



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 JUIN 2020

insuline lispro
LYUMJEV 100 unités/mL et 200 unités/mL, solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du diabète chez les adultes.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à HUMALOG (insuline lispro).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'adulte, l'analogue de l'insuline d'action rapide peut être utilisé dans un schéma basal-bolus, en association avec une insuline de longue durée d'action.

Dans la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte, lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter :

- 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 supérieur à 10 %, un schéma insulinaire intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

Place du médicament

LYUMJEV (insuline lispro) fait partie des traitements recommandés, chez les patients diabétiques insulinorequérants, nécessitant l'administration d'insuline rapide pour contrôler les glycémies post-prandiales selon un schéma multi-injections (en association à l'insuline basale) ou en pompe à insuline:

- dans le diabète de type 1, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de 1^{ère} intention.
- dans le diabète de type 2, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de dernière intention dans le cadre de l'intensification d'une insulinothérapie.

Le RCP de LYUMJEV (insuline lispro) ne contre-indique pas son administration chez la femme enceinte et les études n'ont pas montré de passage dans la circulation systémique du tréprostinil, intégré comme excipient dans la composition de LYUMJEV (insuline lispro) ; toutefois le principe de précaution chez la femme en âge de procréer devrait prévaloir, dans la mesure où d'autres insulines disponibles ne comportent pas cet excipient et bénéficient d'un recul d'utilisation important.

La dénomination « Junior KwikPen » de LYUMJEV (insuline lispro), qui permet l'ajustement de l'administration à 0,5 unités, peut être source de confusion, en suggérant une utilisation possible en pédiatrie, alors que LYUMJEV (insuline lispro) n'est indiquée que chez l'adulte, contrairement à HUMALOG (insuline lispro), pour lequel la même dénomination existe, qui possède une indication chez l'enfant.

L'existence de stylos avec 2 dosages différents d'une même insuline, comme cela est le cas pour LYUMJEV (insuline lispro) et d'autres insulines commercialisées (HUMALOG (insuline lispro) notamment), est potentiellement source de confusion et d'erreur d'administration, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, cette erreur pouvant avoir des conséquences graves, notamment en cas de surdosage en insuline.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	Traitement du diabète chez les adultes.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en termes de variation de l'HbA1c à 26 semaines, critère intermédiaire, dans deux études réalisées respectivement chez des patients diabétiques de type 1 et 2, sans démonstration de supériorité sur ce critère, - de l'absence d'avantage démontré de LYUMJEV (insuline lispro) en termes d'efficacité, de tolérance (diminution des lipodystrophies notamment), de qualité de vie par rapport à HUMALOG (insuline lispro), malgré l'ajout de 2 excipients, le tréprostinil et le citrate, - de l'absence de donnée de morbi-mortalité, <p>la Commission de la Transparence considère que LYUMJEV (insuline lispro) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) dans le traitement du diabète chez les adultes.</p>
ISP	LYUMJEV (insuline lispro) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>LYUMJEV (insuline lispro) fait partie des traitements recommandés, chez les patients diabétiques insulino-requérants, nécessitant l'administration d'insuline rapide pour contrôler les glycémies post-prandiales selon un schéma multi-injections (en association à l'insuline basale) ou en pompe à insuline :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans le diabète de type 1, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de 1ère intention. - dans le diabète de type 2, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de dernière intention dans le cadre de l'intensification d'une insulinothérapie. <p>Le RCP de LYUMJEV (insuline lispro) ne contre-indique pas son administration chez la femme enceinte et les études n'ont pas montré de passage dans la circulation systémique du tréprostinil, intégré comme excipient dans la composition de LYUMJEV (insuline lispro) ; toutefois le principe de précaution chez la femme en âge de procréer devrait prévaloir, dans la mesure où d'autres insulines disponibles ne comportent pas cet excipient et bénéficient d'un recul d'utilisation important.</p> <p>La dénomination « Junior KwikPen » de LYUMJEV (insuline lispro), qui permet l'ajustement de l'administration à 0,5 unités, peut être source de confusion, en suggérant une utilisation possible en pédiatrie, alors que LYUMJEV (insuline lispro) n'est indiquée que chez l'adulte, contrairement à HUMALOG (insuline lispro), pour lequel la même dénomination existe, qui possède une indication chez l'enfant.</p> <p>L'existence de stylos avec 2 dosages différents d'une même insuline, comme cela est le cas pour LYUMJEV (insuline lispro) et d'autres insulines commercialisées (HUMALOG (insuline lispro) notamment), est potentiellement source de confusion et d'erreur d'administration, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, cette erreur pouvant avoir des conséquences graves, notamment en cas de surdosage en insuline.</p>
Population cible	La population cible de LYUMJEV (insuline lispro) peut être estimée à environ 312 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LYUMJEV (insuline lispro) 100 unités/mL et 200 unités/mL, solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement du diabète chez les adultes ».

LYUMJEV (insuline lispro) a obtenu l'AMM le 24 mars 2020.

LYUMJEV (insuline lispro¹) contient le même principe actif que HUMALOG (insuline lispro²), mais diffère par l'ajout de deux excipients, le tréprostinil³ et le citrate, qui permettraient potentiellement d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro par des mécanismes complémentaires, le citrate en augmentant la perméabilité vasculaire locale et le tréprostinil en induisant une vasodilatation locale. LYUMJEV (insuline lispro) diffère également de HUMALOG (insuline lispro) par son indication limitée à l'adulte, alors que HUMALOG (insuline lispro) peut être prescrit chez l'adulte et l'enfant.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement du diabète chez les adultes. »

03 POSOLOGIE

« LYUMJEV est une insuline prandiale pour injection sous-cutanée à administrer entre zéro et deux minutes avant le début du repas, et possiblement jusqu'à 20 minutes après le début du repas (voir rubrique 5.1 du RCP).

LYUMJEV 100 unités/mL est adapté à une administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) et est utilisé à la fois pour couvrir les besoins d'insuline en bolus et en basal.

La posologie initiale doit tenir compte du type de diabète, du poids du patient et de sa glycémie.

Lors de la prescription de LYUMJEV, son début d'action précoce doit être pris en compte (voir rubrique 5.1). L'adaptation continue de la posologie de LYUMJEV doit être basée sur les besoins métaboliques du patient, les résultats de la surveillance de la glycémie et l'objectif de contrôle glycémique. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires, lors du passage d'une autre insuline à LYUMJEV, en cas de modifications de l'activité physique, de changements de médicaments concomitants, de modifications des habitudes alimentaires (par exemple quantité et type d'aliments, moment de la prise alimentaire), de modifications de la fonction rénale ou hépatique, ou pendant une maladie aiguë, afin de minimiser le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Passage d'une autre insuline prandiale à LYUMJEV

En cas de passage d'une autre insuline prandiale à LYUMJEV, le changement peut être effectué sur la base d'unité à unité. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris LYUMJEV, est exprimée en unités. Une (1) unité de LYUMJEV correspond à 1 unité internationale (UI) d'insuline humaine ou à 1 unité d'un autre analogue d'insuline à action rapide.

Doses omises

¹ Produite dans E. Coli par la technique de l'ADN recombinant.

² Produite par E. Coli par la technique de l'ADN recombinante.

³ Le tréprostinil est par ailleurs un principe actif de plusieurs spécialités ayant l'AMM dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

Les patients qui oublient leur dose au moment du repas doivent surveiller leur glycémie pour décider si une dose d'insuline est nécessaire, et reprendre leur schéma posologique habituel au repas suivant.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de LYUMJEV chez les patients âgés de 65 à 75 ans ont été établies. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP). L'expérience clinique chez les patients de 75 ans et plus est limitée.

Insuffisance rénale

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Insuffisance hépatique

Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la surveillance de la glycémie doit être intensifiée et la dose ajustée de façon individuelle.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LYUMJEV chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

04 BESOIN MEDICAL

► Diabète de type 1

Le traitement des patients diabétiques de type 1 repose sur une insulinothérapie, associée à une prise en charge nutritionnelle et un suivi pluriquotidien de la glycémie⁴.

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 rapide 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 rapide ou d'un analogue de l'insuline 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 rapide ou d'un analogue de l'insuline 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

⁴ HAS. Guide affection de longue durée. Diabète de type 1 de l'adulte. Juillet 2007.

discuté après avoir pris en compte les autres paramètres de l'équilibre glycémique (régime alimentaire, activité physique, observance).

► Diabète de type 2⁵

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 inférieur à 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 (posologie à adapter). 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 d'au moins 1 % d'HbA1c avec la bithérapie ;
- au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes ou à la metformine, si l'écart à l'objectif est d'au moins 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 débiter⁵:

- 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 supérieur à 10 %, un schéma insulinique intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

Le besoin médical en insuline d'action rapide dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 est actuellement couvert par les médicaments à base d'insuline et à base d'analogues de l'insuline d'action rapide disponibles.

⁵ HAS. ANSM. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités LYUMJEV (insuline lispro) sont les médicaments à base d'insuline et d'analogues de l'insuline d'action rapide listés dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : spécialités à base d'insuline et d'analogues de l'insuline d'action rapide

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
APIDRA 100 UI/mL (Insuline glulisine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans nécessitant un traitement par insuline.	03/02/2016 RI	Important	-	Oui
FIASP 100 UI/mL (Insuline asparte) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte ⁶ .	19/07/2017 Inscription	Important	V par rapport à NOVORAPID	Oui
HUMALOG 100 UI/mL (Insuline lispro) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.	19/07/2017 RI	Important	-	Oui
HUMALOG 200 UI/mL (Insuline lispro) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement des adultes et enfants atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. HUMALOG 200 UI/mL est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète.	19/07/2017 RI	Important	-	Oui
NOVORAPID 100 UI/mL (Insuline asparte) <i>Novo Nordisk</i>	Oui	Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans	17/06/2015 RI	Important	Sans objet	Oui
		Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an	03/05/2017 Inscription	Important	V dans la prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant d'âge = 1 an et < 2 ans	

*classe pharmaco-thérapeutique

⁶ FIASP (insuline asparte) est indiqué également dans le traitement du diabète chez les adolescents et les enfants à partir de 1 an (indication en cours d'évaluation par la commission de la transparence).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Populations
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		
USA		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LYUMJEV (insuline lispro) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients diabétiques :

- Une étude **PRONTO-T1D** qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur le contrôle glycémique, en administration en prandial en association à une insuline basale, chez des **patients diabétiques de type 1 (DT1)**,
- Une étude **PRONTO-T2D** qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur le contrôle glycémique, en administration en prandial en association à une insuline basale, chez des **patients diabétiques de type 2**,
- Une étude **PRONTO-PUMP** chez les **patients DT1 porteurs d'une pompe à insuline**, qui avait pour objectif de comparer la compatibilité (déterminée par la survenue d'occlusions dans le kit de perfusion) de LYUMJEV (insuline lispro) administrée par un système de perfusion sous-cutanée continue d'insuline (pompe MiniMed) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) ; les résultats sont présentés dans la partie tolérance du présent avis.

Le laboratoire a de plus fourni une comparaison indirecte de LYUMJEV (insuline lispro) à FIASP (insuline asparte) chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2, portant sur différents critères d'efficacité et de tolérance ; les résultats ne sont pas décrits dans le présent avis, en raison de schémas d'études différents des études cliniques utilisées pour la comparaison dans le diabète de type 2, à savoir l'étude PRONTO-T2D et l'étude ONSET (pour FIASP (insuline asparte)), d'une différence de taux moyens d'HbA1c à l'inclusion entre les études, d'une différence dans les caractéristiques des patients entre les 2 études.

Le laboratoire a également déposé les études suivantes qui ne seront pas détaillées car il s'agit d'études de pharmacocinétique/pharmacodynamie, à savoir :

- Des études en lien avec le tréprostinil qui ont montré son absence de passage dans la circulation systémique à la dose présente dans LYUMJEV (insuline lispro) en tant qu'excipient,
- Une étude comparative de phase I (I8B-MC-ITSL) dont l'objectif était d'établir le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport aux autres insulines rapides et ultra-rapides, à savoir HUMALOG (insuline lispro), FIASP (insuline asparte) et NOVORAPID (insuline asparte), qui a mis en évidence une absorption plus précoce de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à ses comparateurs. Il en a résulté une exposition à l'insuline significativement plus importante 15 minutes après une injection de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport aux autres insulines testées. Cette exposition était 1,5 fois plus importante pour LYUMJEV (insuline lispro) que pour FIASP (insuline asparte), 5 fois plus importante que celle d'HUMALOG (insuline lispro) ou de NOVORAPID (insuline asparte).
- Une étude I8B-MC-ITSS avait pour objectif de démontrer la bioéquivalence entre les 2 concentrations de LYUMJEV U-200 et LYUMJEV U-100 (insuline lispro). L'effet hypoglycémiant maximal et l'effet hypoglycémiant total se sont avérés comparables pour LYUMJEV 200 unités/mL et LYUMJEV 100 unités/mL (insuline lispro).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de non-infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) chez les patients avec diabète de type 1

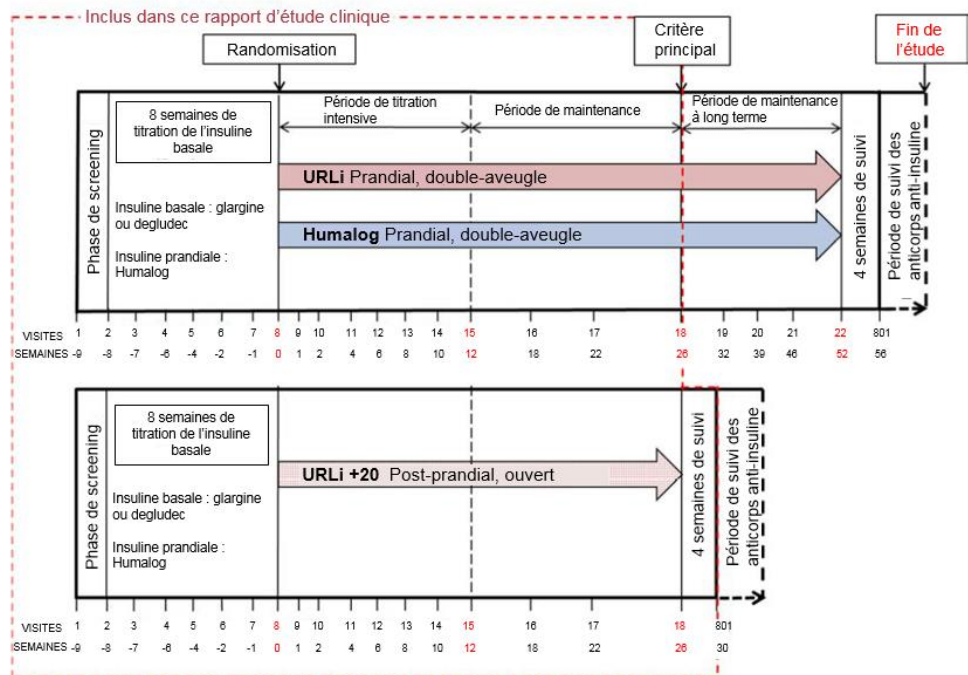
Référence	Etude PRONTO-T1D
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03214367
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro), en administration prandiale en association avec l'insuline glargine ou dégludec, en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique, après 26 semaines de traitement, chez des patients adultes avec un diabète de type 1.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité par rapport à HUMALOG (insuline lispro), internationale, multicentrique, randomisée, en 3 groupes parallèles, dont deux évalués en double-aveugle et un groupe en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 17 juillet 2017 Date limite de collecte des données pour l'analyse principale : 6 septembre 2018 Etude conduite dans 166 centres dans 19 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé d'au moins 18 ans avec un DT1 diagnostiqué depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion, - Traitement par insuline depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion, - Traitement par insulinothérapie selon le schéma « basal-bolus », avec pour insuline basale : insuline NPH, insuline glargine, insuline détémir ou insuline dégludec depuis au moins 30 jours et associée à un analogue d'insuline à action rapide : insuline lispro, insuline asparte ou insuline glulisine depuis au moins 90 jours, - IMC \leq 35,0 kg/m² au moment de la pré-inclusion.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie non ressentie, jugée comme telle par l'investigateur - Au moins un épisode d'hypoglycémie ou d'acidocétose diabétique ou plus d'une d'hospitalisation en urgence pour mauvais contrôle glycémique pendant les 6 derniers mois précédents la pré-inclusion - Insulino-résistance importante (dose quotidienne totale en insuline > 1,5 U/kg) - Traitement par insuline ordinaire humaine ou insulines prémixées pendant les 90 jours précédant la première visite - Traitement antidiabétique oral ou injectable autre que l'insuline.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<ul style="list-style-type: none"> - Pendant la phase de titration de l'insuline basale : effet indésirable, effet indésirable grave ou valeur biologique significativement anormale (selon l'investigateur)

- Besoin d'un traitement faisant appel à un autre schéma thérapeutique ou à un autre traitement du DT1 (incluant l'ajout d'une seconde injection d'insuline basale)

Pour les patients randomisés dans les 2 groupes de traitement en double aveugle, l'étude incluait une période de 8 semaines de titration préalable de l'insuline basale. La durée totale de l'étude était de 52 semaines. Le critère de jugement principal était évalué à la semaine 26, puis le traitement était poursuivi pendant 26 semaines supplémentaires.

Pour les patients inclus dans le groupe en ouvert ayant également une période de titration préalable de 8 semaines de l'insuline basale, la période de traitement était de 26 semaines (sauf pour les patients japonais pour lesquels la période de traitement se terminait après la 52^{ème} semaine), suivie d'une période de 4 semaines de suivi.

Schéma de l'étude



Période de titration de l'insuline basale de 8 semaines (lors de la 2^{ème} visite) : le traitement par insuline glulisine ou insuline asparte était modifié par de l'insuline lispro (HUMALOG). L'insuline basale était soit de l'insuline glargine, soit de l'insuline dégludec.

Randomisation : lors de la 8^{ème} visite, les patients étaient randomisés pour recevoir soit LYUMJEV (insuline lispro) ou HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale, soit LYUMJEV +20 (insuline lispro) en administration post-prandiale. Ce dernier groupe était en ouvert.

Période de titration de l'insuline prandiale de 12 semaines : après la randomisation, une période de 12 semaines de titration intensive de l'insuline prandiale (LYUMJEV ou HUMALOG, insuline lispro) était prévue.

Fin de l'étude : les patients arrêtaient l'étude soit à la 26^{ème} semaine pour les patients du groupe LYUMJEV +20 (sauf pour les patients japonais de ce groupe de traitement qui continuaient leur traitement jusqu'à la 52^{ème} semaine), soit à la 52^{ème} semaine pour les 2 groupes en aveugle (administration prandiale de LYUMJEV ou HUMALOG, insuline lispro).

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio 4:4:3) par un système interactif de réponse par internet pour recevoir :

Groupe LYUMJEV : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas

Groupe HUMALOG : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas

	<p>Groupe LYUMJEV + 20 : insuline lispro 100 U/mL, dose individualisée, sous-cutanée, 20 minutes après le début du repas⁷.</p> <p>Les groupes LYUMJEV (insuline lispro) et HUMALOG (insuline lispro) étaient en double aveugle. Le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro) était en ouvert.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : tous les traitements étaient autorisés durant l'étude, exceptés : NPH, insuline glargine 300 U/mL, insuline détémir, insuline dégludec 200 U/mL, insuline humaine, insuline inhalée, analogue d'insuline humaine prémixée, insuline humaine prémixée, traitement antidiabétique autre que l'insuline, corticostéroïde systémique.</p>
Critère de jugement principal	Variation du niveau d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation (analyse de non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) avec marge de non-infériorité de 0,4 %).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaison LYUMJEV +20 (insuline lispro, groupe en ouvert) en administration post-prandiale à HUMALOG (insuline lispro) à la semaine 26 : non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 0,4%) : contrôle glycémique (hypothèse 5), défini par la variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation. - Comparaisons LYUMJEV (insuline lispro) à HUMALOG (insuline lispro), en administration prandiale, à la semaine 26 (supériorité) : <ul style="list-style-type: none"> o Excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure après un repas test, définies par la glycémie sérique 1 heure après le début du repas minorée par la glycémie sérique à jeun (hypothèse 2), o Excursions glycémiques post-prandiales à 2 heures après un repas test, définies par la glycémie sérique 2 heures après le début du repas minorée par la glycémie sérique à jeun (hypothèse 3), o Contrôle glycémique (hypothèse 4), défini par la variation d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation <p>Il était prévu 11 critères de jugement secondaires non-hiérarchisés (non détaillés dans le présent avis).</p> <p>Il était prévu 7 critères de jugement tertiaires exploratoires dont l'évaluation de la qualité de vie, évaluée par les échelles : Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ)⁸, EQ-5D-5L, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health (WPAI-GH)⁹.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul de la taille d'échantillon, de 1 199 patients, reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-infériorité de la comparaison LYUMJEV (insuline lispro) à HUMALOG (insuline lispro) sur l'évolution de l'HbA1c à la semaine 26 ; - Seuil de non-infériorité fixé à 0,4% ; - Un test bilatéral ($\alpha = 5\%$), un écart-type de 1,1% et une puissance d'au moins 99% ; - Une randomisation selon un rapport 4:4:3 ; - Un taux d'arrêts prématurés de l'étude de 15% à la semaine 26. <p>Cet échantillon devait également permettre d'établir la non-infériorité de LYUMJEV par rapport à HUMALOG au seuil de non-infériorité de 0,3% avec une puissance de 95%.</p>

⁷ Des études ont montré qu'un certain nombre de patients s'injectaient pendant ou après le repas (Peters et al. 2017 ; Dayte et al. 2018). Afin d'étudier LYUMJEV dans des conditions proches des conditions réelles d'utilisation, un groupe avec administration du traitement 20 minutes après le début du repas, en ouvert, a été inclus afin de garantir une sécurité d'utilisation du produit ne correspondant pas aux recommandations de prises en charge.

⁸ Le questionnaire se compose de 22 questions relatives à la perception du patient de son insulinothérapie : est-ce que le fait de devoir s'injecter quotidiennement de l'insuline le dérange, comment le traitement par insuline interfère avec ses activités sociales/de loisir/de travail, à quel niveau le patient est-il dérangé par les symptômes d'une hypoglycémie causée par le traitement insulinique...

⁹ Ce questionnaire non spécifique de 6 questions s'intéresse à l'impact d'une pathologie sur la capacité des patients à travailler et à réaliser les activités usuelles : impact sur le statut lié à l'emploi, sur les heures/jours de travail manqué(e)s à cause de problèmes de santé, sur la réalisation d'activités quotidiennes régulières...

Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients randomisés (population ITT) : tous les patients s'étant vu assigné un traitement lors de la randomisation à la visite 8. Les patients étaient analysés selon le groupe de traitement assigné ; - Population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement assigné à la randomisation. Les patients étaient analysés selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été assignés. - Patients ayant terminé les 26 semaines de l'étude : patients randomisés ayant terminé la période d'analyse du critère principal d'efficacité (semaine 26) sans arrêt définitif du traitement. Les patients étaient analysés selon le groupe de traitement dans lequel ils ont été assignés ; - Population per protocole : patients randomisés ayant terminé la période d'analyse du critère principal d'efficacité (semaine 26), sans arrêt définitif du traitement ni déviation majeure du protocole. Le groupe de traitement de référence correspondait au traitement effectivement pris par le patient. <p>L'analyse des critères d'efficacité était basée sur la population randomisée. Les critères de tolérance ont été analysés sur la population de tolérance.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet de 2 analyses principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une analyse prenant en compte les données disponibles de la randomisation à la semaine 26 et avant l'arrêt définitif du traitement de l'étude (= parti-pris de l'« efficacy estimand »), - Une analyse prenant en compte les données disponibles de la randomisation à la semaine 26, y compris les données colligées après l'arrêt du traitement de l'étude (=parti-pris de l'« ITT estimand »). <p>La comparaison entre LYUMJEV (insuline lispro) et HUMALOG (insuline lispro) était basée sur le contraste entre LYUMJEV (insuline lispro) et HUMALOG (insuline lispro) à 26 semaines, obtenu à partir d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM), incluant comme effets fixes le traitement, les facteurs de stratification, la visite, l'interaction traitement-visite et la valeur initiale de l'HbA1c ; l'HbA1c initiale a été traitée comme variable continue. Les erreurs intra-sujet ont été modélisées par une structure de covariance non-structurée. Les tests statistiques étaient basés sur les moyennes des moindres carrés et les tests de Type III obtenus à partir du modèle. Il était également prévu d'analyser le critère de jugement principal selon ce modèle MMRM en population per protocole.</p> <p><u>Analyses secondaires hiérarchisées</u></p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha pour l'analyse du critère principal et des critères secondaires hiérarchisés, une procédure graphique de comparaison multiple (modèle de Bretz) a été utilisée.</p> <p><u>Amendement au protocole</u> : suite à un amendement du protocole en date du 22 mai 2017 intervenu avant l'inclusion du 1^{er} patient et afin de démontrer la supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale par rapport à HUMALOG (insuline lispro), la taille de l'échantillon a été augmentée de 200 patients (100 patients dans chaque groupe en administration prandiale) et ce afin d'obtenir la puissance statistique nécessaire. Cet amendement a entraîné un changement du ratio d'allocation, passant de 1:1:1 à 4:4:3.</p>
--	--

Résultats :

► Effectifs

Un total de 1 621 patients a été sélectionné, dont 1 316 patients ont débuté la période de titration de 8 semaines de l'insuline basale. Pendant cette période, 94 patients sont sortis de l'étude. Un total de 1 222 patients a été randomisé : 451 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro), 442 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) et 329 dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro, évalué en ouvert). Un total de 1 185 patients a terminé cette étude.

Tableau 2 : Répartition des patients à l'inclusion et populations d'analyse

	HUMALOG	LYUMJEV	LYUMJEV + 20	Total
Patients randomisés	442	451	329	1 222
Patients de l'analyse de tolérance	442	451	329	1 222
Patients ayant terminé les 26 semaines de l'étude	424	443	318	1 185
Patients de l'analyse per protocole	413	424	305	1 142

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 44,4 ans (ET 13,82); 56,3% d'entre eux étaient des hommes. L'ancienneté moyenne du diabète était de 18,9 ans (ET 12,02); l'indice de masse corporelle moyen était de 26,6 kg/m² (ET 4,35) et le poids moyen à l'inclusion était de 77,4 kg (ET 16,71). L'HbA1c moyenne était de 8,03% (0,65) à la pré-sélection et de 7,34% (0,65) à la randomisation. La majorité des patients utilisait l'insuline glargine comme insuline basale avant l'entrée dans l'étude (57,8%), suivie par l'insuline dégludec (30,9%).

L'insuline prandiale principalement utilisée avant l'étude était l'insuline asparte (48,9%), suivie par l'insuline lispro (38,4%).

A la randomisation, l'insuline basale la plus utilisée était l'insuline dégludec pour 55,9% des patients puis l'insuline glargine (44,1%).

▮ Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c entre la randomisation et la semaine 26 (analyse de non-infériorité sur la population ITT)

La non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale a été démontrée par rapport à HUMALOG (insuline lispro), avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,13% (0,03) à 26 semaines dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 0,05% (0,03) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro), soit une différence moyenne estimée de -0,08% (IC95% [-0,16 ; 0,00]), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4%) (sur la population efficacy estimand). L'analyse en population ITT estimand fournissait des résultats identiques. Ces analyses ont été réalisées dans la population ITT (tableau 3) et ont été confirmés dans une analyse de sensibilité en per protocole.

Sur la population per protocole, la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale a été démontrée par rapport à HUMALOG (insuline lispro), avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,14% (0,031) à 26 semaines dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 0,04% (0,031) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro), soit une différence moyenne estimée de -0,08% (IC95% [-0,16 ; 0,00]), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4%).

Tableau 3: variation de l'Hb1Ac entre la randomisation et la semaine 26 (Population ITT)

Groupe de traitement	HbA1c, Moyenne estimée (erreur standard) ou LSM (erreur standard)			Différence (IC 95%)	Valeur de p
	Valeur à la randomisation	Valeur à la semaine 26	Variation entre randomisation et semaine 26		
Efficacy Estimand^a					
LYUMJEV (insuline lispro)	7,34 (0,03)	7,21 (0,03)	-0,13 (0,03)	-0,08 (-0,16 ; 0,00)	0,060
HUMALOG (insuline lispro)	7,33 (0,03)	7,29 (0,03)	-0,05 (0,03)		
ITT estimand^b					
LYUMJEV (insuline lispro)	7,34 (0,03)	7,16 (0,04)	-0,18 (0,04)	-0,08 (-0,16 ; 0,00)	0,041
HUMALOG (insuline lispro)	7,33 (0,03)	7,25 (0,04)	-0,09 (0,04)		

*a : Modèle à effet mixte pour mesures répétées pour les valeurs post-randomisation : Variable = valeur à la randomisation + pays groupés + type d'insuline basale utilisée lors de la période de titration + plan de dosage de l'insuline prandiale + traitement + temps + traitement*temps (somme des carrés de type III).*

b : Modèle ANCOVA pour les mesures des critères : Variable = valeur à la randomisation + pays groupés + type d'insuline basale utilisée lors de la période de titration + plan de dosage de l'insuline prandiale + traitement (somme des carrés de type III).

▮ Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les analyses suivantes sont présentées selon leur ordre d'analyse dans la séquence hiérarchique.

La non-infériorité de LYUMJEV + 20 (insuline lispro) en administration post-prandiale a été démontrée par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la variation moyenne de l'HbA1c. A la semaine 26, la variation moyenne de l'HbA1c était de 0,08% (0,035) dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lipro) versus -0,05% (0,031) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro), soit une différence moyenne de 0,13% (IC 95% [0,04 ; 0,22]), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4%).

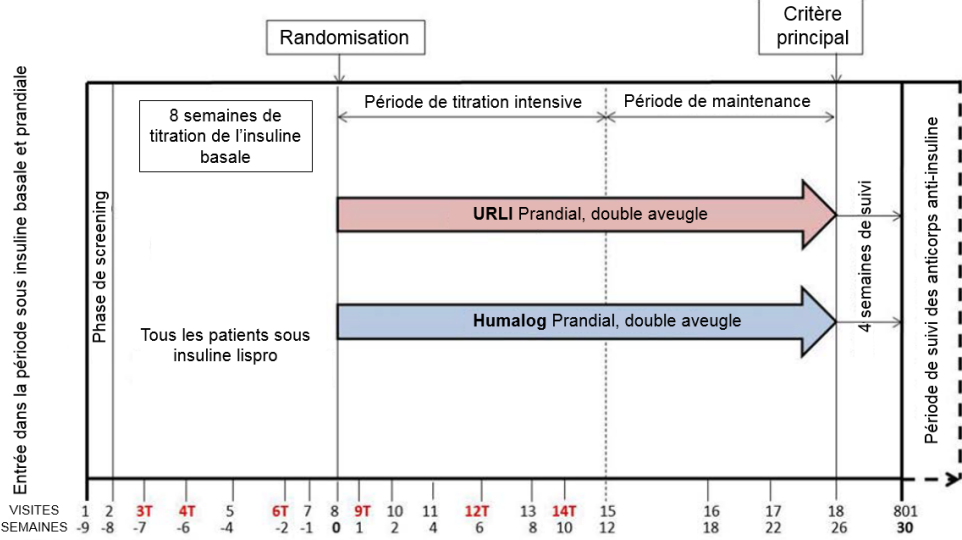
La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale a été démontrée sur les excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure. A la semaine 26, l'excursion de la glycémie post-prandiale moyenne à 1 heure était de 46,4 mg/dl (3,33) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 74,3 mg/dl (3,34) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro), soit une différence moyenne de -27,9 mg/dl en faveur de LYUMJEV (insuline lispro) (IC 95% [-35,3 ; -20,6], p<0,001).

La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale a été démontrée sur les excursions glycémiques post-prandiales à 2 heures. A la semaine 26, l'excursion de la glycémie post-prandiale moyenne à 2 heures était de 72,7 mg/dl (4,50) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 103,9 mg/dl (4,51) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro), soit une différence moyenne de -31,2 mg/dl en faveur de LYUMJEV (insuline lispro) (IC 95% [-41,1 ; -21,2], p<0,001).

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale sur le contrôle glycémique. A la semaine 26, la variation moyenne de l'HbA1c était de -0,13% (0,031) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus -0,05% (0,031) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) (IC 95 % [-0,16 ; 0,00], NS).

7.1.2 Etude de non-infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) chez les patients avec diabète de type 2

Référence	Etude PRONTO-T2D
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03214380
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro), tous 2 en administration prandiale, en association avec l'insuline glargine ou dégludec, en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique, après 26 semaines de traitement, chez des patients diabétiques de type 2.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles versus HUMALOG (insuline lispro).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 14 juillet 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 14 août 2018 Etude conduite dans 131 centres dans 16 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé d'au moins 18 ans avec un DT2 diagnostiqué depuis au moins un an au moment de la pré-inclusion ; - Traité depuis au moins 3 mois avant la pré-inclusion par insuline basale (glargine U100 ou U300 ou détemir ou dégludec U100 ou U200) avec au moins une injection d'une insuline prandiale en bolus (insuline lispro U100 ou U200, aspartate, glulisine ou insuline humaine) ou par analogue mixte ou insuline humaine avec une combinaison d'insuline basale et de bolus injectée au moins 2 fois par jour ; - Ayant pu être traité avec au maximum 3 antidiabétiques oraux à doses stables pendant au moins 90 jours ; - Taux d'HbA1c ≥ 7,0% et ≤ 10,0% au moment de la pré-inclusion ; - IMC ≤ 45,0 kg/m² au moment de la pré-inclusion.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie non ressentie jugée comme telle par l'investigateur ; - Au moins un épisode d'hypoglycémie sévère ou d'acidocétose diabétique ou antécédent d'état d'hyperglycémie hyperosmolaire dans les 6 derniers mois précédant la pré-inclusion ;

<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insulino-résistance importante (dose quotidienne totale en insuline > 2,0 U/kg). - Pendant la phase de titration de l'insuline basale : effet indésirable grave ou non ou valeur biologique significativement anormale selon l'investigateur ; - Besoin d'un autre schéma thérapeutique ou d'un autre traitement ayant démontré son efficacité pour la prise en charge du DT2 ; - Administration d'un médicament concomitant autre que ceux autorisés - Absence de prise de traitement à l'étude pendant plus de 14 jours consécutifs.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude incluait une période préalable de 8 semaines de titration de l'insuline basale puis une période de traitement de 26 semaines (dont une période de 12 semaines de titration intensive de l'insuline prandiale) à l'issue de laquelle le critère principal d'efficacité était évalué. A l'entrée dans la période de titration de l'insuline basale, les patients étaient traités par HUMALOG (insuline lispro) indépendamment de leur traitement précédent. A la fin de cette période, les patients étaient randomisés pour recevoir soit LYUMJEV (insuline lispro), soit HUMALOG (insuline lispro) en respectant la stratification et le ratio de randomisation. Une période de suivi de la tolérance de 4 semaines était prévue.</p>  <p>Le diagramme illustre le calendrier de l'étude. L'axe horizontal représente le temps en semaines, avec des visites numérotées de 1 à 30. La phase de screening (visites 1 à 8) implique une titration de l'insuline basale. À la semaine 8, la randomisation a lieu. Les patients sont alors répartis en deux groupes : URLI Prandial (double aveugle) et Humalog Prandial (double aveugle). La période de titration intensive dure jusqu'à la semaine 15, suivie d'une période de maintenance jusqu'à la semaine 26. Le critère principal est évalué à la semaine 26. Une période de suivi de 4 semaines (visites 27 à 30) est prévue, durant laquelle des anticorps anti-insuline sont surveillés.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe LYUMJEV : insuline lispro 100 U/ml en 3 injections quotidiennes, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas</p> <p>Groupe HUMALOG : insuline lispro 100 U/ml en 3 injections quotidiennes, dose individualisée, sous-cutanée, 0 à 2 minutes avant le début du repas.</p> <p>La durée de traitement prévue pour l'évaluation du critère principal d'efficacité était de 26 semaines après la randomisation.</p> <p>Traitements concomitants : la metformine ainsi que les inhibiteurs de la SGLT-2 étaient autorisés.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation du niveau d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation (analyse de non-infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) avec un seuil de non-infériorité de 0,4 %).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparaisons LYUMJEV (insuline lispro) à HUMALOG (insuline lispro), en administration prandiale, à la semaine 26 (supériorité) : <ul style="list-style-type: none"> o Excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure après un repas test, définies par la glycémie sérique 1 heure après le début du repas minorée par la glycémie sérique à jeun (hypothèse 2), o Excursions glycémiques post-prandiales à 2 heures après un repas test, définies par la glycémie sérique 2 heures après le début du repas minorée par la glycémie sérique à jeun (hypothèse 3), o Contrôle glycémique (hypothèse 4) : variation du niveau d'HbA1c après 26 semaines de traitement par rapport à la randomisation, <p>Il était prévu 8 critères de jugement secondaires non-hiérarchisés (non détaillés dans le présent avis), dont des critères de qualité de vie, évaluée sur les échelles : Insulin</p>

	Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ), EQ-5D-5L Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health (WPAI-GH)
Taille de l'échantillon	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une marge de non-infériorité fixée à 0,4%, - Une absence de différence entre les traitements - Une déviation standard de 1,1%, <p>Un échantillon comprenant 568 patients (284 dans chaque groupe) terminant le suivi de 26 semaines devait permettre de démontrer la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la variation de l'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 26 avec une puissance d'au moins 99% et un risque alpha de 5%.</p> <p>En considérant que 15% des patients allaient sortir de l'étude durant les 26 semaines, environ 670 patients devaient être randomisés.</p> <p>La taille de cet échantillon devait également permettre d'établir la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) au seuil de non-infériorité de 0,3% avec une puissance de 90%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients randomisés (population ITT) : tous les patients s'étant vu assigner un traitement lors de la randomisation lors de la visite 8 ; les patients ont été analysés selon le groupe dans lequel ils ont été assignés ; - Population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement assigné à la randomisation ; les patients ont été analysés selon le groupe dans lequel ils ont été assignés ; - Patients ayant terminé les 26 semaines de l'étude : patients randomisés ayant terminé l'étude (semaine 26) sans arrêt définitif du traitement ; les patients ont été analysés selon le groupe dans lequel ils ont été assignés ; - Population per protocole : patients randomisés ayant terminé l'étude (semaine 26), sans arrêt définitif du traitement ni déviation majeure du protocole ; les patients ont été analysés selon le groupe dans lequel ils ont été assignés ; <p>L'analyse des critères d'efficacité était basée sur la population randomisée. Les critères de tolérance ont été analysés sur la population de tolérance.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés ont fait l'objet de 2 analyses principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une analyse prenant en compte les données disponibles de la randomisation à la semaine 26 et avant l'arrêt définitif du traitement de l'étude (=parti-pris de l'« efficacy estimand ») ; - Une analyse prenant en compte les données disponibles de la randomisation à la semaine 26, y compris les données colligées après l'arrêt du traitement de l'étude (= parti-pris de l'« ITT estimand »). <p>L'analyse principale a été réalisée par un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM), incluant comme effets fixes le traitement, les facteurs de stratification, la visite, l'interaction traitement-visite comme effets fixes et la valeur initiale de l'HbA1c comme effet aléatoire ; l'HbA1c initiale a été traitée comme variable continue. Les erreurs intra-sujet ont été modélisées par une structure de covariance non-structurée. Les tests statistiques étaient basés sur les moyennes des moindres carrés et les tests de Type III obtenus à partir du modèle.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont testé la robustesse des résultats suite à l'imputation des données manquantes. Le critère de jugement principal a été testé en population per protocole.</p> <p><u>Analyses secondaires hiérarchisées</u></p> <p>Une procédure graphique de comparaisons multiples (<i>Bretz et al, 2011</i>) a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque alpha bilatéral de 0,05 pour l'analyse des critères secondaires hiérarchisés.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> : un seul amendement au protocole le 19 mai 2017 (préalablement à l'inclusion du premier patient), portait sur la réduction de la période de suivi d'immunogénicité, passant de 1 an à 6 mois.</p>

Résultats :

Effectifs

Un total de 963 patients a été sélectionné dont 673 patients ont été randomisés : 336 dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro), 337 dans le groupe HUMALOG (insuline lispro). Un total de 639 patients a terminé cette étude.

Tableau 4 : Répartition des patients à l'inclusion

	LYUMJEV	HUMALOG	Total
Patients randomisés (population ITT)	336	337	673
Patients de l'analyse de tolérance	336	337	673
Patients ayant terminé les 26 semaines de l'étude	320	319	639
Patients de l'analyse per protocole	314	314	628

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients randomisés était de 60,5 ans (ET 9,31); 53,3% d'entre eux étaient des hommes. L'ancienneté moyenne du diabète était de 16,5 ans (ET 7,82). L'indice de masse corporelle moyen entre les deux groupes de traitement était de 32,28 kg/m² (ET 5,73) (la majorité des patients, soit 61,8%, avaient un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) et le poids moyen à l'inclusion était de 89,92 kg (ET 20,24).

La majorité des patients utilisaient l'insuline glargine comme insuline basale avant l'entrée dans l'étude (65,7%), suivie par l'insuline dégludec (11,1%).

L'insuline prandiale utilisée avant l'étude était l'insuline asparte (41%), suivie par l'insuline lispro (36,3%). Les trois quarts des patients (75%) avaient plus de 3 injections d'insuline prandiale par jour. A la randomisation, l'insuline basale la plus utilisée était l'insuline glargine à 76,8% (insuline dégludec : 23,2%). La majorité des patients était traités par metformine (70,6%) et 17,7% par inhibiteur de SGLT-2.

Lors de la visite de pré-inclusion (9 semaines avant la randomisation), l'HbA1c moyenne était de 8,3% (0,77) et la majorité des patients avait une HbA1c ≤ 8,0% (85,7%). A la randomisation, l'HbA1c moyenne était de 7,3% (0,70).

Critère de jugement principal : variation de l'HbA1c entre la randomisation et la semaine 26 (analyse de non infériorité dans la population ITT)

La non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale par rapport à HUMALOG (insuline lispro) a été démontrée, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,38% (0,04) pour LYUMJEV (insuline lispro) et de 0,43% (0,04) pour HUMALOG (insuline lispro) ; soit une différence moyenne de 0,06 % (IC95% [-0,05 ; 0,16]), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 0,4% (en population « efficacy estimand »).

L'analyse en population « ITT estimand » a confirmé ce résultat.

Ces analyses ont été réalisées dans la population ITT (tableau 5) et ont été confirmés dans une analyse de sensibilité en per protocole. Sur la population per protocole, la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale par rapport à HUMALOG (insuline lispro) a été démontrée, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,40% (0,042) pour LYUMJEV (insuline lispro) et de 0,44% (0,041) pour HUMALOG (insuline lispro) ; soit une différence moyenne de 0,04 % (IC95% [-0,06 ; 0,15]), avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 0,4%.

Tableau 5 : Variation de l'Hb1Ac entre la randomisation et la semaine 26

Groupe de traitement	HbA1c, Moyenne estimée (erreur standard) ou LSM (erreur standard)			Différence (IC 95%)	Valeur de p
	Valeur à la randomisation	Valeur à la semaine 26	Variation entre la randomisation et la semaine 26		
Efficacy Estimand, Hb1Ac (%)					
LYUMJEV (insuline lispro)	7,28 (0,04)	6,92 (0,04)	-0,38 (0,04)	0,06	0,303 ^b
HUMALOG (insuline lispro)	7,31 (0,04)	6,86 (0,04)	-0,43 (0,04)	(-0,05 ; 0,16)	
ITT estimand, Hb1Ac (%)					
LYUMJEV (insuline lispro)	7,28 (0,04)	6,86 (0,05)	-0,43 (0,05)	0,03	0,624 ^c
HUMALOG (insuline lispro)	7,31 (0,04)	6,83 (0,05)	-0,46 (0,05)	(-0,08 ; 0,13)	

a : LYUMJEV – HUMALOG

b : Modèle à effet mixte pour mesures répétées pour les valeurs post-randomisation : Variable = valeur à la visite de randomisation + pays poolés + strate du nombre d'injections d'insuline prandiale à la randomisation + type d'insuline basale utilisée + traitement + temps + traitement*temps (somme des carrés de type III). Structure de la variance-covariance : non-structurée

c : Modèle ANCOVA pour les mesures des critères : Variable = valeur à la visite de randomisation + pays poolés + strate du nombre d'injections d'insuline prandiale à la randomisation + type d'insuline basale utilisée + traitement (somme des carrés de type III).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les analyses sont présentées selon l'ordre hiérarchique pré-défini.

La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la réduction des excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure a été démontrée après 26 semaines de traitement, avec une différence moyenne statistiquement significative de 11,8 mg/dL (IC95% [-18,1; -5,5]), $p < 0,001$ en faveur de LYUMJEV (insuline lispro).

La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la réduction des excursions glycémiques post-prandiales à 2 heures a été démontrée après 26 semaines de traitement, avec une différence moyenne statistiquement significative de 17,4 mg/dL (IC95% [-25,3; -9,5]) ou 0,96 mmol/L (IC 95% [-1,41 ; -0,52], $p < 0,001$) en faveur de LYUMJEV (insuline lispro).

La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la réduction de l'Hb1Ac après 26 semaines de traitement n'a pas été démontrée, avec une différence moyenne de 0,06% de l'HbA1c (IC95% [-0,05 ; 0,16], NS) en faveur d'HUMALOG (insuline lispro).

Ces 3 résultats ont été confirmés sur l'analyse en population ITT estimand.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les études PRONTO-T1D et PRONTO-T2D via des critères exploratoires dans ces études réalisées en double aveugle. Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Ils suggèrent toutefois :

- que l'évolution entre la randomisation et la dernière donnée disponible (celle de la semaine 26 ou antérieure en utilisant la méthode du Last Observation Carry Forward ou LOCF) des réponses au questionnaire « European Quality of Life – 5 dimensions 5 level » n'a pas mis en évidence de différence significative entre les différents groupes de traitement pour l'ensemble des items du questionnaire, dans les 2 études, chez les patients avec diabète de type 1 (PRONTO-T1D) et chez les patients avec diabète de type 2 (PRONTO-T2D).
- Excepté une légère différence quant au matériel d'injection dans l'étude PRONTO-T2D, aucune différence entre les différents groupes de traitement pour l'ensemble des items du questionnaire « insuline treatment satisfaction » dans les 2 études PRONTO-T1D et PRONTO-T2D.

- aucune différence entre les groupes de traitement des études PRONTO-T1D et PRONTO-T2D pour le questionnaire « Work Productivity and Activity Impairment ».

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude de non-infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) chez les patients avec diabète de type 1

L'exposition moyenne au traitement a été comparable dans les différents groupes de traitement avec 349,6 jours dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 346,8 dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

Dans le groupe LYUMJEV +20 (insuline lispro, groupe en ouvert avec administration post-prandiale à 20 minutes), la durée moyenne d'exposition a été de 202,7 jours.

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était comparable entre les deux groupes de traitement en double aveugle à la semaine 52 : 67,8% (soit 396 patients) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro), 58,4% (192 patients) dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro) versus 67,4% (soit 298 patients) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro). L'EI le plus fréquent a été la rhinopharyngite (18,3%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave était comparable dans les groupes de traitement à la semaine 52 avec 12% dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 15,4% dans le groupe HUMALOG (insuline lispro). Le seul EI grave rapporté avec une incidence supérieure à 1% a été l'hypoglycémie (hypoglycémie sévère avec trouble de la conscience ayant nécessité une assistance au resucrage) qui a concerné 33 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) (7,3%) versus 39 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) (8,8%) et 17 patients dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro) (5,2%).

Vingt-sept patients (2,2%) ont présenté au moins un EI de type réaction au site d'injection et tous ont été de sévérité faible (n=42) ou modéré (n=3), aucun de ces événements n'a entraîné l'arrêt de traitement. Un nombre plus important de patients des groupes LYUMJEV (insuline lispro) (15 patients 3,3%) et LYUMJEV+20 (insuline lispro) (8 patients, 2,4%) que de patients du groupe HUMALOG (insuline lispro) (4 patients, 0,9%) ont présenté ce type d'EI.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité systémique et celle des réactions anaphylactiques a été similaire chez les patients présentant des anticorps anti-insuline lispro et chez ceux ne présentant pas d'anticorps détectables et ce, quel que soit le groupe de traitement.

7.3.1.2 Etude de non-infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) chez les patients avec diabète de type 2

L'exposition moyenne au traitement a été comparable dans les différents groupes de traitement avec 178,3 jours dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 181,0 jours dans le groupe HUMALOG (insuline lispro). Environ 86% des patients ont été exposés au traitement pendant au moins 180 jours.

Le pourcentage de patients avec au moins un EI survenu au cours de l'étude était comparable entre les deux groupes de traitement : 61,1% (soit 206 patients) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 57,9% (soit 195 patients) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

Les principaux EI rapportés avec une fréquence supérieure à 5% étaient les rhinopharyngites (11,6%) et les infections des voies respiratoires supérieures (6,7%).

Le seul événement indésirable grave rapporté avec une incidence supérieure à 1% a été l'hypoglycémie (hypoglycémie sévère avec trouble de la conscience ayant nécessité une assistance au resucrage) qui a concerné 4 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) (1,2%) et 6 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) (1,8%).

Concernant les hypoglycémies symptomatiques documentées, de toutes les hypoglycémies documentées ou des hypoglycémies nocturnes, les analyses suggèrent l'absence de différence entre les deux groupes de traitement quel que soit le seuil glycémique.

Pour les hypoglycémies diurnes, bien que numériquement faibles, un taux et une incidence ont été plus élevés dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) que celui du groupe HUMALOG (insuline lispro) pour le seuil de glycémie inférieur ou égal à 70 mg/dL (taux de 19,86 dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à 24,31 dans le groupe HUMALOG ; RR = 1,22)

Neuf patients (2,7%) du groupe LYUMJEV (insuline lispro) ont présenté au moins un EI de type réaction au site d'injection et tous ont été considérés de sévérité faible (n=7) ou modéré (n=3).

Le type de réaction au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur au site d'injection.

Seul un patient a interrompu le traitement de l'étude suite à un œdème au site d'injection.

L'incidence des réactions d'hypersensibilité systémique potentielle a été similaire entre le groupe LYUMJEV (insuline lispro) (6,5%) versus le groupe HUMALOG (insuline lispro) (soit 6,8%).

7.3.1.3 Etude PRONTO-PUMP

Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus HUMALOG (insuline lispro), multicentrique, internationale, en 2 périodes croisées de 6 semaines chacune chez des patients diabétiques de type 1.

L'objectif principal était la comparaison entre LYUMJEV (insuline lispro) et HUMALOG (insuline lispro) du taux d'incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée.

L'étude comprenait une période de sélection des patients d'une semaine, de 2 semaines de titration d'insuline suivie de 2 périodes croisées et d'un suivi de tolérance de 4 semaines. Chaque période croisée consistait en 6 semaines de traitements sans période transitoire entre les deux périodes. L'étude a inclus des patients adultes diabétiques de type 1, avec les critères suivants :

- traités par insuline depuis au moins un an,
- utilisant un système de perfusion sous-cutanée d'insuline externe depuis au moins 6 mois,
- traités avec la même insuline rapide depuis au moins 30 jours,
- ayant une expérience du capteur de glycémie en continu depuis au moins 60 jours sur les 12 derniers mois
- et présentant une HbA1c \leq 8,5%.

Un total de 49 patients a été randomisé.

L'objectif principal était la comparaison du taux (exprimé événements/patient/30 jours) du critère principal, à savoir les incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexpliquée avec une glycémie $>$ 250 mg/dL qui ne diminuait pas durant l'heure qui suivait la correction par un bolus délivré par la pompe, évalués pendant 6 semaines de traitement.

L'analyse portait sur la population de tolérance (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié) et sur les deux périodes d'étude de 6 semaines.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitements avec 2 incidents dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 3 dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Selon la version 1.0 du PGR, aucun risque important identifié ou potentiel ou informations manquantes à suivre n'est mentionné dans le PGR.

Il est à noter que l'EMA a questionné la dénomination « Junior KwikPen » de LYUMJEV (insuline lispro) qui permet l'ajustement de l'administration à 0,5 unités. En effet, la dénomination « Junior » de cette présentation peut être source de confusion, en suggérant une utilisation possible en pédiatrie, alors que LYUMJEV (insuline lispro) n'est indiquée que chez l'adulte. La même dénomination existe pour HUMALOG (insuline lispro) qui possède une indication chez l'enfant. Le laboratoire s'est engagé à suivre les utilisations hors AMM chez l'enfant dans le suivi de pharmacovigilance.

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (très fréquent) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.9 du RCP)

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Lipodystrophie Rash Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection Réactions allergiques*	Œdèmes

*Voir la rubrique 4.8 Description d'effets indésirables sélectionnés du RCP »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LYUMJEV (insuline lispro) repose principalement sur 3 études cliniques dont 2 études de non-infériorité du contrôle de l'HbA1c à 26 semaines par rapport à l'insuline lispro HUMALOG et une étude de tolérance de l'administration de LYUMJEV (insuline lispro) via une pompe.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude PRONTO-T1D de non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) a randomisé 1 122 diabétiques de type 1 : 451 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro), 442 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) et 329 dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro, administrée en post-prandiale à 20 minutes, seul groupe évalué en ouvert).

La non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale a été démontrée par rapport à HUMALOG (insuline lispro) à la semaine 26, avec une différence moyenne de variation d'HbA1c estimée entre les 2 groupes de - 0,08% (IC95% [-0,16 ; 0,00]), et une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (0,4%) (critère de jugement principal) évaluée sur la population ITT. Les résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés ont montré à la semaine 26 :

- La non-infériorité de LYUMJEV + 20 (insuline lispro) en administration post-prandiale par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la variation moyenne de l'HbA1c.
- La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale sur les excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure.
- La supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en administration prandiale sur les excursions glycémiques post-prandiales à 2 heures

L'analyse du 4^{ème} critère hiérarchisé (supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) à 26 semaines sur la variation d'HbA1c) n'a pas montré de différence significative.

L'étude PRONTO-T2D de non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) a randomisé 673 patients diabétiques de type 2 : 336 dans le groupe LYUMJEV, 337 dans le groupe HUMALOG. La non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) en administration prandiale par rapport à HUMALOG (insuline lispro) a été démontrée à la semaine 26, avec une différence moyenne de variation d'HbA1c entre les 2 groupes de 0,06 % (IC95% [-0,05 ; 0,16]), et une borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 0,4% (critère de jugement principal évalué sur la population ITT). Les résultats sur les critères de jugements

secondaires hiérarchisés ont montré à la semaine 26 la supériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) sur la réduction des excursions glycémiques post-prandiales à 1 heure ainsi qu'à 2 heures.

La qualité de vie ayant été évaluée via des critères exploratoires, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

► Tolérance

Dans l'étude chez les patients avec diabète de type 1, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave était comparable dans les groupes de traitement à la semaine 52 avec 12% dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 15,4% dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

Un nombre plus important de patients des groupes LYUMJEV (insuline lispro) (15 patients 3,3%) et LYUMJEV+20 (insuline lispro) (8 patients, 2,4%) que de patients du groupe HUMALOG (insuline lispro) (4 patients, 0,9%) ont présenté au moins un EI de type réaction au site d'injection.

Dans l'étude chez les patients avec diabète de type 2, le pourcentage de patients avec au moins un EI survenu au cours de l'étude était comparable entre les deux groupes de traitement : 61,1% (soit 206 patients) dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 57,9% (soit 195 patients) dans le groupe HUMALOG (insuline lispro).

Neuf patients (2,7%) du groupe LYUMJEV ont présenté au moins un EI de type réaction au site de sévérité faible ou modéré. Le type de réaction au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur au site d'injection. Seul un patient a interrompu le traitement de l'étude suite à un œdème au site d'injection. L'incidence des réactions d'hypersensibilité systémique potentielle a été similaire entre le groupe LYUMJEV (6,5%) versus le groupe HUMALOG (soit 6,8%).

Dans les deux études, le seul EI grave rapporté avec une incidence supérieure à 1% a été l'hypoglycémie (hypoglycémie sévère avec trouble de la conscience ayant nécessité une assistance au resucrage) :

- 33 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) (7,3%) versus 39 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) (8,8%) et 17 patients dans le groupe LYUMJEV + 20 (insuline lispro) (5,2%) dans l'étude PRONTO-T1D.
- 4 patients dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) (1,2%) et 6 patients dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) (1,8%) dans l'étude PRONTO-T2D.

Une étude PRONTO-PUMP, qui a randomisé 49 patients, a comparé LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) en termes de taux d'incidents avec les kits de perfusion conduisant à un changement prématuré du cathéter en raison d'une alarme d'occlusion de la pompe ou en raison d'une hyperglycémie inexplicée. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes de traitements avec 2 incidents dans le groupe LYUMJEV (insuline lispro) versus 3 dans le groupe HUMALOG (insuline lispro) sur les deux périodes d'étude de 6 semaines.

► Discussion

Sur un plan général, la Commission estime que l'existence de stylos avec 2 dosages différents d'une même insuline, comme cela est le cas pour LYUMJEV (insuline lispro) et d'autres insulines commercialisées (HUMALOG (insuline lispro) notamment), est potentiellement source de confusion et d'erreur d'administration, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, cette erreur pouvant avoir des conséquences graves, notamment en cas de surdosage en insuline.

Les données d'efficacité disponibles démontrent la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) en termes de variation de taux d'HbA1C (critère de jugement intermédiaire) après 26 semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 1 d'une part et des patients diabétiques de type 2 d'autre part.

La Commission regrette le recours au critère d'HbA1c en tant que critère principal dans l'évaluation dans le diabète de type 2, dans la mesure où celui-ci n'est pas un critère de substitution. Aucune donnée d'efficacité à long terme, ni de donnée robuste de qualité de vie n'est disponible.

Le profil de tolérance de LYUMJEV (insuline lispro) apparaît similaire à celui de HUMALOG (insuline lispro), excepté pour les réactions au site d'injection, qui sont survenues plus fréquemment avec LYUMJEV (insuline lispro) dans les études fournies.

L'ajout des 2 excipients dans la composition de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à celle d'HUMALOG (insuline lispro) n'a pas conduit à la mise en évidence d'un avantage clinique en termes d'efficacité (démonstration d'une non-infériorité) ou de tolérance (moins de lipodystrophies notamment).

La Commission s'interroge sur la présence du tréprostnil en tant qu'excipient de LYUMJEV (insuline lispro), qui n'a pas abouti à la démonstration d'un bénéfice supplémentaire de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro), et sur son éventuel impact en cas de grossesse.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LYUMJEV (insuline lispro) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact de LYUMJEV (insuline lispro) sur l'organisation des soins.

En conséquence, LYUMJEV (insuline lispro) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication pédiatrique		
ISTB (PRONTO-Peds)	Etude de phase III, prospective, randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique, évaluant l'efficacité de LYUMJEV (insuline lispro) versus comparateur actif chez les enfants et adolescents (à partir de 1 an) ayant un diabète de type 1.	Autorisation de mise sur le marché prévue en 2022
Efficacité d'utilisation dans la pompe		
ITRO (PRONTO-Pump-2)	Etude de phase III, prospective, randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique, évaluant l'efficacité de LYUMJEV (insuline lispro) versus HUMALOG (insuline lispro) chez des patients diabétiques de type 1 âgés de plus de 18 ans porteur d'une pompe à insuline.	Résultats attendus pour septembre 2020

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

L'analogue de l'insuline d'action rapide peut être utilisé dans un schéma basal-bolus, en association avec une insuline de longue durée d'action.

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

Dans le cas général, la stratégie d'introduction des antidiabétiques recommandés est la suivante⁵ :

- 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 associé à un sulfamide hypoglycémiant et à un inhibiteur des alpha-glucosidases ou à un inhibiteur de la DPP-4 si l'écart à l'objectif est inférieur à 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 (posologie à adapter). 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 d'au moins 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 d'au moins 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 débiter⁵:

- 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 supérieur à 10 %, un schéma insulinique intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.

Place de LYUMJEV (insuline lispro) dans la stratégie thérapeutique

LYUMJEV (insuline lispro) fait partie des traitements recommandés, chez les patients diabétiques insulino-requérants, nécessitant l'administration d'insuline rapide pour contrôler les glycémies post-prandiales selon un schéma multi-injections (en association à l'insuline basale) ou en pompe à insuline :

- dans le diabète de type 1, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de 1^{ère} intention.
- dans le diabète de type 2, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de dernière intention dans le cadre de l'intensification d'une insulinothérapie.

Le RCP de LYUMJEV (insuline lispro) ne contre-indique pas son administration chez la femme enceinte et les études n'ont pas montré de passage dans la circulation systémique du tréprostinil, intégré comme excipient dans la composition de LYUMJEV (insuline lispro) ; toutefois le principe de précaution chez la femme en âge de procréer devrait prévaloir, dans la mesure où d'autres insulines disponibles ne comportent pas cet excipient et bénéficient d'un recul d'utilisation important.

La dénomination « Junior KwikPen » de LYUMJEV (insuline lispro), qui permet l'ajustement de l'administration à 0,5 unités, peut être source de confusion, en suggérant une utilisation possible en pédiatrie, alors que LYUMJEV (insuline lispro) n'est indiquée que chez l'adulte, contrairement à HUMALOG (insuline lispro), pour lequel la même dénomination existe, qui possède une indication chez l'enfant.

L'existence de stylos avec 2 dosages différents d'une même insuline, comme cela est le cas pour LYUMJEV (insuline lispro) et d'autres insulines commercialisées (HUMALOG (insuline lispro) notamment), est potentiellement source de confusion et d'erreur d'administration, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, cette erreur pouvant avoir des conséquences graves, notamment en cas de surdosage en insuline.

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/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les diabètes de type 1 et de type 2 sont des maladies chroniques aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires et rénales.
- ▶ LYUMJEV (insuline lispro) entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'hyperglycémie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de LYUMJEV (insuline lispro) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ LYUMJEV (insuline lispro) fait partie des traitements recommandés, chez les patients diabétiques insulino-requérants, nécessitant l'administration d'insuline rapide pour contrôler les glycémies post-prandiales selon un schéma multi-injections (en association à l'insuline basale) ou en pompe à insuline :
 - dans le diabète de type 1, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de 1^{ère} intention.
 - dans le diabète de type 2, LYUMJEV (insuline lispro) est un traitement de dernière intention dans le cadre de l'intensification d'une insulinothérapie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical couvert,
- de l'absence de données permettant d'étayer un impact supplémentaire de LYUMJEV (insuline lispro) sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré de LYUMJEV (insuline lispro) sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire de LYUMJEV (insuline lispro) au besoin déjà couvert au regard des résultats de 2 études de non infériorité versus HUMALOG (insuline lispro) chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 sur le critère intermédiaire d'HbA1c,

LYUMJEV (insuline lispro) 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 LYUMJEV (insuline lispro) 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 et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de LYUMJEV (insuline lispro) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) en termes de variation de l'HbA1c à 26 semaines, critère intermédiaire, dans deux études réalisées respectivement chez des patients diabétiques de type 1 et 2, sans démonstration de supériorité sur ce critère,
- de l'absence d'avantage démontré de LYUMJEV (insuline lispro) en termes d'efficacité, de tolérance (diminution des lipodystrophies notamment), de qualité de vie par rapport à HUMALOG (insuline lispro), malgré l'ajout de 2 excipients, le tréprostiniol et le citrate,
- de l'absence de donnée de morbi-mortalité,

la Commission de la Transparence considère que LYUMJEV (insuline lispro) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HUMALOG (insuline lispro) dans le traitement du diabète chez les adultes,

09.3 Population cible

La population cible de LYUMJEV (insuline lispro) correspond aux patients diabétiques adultes, de type 1 et de de type 2.

La prévalence du diabète traité en France a été actualisée à 5,0% en 2016, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pour un diabète¹⁰. Le diabète de type 1 représente 5,6% des patients diabétiques, soit environ 185 000 patients⁵.

Il est à souligner que tous les patients atteints de diabète de type 2 ne recevront pas d'insulinothérapie. En effet, selon la stratégie thérapeutique définie, l'insulinothérapie est recommandée pour les patients non contrôlés par un traitement par insuline basale et metformine et nécessitant une intensification de leur traitement par une insuline prandiale.

Aussi cette population est approchée par les données de population rejointe ci-après.

Les données de l'étude ENTRED 2007-2010 ont montré qu'environ 17% des patients traités pour un diabète de type 2 recevaient de l'insuline. Par ailleurs, l'étude ECODIA 2 a de plus estimé que 61% des patients sous insulinothérapie étaient traités par une association insuline + ADO et que 40% de ces patients n'étaient pas suffisamment contrôlés. Malgré les limites de ces études, la population cible des patients atteints de diabète de type 2 estimée à environ 127 000 patients.

Estimation

La population cible de LYUMJEV (insuline lispro) peut être estimée à environ 312 000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Toutefois, la dénomination « Junior KwikPen » de LYUMJEV (insuline lispro), qui permet l'ajustement de l'administration à 0,5 unités, peut être source de confusion, en suggérant une utilisation possible en pédiatrie, alors que LYUMJEV (insuline lispro) n'est indiquée que chez l'adulte, contrairement à HUMALOG (insuline lispro), pour lequel la même dénomination existe, qui possède une indication chez l'enfant.

Par ailleurs, l'existence de stylos avec 2 dosages différents d'une même insuline, comme cela est le cas pour LYUMJEV (insuline lispro) et d'autres insulines commercialisées (HUMALOG (insuline lispro) notamment), est potentiellement source de confusion et d'erreur d'administration, à la fois pour les patients et les professionnels de santé, cette erreur pouvant avoir des conséquences graves, notamment en cas de surdosage en insuline.

¹⁰ INVS. Prévalence-et-incidence-du-diabete, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 ; 3 juin 2020 Date d'adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>LYUMJEV 100 unités/mL Junior KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli B/5 (CIP : 34009 302 040 0 9)</u> <u>LYUMJEV 100 unités/mL, solution injectable en cartouche B/1 (CIP : 34009 302 039 6 5)</u> <u>LYUMJEV 100 unités/mL, solution injectable en flacon B/5 (CIP : 34009 302 039 4 1)</u> <u>LYUMJEV 200 unités/mL KwikPen, solution injectable en stylo pré-rempli B/5 (CIP : 34009 302 040 2 3)</u>
Demandeur	LILLY FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 mars 2020 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A10AB04 Insulines et analogues d'action rapide