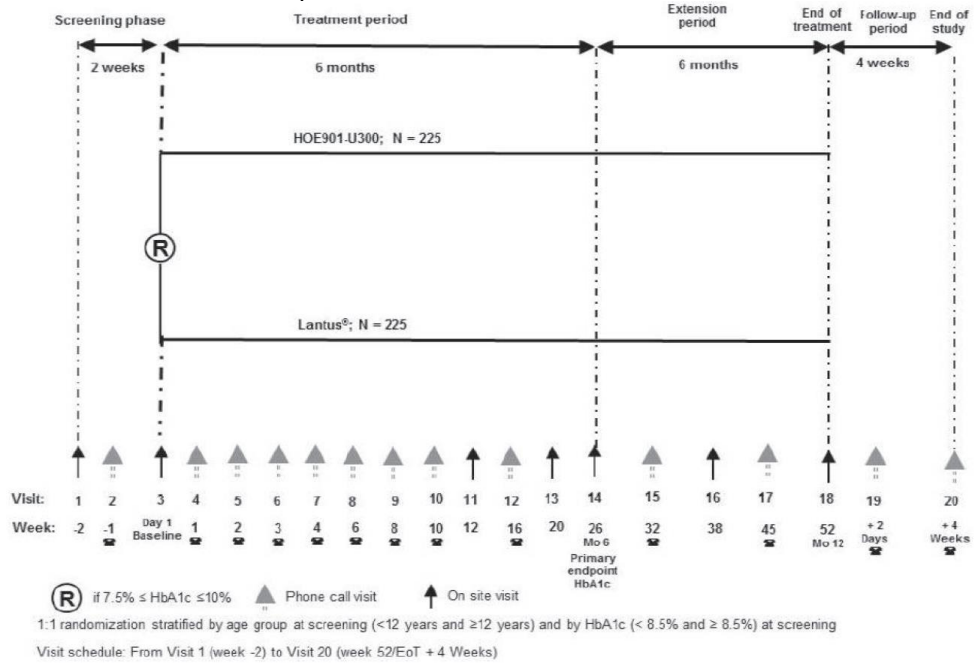
Chez les patients atteints de DT2 et chez les patients atteints de DT1, TOUJEO (insuline glargine) a été non inférieur à LANTUS (insuline glargine) en termes de réduction de l'HbA1c, après 6 mois de traitement, la borne supérieure de l'IC95% étant < 0,4% dans chacune des 2 études chez les patients DT2 et dans l'étude chez les patients atteints de 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 (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine).

En termes de tolérance, une réduction significative du risque de survenue d'hypoglycémies nocturnes confirmées et/ou sévères entre la 9ème semaine et le 6ème mois a été mise en évidence avec TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine) 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 atteints de DT1, les résultats sur les critères secondaires d'efficacité étaient comparables entre TOUJEO (insuline glargine) et LANTUS (insuline glargine), notamment en termes de survenue d'hypoglycémies nocturnes confirmées et/ou sévères survenues entre le début de la 9ème semaine et le 6ème mois, de glycémie avant injection (GAII) et de glycémie à jeun (GAJ).

8.1.2 Etude de non-infériorité versus LANTUS (insuline glargine) chez l'enfant de 6 ans et plus et l'adolescent

Référence	Etude EDITION JUNIOR
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02735044
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité (étude de non-infériorité) d'une nouvelle formulation d'insuline glargine par rapport à LANTUS (insuline glargine), en termes de variation du taux d'HbA1c après 6 mois de traitement chez des enfants et adolescents atteints de diabète de type 1.

[6] HAS. Avis de la commission de la Transparence TOUJEO (insuline glargine). 7 octobre 2015.

Type de l'étude	Etude clinique de phase IIIb, de non-infériorité, internationale, multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus LANTUS (insuline glargine). La randomisation était stratifiée selon : – Le groupe d'âge (< 12 ans et ≥ 12 ans) – Le taux d'HbA1c à la visite de sélection (< 8,5% et ≥ 8,5%).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 14/04/2016 Date de fin d'étude (dernier patient suivi) : 20/12/2018 Etude conduite dans 100 centres dans 24 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 4 patients)
Principaux critères d'inclusion	Enfants d'âge ≥ 6 ans et adolescents (âge < 18 ans) atteints de diabète de type 1 depuis plus d'un an confirmé par des symptômes caractéristiques au diagnostic et/ou la présence d'anticorps anti-GAD ou anti-IA2 ou anti-îlots et/ou des caractéristiques cliniques (antécédents d'acidocétose).
Principaux critères de non inclusion	- Age < 6 ans ou ≥ 18 ans à la randomisation - Traitement par insuline < 1 an à la visite de sélection - Traitement par insuline basale plus insuline prandiale < 6 mois et autosurveillance de la glycémie avant la visite de sélection - Insulines pré-mix dans les 3 mois précédant la visite de sélection ou insuline humaine utilisée comme insuline prandiale dans les 3 mois précédant la visite de sélection - Utilisation d'une pompe à insuline dans les 6 mois précédant la visite de sélection ou projet de passer à une pompe dans les 6 mois suivant la visite de sélection - HbA1c < 7,5% ou HbA1c > 11% à la visite de sélection
Schéma de l'étude	L'étude comportait 4 périodes : – Période de sélection : 2 semaines – Période de traitement : 6 mois – Période d'extension comparative de tolérance : 6 mois – Période de suivi post-traitement : 4 semaines 
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir : <u>Groupe TOUJEO (insuline glargine)</u> : – Une administration en sous-cutané (auto-administration ou par le parent) une fois par jour (stylo pré-rempli de 300 U/mL) <u>Groupe LANTUS (insuline glargine)</u> – Une administration en sous-cutané (auto-administration ou par le parent) une fois par jour (stylo pré-rempli de 100 U/mL)

	La dose initiale d'insuline glargine (TOUJEO ou LANTUS) au moment de la randomisation était la valeur médiane (la médiane des 3 valeurs) des doses journalières totales d'insuline basale au cours des 3 jours précédant la visite d'inclusion (semaine 0, jour 1). La dose initiale pouvait être réduite lorsque l'investigateur le jugeait nécessaire. Puis, les doses étaient titrées jusqu'à atteindre les cibles de glycémie autosurveillée à jeun (pré-prandiale) comprises entre 90 et 130 mg/dl (5,0 à 7,2 mmol/L) tout en évitant l'hypoglycémie. La dose était ajustée toutes les semaines afin d'atteindre les valeurs cibles de glycémie spécifiées au protocole (90 à 130 mg/dL [5,0 à 7,2 mmol/L]). Sur décision de l'investigateur, le traitement pouvait être temporairement interrompu en raison d'événements indésirables (EI) suspectés. Traitements concomitants : Les médicaments non expérimentaux étaient des analogues de l'insuline prandiale à action rapide (glulisine, aspart ou lispro) mandatés au protocole. Le type d'insuline prandiale devait demeurer inchangé au cours de l'étude. L'insuline humaine ordinaire n'était pas autorisée. Les traitements concomitants supplémentaires étaient réduits au minimum.
Critère de jugement principal	Variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (6 mois de durée de traitement). (Etude de non-infériorité avec une marge de non-infériorité prédéterminée de 0,3%)
Critères de jugement secondaires	Critères secondaires non hiérarchisés (considérés comme exploratoires) : - Pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c < 7,5% à 6 mois et sans épisode d'hypoglycémie sévère et/ou documenté (glycémie autosurveillée < 54 mg/dl ; 3,0 mmol/L) au cours des 3 derniers mois de la période de randomisation - Variation de la glycémie à jeun à 6 mois par rapport à l'inclusion - Pourcentage de patients ayant une glycémie à jeun ≤ 130 mg/dl (7,2 mmol/L) à 6 mois et sans épisode d'hypoglycémie sévère et/ou documenté (glycémie autosurveillée < 54 mg/dL ; 3,0 mmol/L) au cours des 3 derniers mois de la période de randomisation - Variation de la glycémie moyenne sur 24h à partir du profil glycémique en 8 points à 6 mois par rapport à l'inclusion - Variation de la variabilité de la glycémie moyenne sur 24h à partir du profil glycémique en 8 points à 6 mois par rapport à l'inclusion - Variation des profils glycémiques en 8 points à 6 mois par rapport à l'inclusion (glycémie pré-prandiale et la glycémie 2h post-prandiale au petit-déjeuner, déjeuner et dîner, au coucher et nocturne) Critère d'efficacité additionnel d'emblée exploratoire : variation de la glycémie à jeun moyenne avant le petit-déjeuner à 6 mois par rapport à l'inclusion Tolérance : Les hypoglycémies sévères étaient définies chez les enfants et les adolescents par une altération de l'état mental et une impossibilité de se prendre en charge. Le patient pouvait être semi-conscient ou inconscient ou dans le coma avec ou sans convulsions et pouvait nécessiter le recours à un traitement par glucagon ou glucose administré par voie parentérale. Les hypoglycémies symptomatiques documentées étaient définies comme des événements typiques d'hypoglycémie avec une glycémie plasmatique ≤ 70mg/dL. Les hypoglycémies asymptomatiques étaient définies comme des événements ne présentant pas les signes typiques d'hypoglycémie mais avec une glycémie plasmatique ≤ 70mg/dL. Les hypoglycémies symptomatiques probables étaient définies comme des événements au cours desquels les symptômes de l'hypoglycémie n'étaient pas accompagnés d'un dosage de la glycémie plasmatique mais étaient probablement causés par une glycémie plasmatique ≤ 70mg/dL ; les symptômes étaient traités par des glucides oraux sans dosage de la glycémie plasmatique. Les pseudo-hypoglycémies étaient définies comme des événements où un symptôme typique d'hypoglycémie était rapporté, mais avec une glycémie plasmatique > 70 mg/dL ; les symptômes étaient soulagés par une contremesure.

Taille de l'échantillon	Un total de 450 patients (225 patients dans chaque groupe) était suffisant pour assurer que la borne supérieure de l'IC 95% de la différence moyenne ajustée entre les deux insulines glargine, TOUJEO et LANTUS, soit inférieure à 0,3% (marge de non-infériorité) avec une puissance de 92%. Le calcul était basé sur une déviation standard de 0,95% avec un risque alpha unilatéral de 2,5% et une différence vraie sur le critère principal (HbA1c) entre les deux groupes de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère principal était évalué sur la population ITT, en utilisant toutes les valeurs d'HbA1c recueillies après le début du traitement au cours de la période de traitement de 6 mois, indépendamment de l'observance au traitement (population ITT). Lorsque les données manquantes de patients non observants au traitement étaient remplacées par les données de patients issus du même groupe de traitement non observant au traitement mais ayant des mesures pour le critère principal, une méthode d'imputation multiple était utilisée. Chaque ensemble de données complété était analysé à l'aide d'une analyse de la covariance (ANCOVA) de la variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion, y compris les effets catégoriels fixes du groupe de traitement, la strate de randomisation, ainsi que les covariables continues fixes de la valeur à l'inclusion. Les résultats finaux étaient obtenus en combinant les moyennes des moindres carrés et les différences de moyenne des moindres carrés de ces 1000 analyses, en utilisant la formule de Rubin. Pour contrôler l'erreur de type I, une procédure de tests fermés par étape était utilisée pour le critère principal afin d'évaluer séquentiellement la non-infériorité et la supériorité : – Etape 1 : La non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) *versus* LANTUS (insuline glargine) était démontrée si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence était < 0,3%. – Etape 2 : Si la non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) *versus* LANTUS (insuline glargine) était démontrée, la supériorité de TOUJEO (insuline glargine) *versus* LANTUS (insuline glargine) était évaluée. La supériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC 95% était < 0. Les analyses à la semaine 26 étaient réalisées selon un risque alpha unilatéral de 0,025. Afin d'évaluer l'impact des données manquantes, des analyses de sensibilité (analyse du point de basculement basée sur une approche de modèle de mélange) étaient réalisées sur la population ITT. Une approche d'imputation multiple était utilisée pour tenir compte des données manquantes à n'importe quel moment sous l'hypothèse manquant à la randomisation (MAR) (chaîne de Markov Monte Carlo et méthodes de régression). • Critères secondaires continus : La variation de la glycémie à jeun était analysée en utilisant une méthode d'imputation multiple en 2 parties similaire à celle utilisée pour le critère principal, en ajoutant le dosage de l'HbA1c (< 8,5%, ≥ 8,5%) dans le modèle d'imputation de la partie 2, étape 2. Les autres critères continus étaient analysés en utilisant un modèle ANCOVA et décrits de façon descriptive (moyenne, médiane, minimum et maximum). Les modèles ANCOVA comprenaient les strates de randomisation et les valeurs à l'inclusion comme covariables. Les estimations moyennes ajustées du traitement avec erreurs types, l'estimation ajustée de la différence moyenne du traitement (entre TOUJEO et LANTUS) avec l'erreur type et l'IC à 95% étaient décrits. Les critères d'efficacité catégoriques (pourcentage de patients ayant un taux d'HbA1c < 7,5% et pourcentage de patients ayant une glycémie à jeun ≤ 130 mg/dl) étaient analysés en utilisant la méthode Cochran-Mantel-Haenszel avec le traitement comme facteurs, stratifiés par les strates de randomisation (HbA1C <8,5%, ≥8,5% et l'âge <12 ans et ≥12 ans à la visite de sélection). Les résultats sur les critères d'efficacité à la semaine 52 étaient descriptifs. **Populations d'analyse**

	– Population d'efficacité : la population en intention de traiter (ITT) incluait l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les analyses d'efficacité étaient conduites sur cette population. Les patients étaient évalués en fonction de leur traitement randomisé. A noter que l'analyse principale du critère principal était évaluée sur la population ITT, en utilisant toutes les valeurs d'HbA1c recueillies après le début du traitement au cours de la période de traitement de 6 mois, indépendamment de l'observance au traitement (population ITT). – Population de tolérance : incluait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et était évaluée en fonction du traitement reçu.

Résultats :

Effectifs

Sur 616 patients sélectionnés, 463 patients ont été randomisés dans les deux groupes d'insuline glargine : 233 patients dans le groupe TOUJEO et 230 patients dans le groupe LANTUS, correspondant à la population ITT.
Un total de 225 patients (96,6%) dans le groupe TOUJEO et de 216 patients (93,9%) dans le groupe LANTUS ont terminé la période de 6 mois.
Tous ont été inclus dans la phase de suivi et 217 patients (93,1%) du groupe TOUJEO et 207 patients (90,0%) du groupe LANTUS ont terminé la période de traitement de 12 mois.
Au cours de la période de traitement de 6 mois, la raison principale d'arrêt était liée à la situation personnelle du patient (1,7% dans le groupe TOUJEO versus 3,5% dans le groupe LANTUS). Les taux d'arrêts de traitement motivés par la survenue d'événement indésirable ou un manque d'efficacité étaient très faibles (≤ 0,4% pour chaque groupe).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes (voir tableau 1).
L'âge moyen des patients était de 12,9 ans (DS 2,9) et 30,9% des patients avaient moins de 12 ans.
La durée médiane du DT1 avant le début de l'étude était d'environ 6 ans. A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,63% (DS 0,88) et l'HbA1c était supérieure ou égale à 8,5 % pour 60,5 % des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population randomisée)

	Groupe TOUJEO (N = 233)	Groupe LANTUS (N = 230)	TOTAL (N = 463)
Age, ans			
Moyenne (DS)	12,9 (2,9)	12,9 (2,9)	12,9 (2,9)
Médiane	13,0	13,0	13,0
Min ; Max	6 ; 17	6 ; 17	6 ; 17
Groupe d'âge, n (%)			
< 12 ans	73 (31,3)	70 (30,4)	143 (30,9)
≥ 12 ans	160 (68,7)	160 (69,6)	320 (69,1)
HbA1c (%), n (%)			
< 8,5%	93 (39,9)	90 (39,1)	183 (39,5)
≥ 8,5%	140 (60,1)	140 (60,9)	280 (60,5)
Sexe, n (%)			
Femme	105 (45,1)	121 (52,6)	226 (48,8)
Homme	128 (54,9)	109 (47,4)	237 (51,2)
IMC exprimé en percentile (kg/m²)			
Moyenne (DS)	67,52 (26,62)	69,13 (26,64)	68,32 (26,61)
Médiane	73,39	75,17	73,77
Min ; Max	0,8 ; 100,0	0,1 ; 99,9	0,1 ; 100,0
Stade de la classification de Tunner, n (%)			
Prépubère	56 (24,1)	66 (28,8)	122 (26,5)

	Groupe TOUJEO (N = 233)	Groupe LANTUS (N = 230)	TOTAL (N = 463)
Adolescent	121 (52,2)	103 (45,0)	224 (48,6)
Adulte	55 (23,7)	60 (26,2)	115 (24,9)
Hémoglobine A1c (%)			
Nombre	232	230	462
Moyenne (DS)	8,65 (0,88)	8,61 (0,87)	8,63 (0,88)
Médiane	8,55	8,50	8,50
Min ; Max	7,0 ; 13,1	6,9 ; 11,3	6,9 ; 13,1
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Nombre	216	215	431
Moyenne (DS)	11,25 (5,01)	11,35 (5,07)	11,30 (5,03)
Médiane	11,13	11,17	11,17
Min ; Max	0,1 ; 23,6	1,5 ; 25,3	0,1 ; 25,3

DS : déviation standard, DFG : débit de filtration glomérulaire, IMC : indice de masse corporelle

Focus sur l'évolution des doses d'insuline au cours de l'étude

Dans les deux groupes de traitement, la dose totale d'insuline (basale + prandiale) a augmenté au cours des 12 premières semaines de traitement puis s'est stabilisée. La dose moyenne d'insuline totale à l'inclusion était de 0,951 U/kg dans le groupe TOUJEO et de 0,927 U/kg dans le groupe LANTUS.
La dose moyenne d'insuline totale à la semaine 26 était légèrement plus élevée dans le groupe TOUJEO (1,064 U/kg) par rapport au groupe LANTUS (0,987 U/kg).
Par conséquent, la variation moyenne de la dose totale d'insuline entre l'inclusion et la semaine 52 était plus élevée dans le groupe TOUJEO (+17,18%) par rapport au groupe LANTUS (+8,09%).
Ces doses restaient stables à la semaine 52 avec 1,064 U/kg dans le groupe TOUJEO versus 0,983 U/kg dans le groupe LANTUS, soit une variation de 17,77% dans le groupe TOUJEO et de 7,56% dans le groupe LANTUS.

Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (Population ITT)

La non-infériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26. La différence moyenne des moindres carrés entre le groupe TOUJEO et le groupe LANTUS était de 0,004% (IC 95% [-0,172 ; 0,179]), la borne supérieure de l'IC 95% étant inférieure à celle de la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3%. Une analyse post-hoc réalisée sur la population en per protocole a confirmé ce résultat.
La supériorité statistique de TOUJEO par rapport à LANTUS n'a pas été démontrée.

Tableau 2 : Variation moyenne des taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion (population ITT)

HbA1c (%)	Groupe TOUJEO (N = 233)	Groupe LANTUS (N = 230)
A l'inclusion		
Nombre	232	230
Moyenne (DS)	8,65 (0,88)	8,61 (0,87)
Médiane	8,55	8,50
Min : Max	7,0 ; 13,1	6,9 ; 11,3
Variation du taux d'HbA1c à la semaine 26 par rapport à l'inclusion[a]		
Moyenne des moindres carrés (ET)	-0,399 (0,063)	-0,402 (0,064)
IC 95%	[-0,522 ; -0,275]	[-0,527 ; -0,278]
Différence de moyenne des moindres carrés (ET) *versus* LANTUS	0,004 (0,090)	
IC 95%	(-0,172 ; 0,179)	
p-value	0,965	

DS : standard déviation, ET : erreur type, IC : intervalle de confiance

[a] *Les échantillons d'HbA1c collectés entre J152 et J212 étaient pris en compte dans l'analyse à 26 semaines.*

◗ Critères de jugement secondaires non hiérarchisés évalués par l'investigateur

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats sont considérés comme exploratoires et suggèrent :

- un **pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c < 7,5%** à la semaine 26 comparable entre les 2 groupes (TOUJEO : 26,18% versus LANTUS : 23,48% soit RR=1,11 IC 95% [0,814 ; 1,505]). Il en était de même pour le pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA1c < 7,5% à la semaine 26 sans hypoglycémie sévère et/ou documentée au cours des 3 derniers mois de la période de traitement (TOUJEO : 4,29% versus LANTUS : 4,78% soit RR=0,90 IC 95% [0,401 ; 2,026]) (population ITT).
- des **diminutions de la glycémie à jeun** à la semaine 26 par rapport à l'inclusion similaires entre les 2 groupes de traitement avec une variation moyenne des moindres carrés de -0,563±0,372 mmol/L, IC 95% [-1,292 ; 0,166] dans le groupe TOUJEO versus -0,549±0,372 mmol/L IC 95% [-1,278 ; 0,180] dans le groupe LANTUS, soit une différence de moyenne des moindres carrés entre les 2 groupes à 26 semaines -0,014±0,518 mmol/L IC 95% [-0,030 ; 1,002] (population ITT).
- un **pourcentage de patients ayant une glycémie à jeun ≤ 130 mg/dl (7,2 mmol/L)** à la semaine 26 comparable entre les deux groupes (TOUJEO : 27,47% versus LANTUS : 26,52% soit RR=1,03 IC 95% [0,766 ; 1,398]). Il en était de même pour le **pourcentage de patients ayant atteint la valeur glycémie à jeun à la semaine 26 sans hypoglycémie sévère et/ou documentée au cours des 3 derniers mois** de la période de traitement (TOUJEO : 9,44% versus LANTUS : 7,39% soit RR=1,27 IC 95% [0,702 ; 2,308]) (population ITT).
- des **variations de la glycémie moyenne sur 24h**, basées sur le profil glycémique en 8 points, à la semaine 26 par rapport à l'inclusion stables avec une variation de 0,25±3,90 mmol/L dans le groupe TOUJEO versus -0,37±3,58 mmol/L dans le groupe LANTUS (population ITT) avec une variation moyenne des moindres carrés de 0,139±0,249 mmol/L dans le groupe TOUJEO versus -0,266±0,250 mmol/L dans le groupe LANTUS. La différence de moyenne des moindres carrés entre les 2 groupes était de 0,405 mmol/L (IC 95% [-0,289 ; 1,098]) (population ITT).
- une **variation de la variabilité de la glycémie moyenne sur 24h à partir du profil glycémique en 8 points à 6 mois** par rapport à l'inclusion similaire entre les deux groupes de traitement (TOUJEO : 1,46% versus LANTUS : 0,69%) (population ITT).
- concernant **la variation des profils glycémiques en 8 points à 6 mois par rapport à l'inclusion** (glycémie pré-prandiale et la glycémie 2h post-prandiale au petit-déjeuner, déjeuner et dîner, au coucher et nocturne)

Dans le groupe TOUJEO, les valeurs moyennes de glycémie autosurveillée à partir du profil glycémique en 8 points étaient comparables entre la semaine 26 et l'inclusion.
Dans le groupe LANTUS, les valeurs moyennes de glycémies autosurveillées à partir du profil glycémique en 8 points à l'inclusion étaient supérieures à celles à la semaine 26 sur la période comprise entre 3h du matin et post petit-déjeuner et inférieures avant le déjeuner. Pour les autres points de mesure, les valeurs étaient comparables entre l'inclusion et la semaine 26.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude de non-infériorité EDITION JUNIOR de TOUJEO (insuline glargine) versus LANTUS (insuline glargine) dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données issues des études cliniques chez l'adulte[6]

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% versus 5,3%), la plupart étant des hypoglycémies (0,5% versus 0,7%) et des céphalées (0,5% versus 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 patients atteints de 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 versus 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). Quelle que soit l'étude, le taux d'hypoglycémies sévères nocturnes était toujours légèrement inférieur avec TOUJEO.
Chez les patients atteints de 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%).

8.3.1.2 Etude de non-infériorité versus LANTUS (insuline glargine) chez les enfants de 6 ans et plus et les adolescents

Parmi les 463 patients randomisés, 461 ont été exposés aux traitements à l'étude (233 dans le groupe TOUJEO et 228 dans le groupe LANTUS) et inclus dans la population de tolérance.
La durée moyenne d'exposition était similaire dans les groupes du traitement durant les 6 premiers mois de traitement et durant la période totale de 12 mois :

- 180 jours et 349 jours, respectivement, dans le groupe TOUJEO,
- 179 jours et 346 jours, respectivement, dans le groupe LANTUS.

Au cours de la période de traitement de 6 mois, l'incidence des EI rapportés en cours de traitement (EI), des EI graves et des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement était similaire entre les 2 groupes de traitement.

Un patient du groupe TOUJEO a rapporté 2 EI graves (chute et suicide) conduisant au décès, lequel a été considéré comme non relié au traitement de l'étude.

Tableau 3 : Résumé des EI survenus au cours de la période de traitement de 6 mois

	Groupe TOUJEO (N = 233)		Groupe LANTUS (N = 228)	
	n (%)	E(R)	n (%)	E(R)
Total des EI (patient-années)		114,57		111,95
Patients avec un EI	152 (65,2)	437 (3,81)	150 (65,8)	422 (3,77)
Patients avec un EI grave	17 (7,3)	23 (0,20)	21 (9,2)	27 (0,24)
Patients avec un EI ayant conduit au décès	1 (0,4)	2 (0,02)	0	0
Patients avec un EI ayant conduit à un arrêt permanent du traitement	2 (0,9)	3 (0,03)	2 (0,9)	2 (0,02)

E (R) : nombre d'événements et pourcentage par patient-années

En incluant la période d'extension de 6 mois, soit 12 mois de traitement, il n'a pas été rapporté de différences par rapport à la période initiale de 6 mois.

A 26 semaines, l'incidence des **EI** était de 65,2% dans le groupe TOUJEO versus 65,8% dans le groupe LANTUS.
Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe TOUJEO était la rhinopharyngite (12,9% versus 13,6% dans le groupe LANTUS), des céphalées (7,3% versus 5,7% dans le groupe LANTUS), une infection des voies respiratoires supérieures (6,9% versus 5,7% dans le groupe LANTUS) et une acidose (6,4% versus 10,1% dans le groupe LANTUS).
La majorité des EI était d'intensité légère à modérée. Dans les 2 groupes, les EI d'intensité sévère les plus fréquemment rapportés étaient une hypoglycémie avec perte de connaissance (2,1% dans le groupe TOUJEO versus 3,1% dans le groupe LANTUS) et des convulsions hypoglycémiques (1,3% dans le groupe TOUJEO versus 3,1% dans le groupe LANTUS).

L'incidence des **EI liés au traitement à l'étude** était faible et similaire entre les deux groupes de traitement : 6,0% dans le groupe TOUJEO et 8,3% dans le groupe LANTUS. Le plus fréquent dans le groupe TOUJEO était la douleur au site d'injection avec 2,1% versus 1,3% dans le groupe LANTUS.

L'incidence des **EI graves** survenus au cours du traitement était similaire entre les 2 groupes de traitement : 7,3% dans le groupe TOUJEO et 9,2% dans le groupe LANTUS.
Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient une hypoglycémie avec perte de connaissance (2,1% dans le groupe TOUJEO versus 3,5% dans le groupe LANTUS) et des convulsions hypoglycémiques (1,3% dans le groupe TOUJEO versus 3,1% dans le groupe LANTUS).

Le taux de patients ayant rapporté au moins un **EI grave d'hypoglycémie** était de 2,6% dans le groupe TOUJEO versus 4,4% dans le groupe LANTUS.

Dans chacun des groupes, 1,3% des patients ont rapporté un **EI grave lié au traitement**. Il s'agissait d'hypoglycémies avec perte de connaissance (0,9% dans le groupe TOUJEO et 1,3% dans le groupe LANTUS), de convulsions hypoglycémiques (0,4% dans le groupe TOUJEO et 0,9% dans le groupe LANTUS et d'un surdosage accidentel (0,4% dans le groupe TOUJEO et 0,4% dans le groupe LANTUS).

A 52 semaines, le type d'EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe TOUJEO était similaire à ceux rapportés à 26 semaines, et leur sévérité était similaire à celle observée pendant les 6 premiers mois de traitement.

L'incidence des **EI liés au traitement à l'étude** était de 7,7% dans le groupe TOUJEO versus 11,8% dans le groupe LANTUS. Le plus fréquent dans le groupe TOUJEO était la douleur au site d'injection avec 2,1% versus 1,3% dans le groupe LANTUS.
Les plus fréquents dans le groupe LANTUS étaient l'hypoglycémie avec perte de connaissance avec 1,8% versus 1,3% dans le groupe TOUJEO, convulsion hypoglycémique (1,8% versus 1,3% dans le groupe TOUJEO) et acidose (1,8% dans le groupe LANTUS versus 0,4% dans le groupe TOUJEO). Le taux de surdosage accidentel était identique (1,3%).

A 52 semaines, l'incidence des **EI graves** était de 15,0% dans le groupe TOUJEO versus 13,6% dans le groupe LANTUS.
Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient des convulsions hypoglycémiques (3,4% dans le groupe TOUJEO versus 4,4% dans le groupe LANTUS), une hypoglycémie avec perte de connaissance (2,6% dans le groupe TOUJEO versus 4,4% dans le groupe LANTUS).

Le taux de patient ayant rapporté au moins un EI grave d'hypoglycémie était de 5,6% dans le groupe TOUJEO versus 5,3% dans le groupe LANTUS.

Les pourcentages de patients ayant rapporté un **EI grave lié au traitement** étaient de 2,6% dans le groupe TOUJEO versus 2,2% dans le groupe LANTUS. Il s'agissait d'acidocétose diabétique (0,4% dans le groupe TOUJEO versus 0% dans le groupe LANTUS), d'état confusionnel (0% dans le groupe TOUJEO versus 0,4% dans le groupe LANTUS), d'hypoglycémie avec perte de

connaissance (1,3% dans le groupe TOUJEO versus 1,8% dans le groupe LANTUS), de convulsions hypoglycémiques (1,3% dans le groupe TOUJEO versus 1,8% dans le groupe LANTUS et d'un surdosage accidentel (0,4% dans le groupe TOUJEO versus 0,4% dans le groupe LANTUS).

A 26 semaines, la proportion de **patients ayant arrêté le traitement suite à un EI** était de 0,9% dans chaque groupe ; ce taux était de 1,3% dans chaque groupe à 52 semaines.

Hypoglycémies

A 26 semaines, des hypoglycémies ont été rapportées par une majorité de patients de l'étude : 97,9% dans le groupe TOUJEO versus 98,2% dans le groupe LANTUS.
Le taux de patients ayant rapporté au moins une hypoglycémie nocturne était de 73,0% dans le groupe TOUJEO versus 71,9% dans le groupe LANTUS.
Une hypoglycémie sévère a été rapportée par 14 patients (6,0 %) dans le groupe TOUJEO versus 20 patients (8,8 %) dans le groupe LANTUS. Une hypoglycémie nocturne sévère a été rapportée par 3,0% des patients dans le groupe TOUJEO versus 3,1% dans le groupe LANTUS.
Aucune hypoglycémie sévère n'a entraîné d'arrêt de traitement.

Réactions au site d'injection

A 52 semaines, la proportion de patients ayant rapporté une réaction au site d'injection survenue au cours du traitement était faible et similaire entre les deux groupes : 8,2% dans le groupe TOUJEO et 7,5% dans le groupe LANTUS.
Les événements les plus fréquemment rapportés étaient une douleur au point d'injection (2,6% dans le groupe TOUJEO et 1,3% dans le groupe LANTUS) et une lipodystrophie (2,6% dans le groupe TOUJEO et 3,1% dans le groupe LANTUS). Toutes les réactions au site d'injection étaient d'intensité légère à modérée.
Les événements étaient considérés liés au traitement chez 3,9% des patients du groupe TOUJEO et 4,8% des patients du groupe LANTUS.
Les réactions au site d'injection n'ont conduit à aucun arrêt de traitement dans le groupe TOUJEO et à 1 arrêt de traitement dans le groupe LANTUS.

Réactions d'hypersensibilité

A 52 semaines, l'incidence des réactions d'hypersensibilité survenues au cours du traitement était de 9,0% dans le groupe TOUJEO versus 6,6% dans le groupe LANTUS.
Toutes les réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère à modérée. Une réaction d'hypersensibilité survenue au cours du traitement a été rapportée comme étant liée au traitement de l'étude dans chaque groupe (1 cas d'érythème dans le groupe TOUJEO et 1 cas d'urticaire dans le groupe LANTUS). Aucune réaction d'hypersensibilité n'a entraîné un arrêt du traitement.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un effet de la concentration élevée de TOUJEO ou de l'âge des patients sur le risque de réactions d'hypersensibilité.

Immunogénicité

A l'inclusion, l'incidence des anticorps anti-insuline (AAI) était similaire entre les 2 groupes (TOUJEO : 77,7% versus LANTUS : 79,8%).
Le pourcentage de patients ayant au moins un échantillon positif aux AAI avait légèrement augmenté au cours des 6 mois de traitement (par rapport à l'inclusion) et était similaire entre les deux groupes (TOUJEO : 90,1% versus LANTUS : 90,8%).

Les AAI avaient une réactivité croisée à l'insuline humaine similaire entre les 2 groupes et concernaient 76,2% à 84,1% des patients.
Les AAI survenus au cours du traitement n'avaient pas d'impact sur l'efficacité, la dose d'insuline et sur la tolérance (incluant hypoglycémie, hypersensibilité, réactions au site d'injection) dans chacun des deux groupes. Par ailleurs, il n'y avait aucune corrélation entre le titre maximal d'AAI et l'efficacité, les doses d'insuline et les paramètres de sécurité cités précédemment.

Selon l'évaluation par un comité indépendant des réactions d'hypersensibilité survenues chez les 4 (3 dans le groupe TOUJEO et 1 dans le groupe LANTUS) patients ayant des AAI stimulés ou induits

par le traitement, 3 patients avaient une réaction d'hypersensibilité médiée par AAI (2 patients du groupe TOUJEO : bronchospasme et prurigo et 1 patient du groupe LANTUS : rash pustuleux).

Au cours des 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant au moins un échantillon positif aux AAI (par rapport à l'inclusion) avait légèrement augmenté et était similaire entre les deux groupes (TOUJEO : 92,7% versus LANTUS : 92,1%).
Les AAI avaient une réactivité croisée à l'insuline humaine similaire entre les 2 groupes et concernaient 72,2% à 84,1% des patients.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)[7]

Risques importants identifiés	- Erreur médicamenteuse dues à des confusions entre les insulines basales et les insulines d'action rapide
Risques importants potentiels	-Tumeurs malignes – Erreurs médicamenteuses : - Confusion entre les insulines basales 100 U/mL et 300 U/mL - Recalcul des doses et unités à administrer en fonction de la concentration de l'insuline utilisée - Changement d'insuline en passant d'une insuline 100U/mL à une insuline 300 U/mL sans ajustement de dose
Informations manquantes	- Administration au cours de la grossesse (forme 300U/mL)

Des mesures de réduction du risque sont en vigueur pour TOUJEO (insuline glargine) depuis sa commercialisation en 2016. Elles concernent le risque potentiel d'erreurs médicamenteuses et plus précisément les modalités de changement d'insuline vers une insuline de concentration différente et comportent 2 documents : un guide pour le patient et/ou son entourage et un guide pour le professionnel de santé.

8.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) couvrant la période du 22 avril 2018 au 21 avril 2019. Durant cette période, un nouveau risque potentiel (non considéré comme « important ») pour l'ensemble des insulines incluant l'insuline glargine, l'amyloïdose cutanée, a été mis en évidence.
Par ailleurs, la revue des données post-commercialisation pour l'insuline glargine n'a pas mis en évidence de nouveau signal particulier dans la population pédiatrique toutefois l'insuline glargine 300 UI n'était commercialisée dans aucun pays pour une utilisation dans la population pédiatrique sur la période couverte par le PBRER.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance
Les effets indésirables suivants ont été observés pendant les études cliniques conduites avec Toujeo (voir rubrique 5.1) et durant l'expérience clinique avec l'insuline glargine à 100 unités/ml. 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.
[…]
Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Toujeo ont été démontrées dans une étude menée chez des enfants âgés de 6 à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique n'ont pas montré de différences comparés à ceux observés dans la population diabétique générale adulte (voir rubrique 5.1 du RCP). Aucune donnée de sécurité clinique n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans. »

[7] Version 6.1

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TOUJEO (insuline glargine) dans l'extension d'indication chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans et l'adolescent repose sur une étude clinique (EDITION JUNIOR) de phase IIIb, de non-infériorité, réalisée en ouvert, randomisée, comparative, en groupes parallèles qui a évalué l'efficacité de TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine) chez des enfants âgés de plus de 6 ans et des adolescents diabétiques de type 1.
Chez l'enfant âgé de plus de 6 ans et l'adolescent diabétique de type 2, il n'a pas été fourni d'étude clinique, mais une extrapolation reposant sur une analyse comparative des études réalisées chez les adultes atteints de DT1 ou DT2 ainsi que l'étude EDITION JUNIOR chez l'enfant et l'adolescent atteints de DT1. Les résultats de cette extrapolation, de faible niveau de preuve, ne peuvent être pris en compte.

Efficacité (dont qualité de vie)

Un total de 463 patients a été randomisé : 233 patients dans le groupe TOUJEO (insuline glargine) et 230 patients dans le groupe LANTUS (insuline glargine). L'âge moyen était de 12,9 ans (± 2,9) et 30,9% des patients avaient moins de 12 ans. A l'inclusion, le taux moyen d'HbA1c était de 8,63% (± 0,88).

La non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine) a été démontrée en termes de variation du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26, avec une différence moyenne des moindres carrés entre le groupe TOUJEO (insuline glargine) et le groupe LANTUS (insuline glargine) de 0,004%, IC 95% [-0,172 ; 0,179], et une borne supérieure de l'IC 95% inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3% (critère de jugement principal, population ITT).

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de TOUJEO (insuline glargine) sur LANTUS (insuline glargine).

Dans les deux groupes de traitement, la dose totale d'insuline (basale + prandiale) a augmenté au cours des 12 premières semaines de traitement puis s'est stabilisée. La dose moyenne d'insuline totale à l'inclusion était de 0,951 U/kg dans le groupe TOUJEO et de 0,927 U/kg dans le groupe LANTUS. Ces doses restaient stables à la semaine 52 avec 1,064 U/kg dans le groupe TOUJEO versus 0,983 U/kg dans le groupe LANTUS.

Tolérance

Après 52 semaines de traitement, l'incidence des EI liés au traitement à l'étude était de 7,7% dans le groupe TOUJEO versus 11,8% dans le groupe LANTUS. Le plus fréquent dans le groupe TOUJEO était la douleur au site d'injection (2,1%) versus 1,3% dans le groupe LANTUS. Les plus fréquents dans le groupe LANTUS étaient l'hypoglycémie avec perte de connaissance (1,8%) versus 1,3% dans le groupe TOUJEO, convulsion hypoglycémique (1,8%) versus 1,3% dans le groupe TOUJEO et acidose (1,8% dans le groupe LANTUS versus 0,4% dans le groupe TOUJEO). Le taux de surdosage accidentel était identique dans les 2 groupes (1,3%).

Discussion

La non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) chez des patients diabétiques de type 1 a été démontrée par rapport à LANTUS (insuline glargine) avec une marge de 0,3%, sur la base d'une étude réalisée en ouvert et en termes de variation d'HbA1c à 26 semaines, qui est seulement un critère intermédiaire.
Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de TOUJEO par rapport à LANTUS dans cette même étude en termes de variation d'HbA1c.
La Commission regrette l'absence de donnée sur la morbi-mortalité.
Il est à noter que les doses totales d'insulines ont évolué de façon similaire dans les 2 groupes.
On ne dispose pas de données cliniques chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents diabétiques de type 2. Il est à noter que les autres insulines d'action lente indiquées dans le diabète

de type 2 de l'enfant de plus de 6 ans et l'adolescent n'ont pas non plus fourni d'étude clinique réalisée dans cette population.
Aucune donnée de qualité de vie et sur l'impact de TOUJEO (insuline glargine) sur l'organisation des soins n'est disponible.

Compte tenu de ces données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TOUJEO (insuline glargine) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.
En conséquence, TOUJEO (insuline glargine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.

08.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir avec TOUJEO (insuline glargine).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Diabète de type 1

Les enfants et adolescents ayant un diabète de type 1 (DT1) doivent bénéficier d'une insulinothérapie et d'une prise en charge nutritionnelle. La répartition de l'apport alimentaire en énergie et en glucides doit correspondre au profil d'action des insulines et à l'activité physique. Les objectifs du traitement sont le contrôle de la glycémie pour prévenir les complications à long terme liées à la microangiopathie diabétique (rétinopathie, insuffisance rénale, complications neurologiques, infectieuses et cutanées), la prévention du développement staturo-pondéral, la prévention des hypoglycémies et de l'acidocétose.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles :

- traitement à 2 injections/j : injection d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (avant le petit déjeuner et le repas du soir),
- traitement à 3, 4 ou 5 injections/j : un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois/j : avant le petit déjeuner et le repas du soir) est associé à une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) avant le repas de midi (1 fois/j). Dans ce schéma, l'insuline d'action intermédiaire du soir peut être décalée au moment du coucher pour mieux couvrir les besoins insuliniques de la nuit,
- traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections/j : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois/j) ou un analogue lent de l'insuline (1 à 2 fois/j) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois/j),
- traitement par pompe portable sous-cutanée (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 d'action rapide (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. L'administration par pompe permet le plus de s'approcher de la physiologie normale d'insulinosécrétion, mais au prix d'une auto-surveillance glycémique et d'ajustements insuliniques réguliers et répétés.

En cas de mauvais contrôle métabolique, un changement de schéma insulinique est discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique : régime alimentaire, activité physique, observance.
Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend des objectifs glycémiques pour chaque enfant et adolescent, de ses préférences, son mode de vie et ceux de sa famille.
Les pratiques diffèrent souvent d'un pays à l'autre et entre les centres[1]. En France, il est généralement recommandé :

- Chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans, la dose totale journalière (en moyenne 0,9UI/kg de poids) comporte généralement 2 injections sous-cutanées, le matin au petit-déjeuner : 2/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du matin, soit 0,2 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du matin, soit 0,4UI/kg) et le soir au dîner : 1/3 de la dose journalière faite d'insuline rapide (1/3 de la dose du soir, soit 0,1 UI/kg) et d'insuline semi-lente (2/3 de la dose du soir, soit 0,2UI/kg).
- Chez l'enfant âgé de plus de 11 ans, l'insulinothérapie est habituellement assurée par un *schéma* « basal-bolus » comportant une injection d'insuline lente pour couvrir les besoins de base et une injection d'insuline rapide avant chaque repas. Ainsi, la dose totale journalière (en moyenne 1 UI/kg de poids) se distribue entre la posologie d'insuline rapide, elle-même répartie entre 25% avant le petit-déjeuner, 20% avant le déjeuner, 5% avant le goûter et 15% avant le dîner + 35% de la dose totale d'insuline lente.

◗ Diabète de type 2

Le traitement du diabète de type 2 de l'enfant ou de l'adolescent doit être pris en charge par une équipe de soins incluant différents professionnels de santé. Le traitement initial est axé sur la modification des habitudes de vie, car le diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent est principalement lié au surplus de poids[2,3].
Si cette modification des habitudes de vie ne s'avère pas efficace, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Place de TOUJEO (insuline glargine) dans la stratégie thérapeutique

TOUJEO (insuline glargine) a démontré sa non-infériorité par rapport à LANTUS (insuline glargine) en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement (critère de jugement principal) dans une étude réalisée chez des patients diabétiques de type 1, sans démonstration de supériorité ; avec un profil de tolérance similaire.

TOUJEO (insuline glargine) est un analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action qui peut être utilisé au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents dans le traitement du diabète sucré de l'enfant âgé de plus de 6 ans et de l'adolescent.

Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, TOUJEO (insuline glargine) est un traitement de 1ère intention.

En tant qu'analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action, la place dans la stratégie thérapeutique de TOUJEO (insuline glargine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans est la suivante :
- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments à 100 unités/ml d'insuline glargine, à savoir LANTUS (insuline glargine) et son biosimilaire ABASAGLAR (insuline glargine). Par conséquent**,** TOUJEO (insuline glargine) 300 UI/ml et les autres spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (http://lecrat.fr/).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
◗ Il existe des alternatives thérapeutiques.
◗ Dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, TOUJEO (insuline glargine) est un traitement de 1ère intention. En tant qu'analogue de l'insuline humaine à longue durée d'action, la place dans la stratégie thérapeutique de TOUJEO (insuline glargine) dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans est la suivante :

- après échec de la modification des habitudes de vie, un traitement médicamenteux par metformine (AMM chez l'enfant à partir de l'âge de 10 ans et l'adolescent) et parfois l'insuline peut être instauré.
- dans certains cas, il peut être nécessaire d'instaurer temporairement l'insuline en début de traitement en cas de symptômes d'hyperglycémie grave au moment du diagnostic.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie et donc de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert,
- de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins,

TOUJEO (insuline glargine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOUJEO (insuline glargine) est important dans le traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du diabète sucré de l'adolescent et de l'enfant à partir de 6 ans et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la démonstration de la non-infériorité de TOUJEO (insuline glargine) par rapport à LANTUS (insuline glargine), dans une étude ouverte, chez des enfants âgés de plus de 6 ans et des adolescent atteints de diabète de type 1 en termes de variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement, avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 0,3% (critère de jugement principal),**
- **de la seule disponibilité de résultats d'efficacité sur un critère intermédiaire et de l'absence de donnée de morbi-mortalité,**

- **du profil de tolérance de TOUJEO (insuline glargine) qui apparait similaire à celui de LANTUS (insuline glargine) dans cette même étude,**
- **et de l'absence de donnée de qualité de vie,**

la commission de la Transparence considère que TOUJEO (insuline glargine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LANTUS (insuline glargine) dans la prise en charge du diabète sucré chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent.

010.3 Population cible

La population cible de TOUJEO (insuline glargine) est représentée par les adolescents et enfants diabétiques de type 1 et de type 2 âgés de 6 ans et plus nécessitant un traitement par insuline.

D'après les données de l'Assurance Maladie[8] concernant les effectifs de patients pris en charge pour une Affection de Longue Durée (ALD) « diabète de type 1 et diabète de type 2 » en 2017 et traités par insuline ou analogue de l'insuline (ATC 3-insuline et analogue) en France, le nombre d'enfants et d'adolescents diabétiques âgés de 5 à 19 ans était de 23 120.

La population cible de TOUJEO (insuline glargine) dans l'extension d'indication serait au maximum de l'ordre de 23 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

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

TOUJEO 300 UI/ml (insuline glargine) est une formulation à libération prolongée d'insuline glargine 3 fois plus concentrée que les médicaments à 100 unités/ml d'insuline glargine, à savoir LANTUS et son biosimilaire ABASAGLAR. Par conséquent, TOUJEO (insuline glargine) 300 UI/ml et les autres spécialités à base d'insuline glargine 100 unités/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

[8] Ameli. Répartition des personnes en ALD en 2017 par âge et sexe. https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	TOUJEO 300 U/ml SoloStar, solution injectable en stylo prérempli 1,5 ml B/3 (CIP : 34009 300 166 7 1) B/5 (CIP : 34009 300 166 8 8) TOUJEO 300 U/ml DoubleStar, solution injectable en stylo prérempli 3 ml B/3 (CIP : 34009 301 776 6 2)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : 24 avril 2015 Date du rectificatif pour l'extension d'indication : 28 novembre 2019 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A10AE04 Insulines et analogues d'action lente par voie injectable

013 ANNEXE

Tableau 4 : Etudes utilisées pour l'extrapolation des patients pédiatriques atteints de DT2

Etude	Population	Groupes de traitement	Nombre de patients randomisés	Durée de l'étude
Etude de phase 3 chez des enfants atteints de DT1				
EFC13957	Enfants âgés de 6 à 17 ans et traités par insuline basale + insuline prandiale	TOUJEO ou LANTUS	N = 463 (233 dans le groupe TOUJEO et 230 dans le groupe LANTUS)	6 mois
Etude de phase 3 chez des adultes atteints de DT1				
EFC12456	Adultes traités par insuline basale + TOUJEO ou insuline prandiale	TOUJEO ou LANTUS	N = 549 (274 dans le groupe TOUJEO et 275 dans le groupe LANTUS)	6 mois
Etude de phase 3 chez des adultes atteints de DT2				
EFC11628 (étude EDITION 1)	Adultes traités par insuline basale + insuline prandiale	TOUJEO ou LANTUS	N = 807 (404 dans le groupe TOUJEO et 403 dans le groupe LANTUS)	6 mois
EFC12347 (étude EDITION 3)	Adultes naïfs de traitement par insuline	TOUJEO ou LANTUS	N = 878 (439 dans le groupe TOUJEO et 439 dans le groupe LANTUS)	6 mois