

Intérêt d'un biosimilaire de l'insuline glargine en diabétologie, 5 ans après la mise sur le marché en France du 1er biosimilaire, Abasaglar®, l'insuline glargine Lilly

Marion Perroy-Le Bleis

▶ **To cite this version:**

Marion Perroy-Le Bleis. Intérêt d'un biosimilaire de l'insuline glargine en diabétologie, 5 ans après la mise sur le marché en France du 1er biosimilaire, Abasaglar®, l'insuline glargine Lilly. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03282528

HAL Id: dumas-03282528

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03282528

Submitted on 9 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n°65

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Marion PERROY-LE BLEIS

Née le 04 mai 1987 à Melun

Le 30 juin 2021

INTERET D'UN BIOSIMILAIRE DE L'INSULINE GLARGINE EN DIABETOLOGIE, 5 ANS APRES LA MISE SUR LE MARCHE EN FRANCE DU 1er BIOSIMILAIRE, ABASAGLAR®, L'INSULINE GLARGINE LILLY

Sous la direction de Madame le Professeur Marine Aulois-Griot

Membres du jury :

Madame le Professeur Marine Aulois-Griot	Pharmacien PU	Président
Madame le Docteur Imane Benabbad	Médecin	Membre du jury
Madame le Docteur Florence Travert	Médecin MCU-PH	Membre du jury
Madame le Docteur Sarah Zimner-Rapuch	Pharmacien	Membre du jury

REMERCIEMENTS

Au Professeur Marine Aulois-Griot

Je vous remercie sincèrement de votre fidélité et de votre patience pendant toutes ces années avant de voir l'aboutissement de cette thèse. Merci pour votre aide et vos conseils précieux au cours de la réalisation de ce travail.

Au Docteur Imane Benabbad,

Un immense merci de m'avoir poussée, motivée et soutenue depuis le commencement de la rédaction de cette thèse, et même avant ! Merci pour ta confiance, ton coaching et ton amitié qui m'ont fait grandir, que ce soit sur le plan professionnel et personnel. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Docteur Florence Travert,

Vous avez été une des premières expertes sur Abasaglar® et nous avons régulièrement travaillé ensemble. Vous m'avez ainsi permis d'approfondir mes connaissances et mon attachement pour ce médicament, qui m'ont menée jusqu'à ce travail. Nos échanges m'ont beaucoup apporté, et conforté dans mes choix professionnels. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse.

Au Docteur Sarah Zimner-Rapuch,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble chez Lilly, qu'ils soient sérieux ou plus légers, c'est un plaisir de travailler à côté de toi. Merci pour ton écoute, ta disponibilité, et ta gentillesse, vive le vert et le bleu ! Merci d'avoir accepté participer à mon jury.

A toute mon équipe Lilly Médical Diabète qui m'est chère, et en particulier aux Docteurs Myriam Rosilio et Anne Dib, pour leur management si humain, leur confiance, leur soutien, leurs conseils, et leur expertise qui m'ont tellement apporté.

A ma famille,

Et en particulier à mes parents, sans qui je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui. Merci d'avoir patienté pendant ces années pour voir enfin la conclusion de mon cursus. Merci d'avoir veillé sur mes enfants pendant tout ce temps que j'avais besoin de consacrer à ce travail.

Un merci particulier à mes frères, designers volontaires et talentueux pour les besoins de la thèse de leur sœur !

A ma sœur,

avec qui je partage tant.

A mon mari,

Tu m'accompagnes et me soutiens depuis tant de belles années. Merci de t'être rendu disponible dans les moments clés, en père exceptionnel ! Nous avons parcouru un beau chemin de bonheur et de vie, en route maintenant pour notre aventure germanique !

A mes 3 enfants chéris,

parce qu'il n'est pas courant de dédicacer sa thèse à ses enfants, comme quoi rien n'est impossible !

A mes amis,

et à tous ceux qui m'ont encouragée à aller au bout de ce travail, même quand je n'y croyais plus moi-même, merci, je suis fière d'avoir réussi malgré les difficultés !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2
LISTE DES FIGURES 5
LISTE DES ANNEXES 7
ABBREVIATIONS 8
INTRODUCTION 10
1 LE DIABETE ET LES INSULINES : GENERALITES 11
1.1 Le diabète 11
1.1.1 Histoire du diabète 11
1.1.2 Généralités 11
1.1.3 Physiopathologie 14
1.1.4 Le diabète insulino-traité 19
1.1.5 Epidémiologie 21
1.2 L'insuline et les insulines 23
1.2.1 Histoire de la découverte de l'insuline 23
1.2.2 L'insuline endogène 24
1.2.3 Les insulines exogènes 26
2 L'INSULINE GLARGINE LILLY, 1er BIOSIMILAIRE EN DIABETOLOGIE 38
2.1 Les biosimilaires – Généralités 38
2.1.1 Définition 38
2.1.2 Processus de fabrication 39
2.1.3 Cadre juridique de l'Autorisation de mise sur le marché des biosimilaires 41
2.2 Abasaglar®, l'insuline glargine Lilly passée au crible 47
2.2.1 Histoire de Lilly dans le diabète 47
2.2.2 Plan de développement d'Abasaglar® 48
2.2.3 Autres données avec Abasaglar® 68
2.2.4 Eléments post-commercialisation 71
3 INTERET ET ENJEUX DES BIOSIMILAIRES EN FRANCE ET EN EUROPE : LE CAS DE L'INSULINE GLARGINE 74
3.1 Paysage des biosimilaires 74
3.2 Enjeux économiques des biosimilaires en France 75
3.2.1 Marché des biosimilaires 75
3.2.2 Admission au remboursement et prix 77
3.2.3 Interchangeabilité et substitution 79
3.2.4 Mesures incitatives 82

3.3 Perspectives 85
3.3.1 Dans le coût du diabète 85
3.3.2 Les autres biosimilaires de l'insuline 88
CONCLUSION 93
BIBLIOGRAPHIE 94
ANNEXES 104
SERMENT DE GALIEN 110
RESUME 111

LISTE DES FIGURES

***Figure 1** : Critères de diagnostic du diabète 12*
***Figure 2** : Valeurs seuils du diagnostic du diabète 13*
***Figure 3**: Régulation physiologique de la glycémie à jeun et après un repas 15*
***Figure 4**: Physiopathologie du diabète de type 1 ..... 16*
***Figure** 5: Evolution du diabète de type 2 ..... 17*
***Figure 6**: Différents niveaux d'alerte d'hypoglycémie définis par l'International Hypoglycaemia Study Group 20*
***Figure 7**: Nombre de personnes vivant avec un diabète dans le monde en 2019, et projections en 2030 et 2045, ... 21*
***Figure 8**: Répartition par âge et par sexe du diabète pharmacologiquement traité en France en 2015 ..... 22*
***Figure 9:** Photos : Banting et Best et leur chienne Marjorie ; A droite : Leonard Thompson, 1er patient diabétique à recevoir de l'insuline, avant et après les injections d'insuline 23*
***Figure 10**: Chronologie de l'histoire de l'insuline 24*
***Figure 11**: Structures de l'insuline : Structure primaire de l'insuline et Structure moléculaire d'un hexamère d'insuline 25*
***Figure 12:** Libération physiologique de l'insuline au cours de la journée 26*
***Figure 13**: Les dessous d'une injection sous-cutanée d'insuline 27*
***Figure 14**: Spécialités disponibles en France contenant de l'insuline NPH 29*
***Figure 15**: Spécialités disponibles en France contenant de l'insuline humaine 29*
***Figure 16**: Spécialités disponibles en France contenant un mélange fixe d'insulines humaines 30*
***Figure 17**: Spécialités disponibles en France contenant un analogue lent de l'insuline 32*
***Figure 18:** Spécialités disponibles en France contenant un analogue rapide de l'insuline 34*
***Figure 19**: Les différentes modifications de l'insuline humaine pour obtenir les analogues 35*
***Figure 20:** Spécialités disponibles en France, contenant un mélange fixe d'analogues 36*
***Figure 21**: Récapitulatif des différentes insulines 37*
***Figure 22**: Principales différences entre médicaments génériques et biosimilaires, ... 39*
***Figure 23**: Procédé de fabrication d'un médicament biologique 40*
***Figure 24:** Exigences règlementaires de l'EMA pour le développement d'un biosimilaire de l'insuline, ... 46*
***Figure 25**: Histoire de Lilly dans le diabète 48*
***Figure 26**: Guidelines de référence pour le plan de développement d'Abasaglar® 49*
***Figure 27**: Plan de développement d'Abasaglar® 50*
***Figure 28**: Structure primaire de LY2963016, insuline glargine Lilly, identique à l'insuline glargine de référence Lantus® 51*
***Figure 29**: Schéma des études de Phase I (ABEA, ABEO, ABEN, ABEM) 53*
***Figure 30** : Résumé des études cliniques de Phase I 55*
***Figure 31** : Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique d'Abasaglar® vs Lantus®-UE (Etude ABEA) 57*
***Figure 32**: Analyse statistique des moyennes des paramètres PK/PD chez tous les sujets des études pivots (ratio des moyennes et IC90% du ratio des moyennes obtenues par la méthode des moindres carrés) 57*
***Figure 33**: Schéma de l'étude ELEMENT-1 ..... 58*
***Figure 34**: Synthèse des résultats de l'étude ELEMENT-1 ..... 62*
***Figure 35**: Schéma de l'étude ELEMENT-2 ..... 63*
***Figure 36**: Synthèse des résultats de l'étude ELEMENT-2 ..... 67*
***Figure 37**: Résultats principaux de l'analyse du sous-groupe « Patients préalablement traités par insuline glargine avant entrée dans les études ELEMENT-1 et ELEMENT-2 ..... 69*
***Figure 38:** Stylo pré-rempli jetable KwikPen®, contenant Abasaglar® 72*
***Figure 40**: Taux de pénétration à l'hôpital et en ville des principaux biosimilaires en France, en 2019 ..... 76*
***Figure 41**: Historique de l'évolution des prix des insulines glargine 100U/mL 78*
***Figure 42**: Evolution des indicateurs de prescription du biosimilaire de l'insuline glargine au sein de la ROSP 84*

Figure 43 *: Evolution des dépenses de l'AM (en milliards d'euros) remboursées par le régime général extrapolées à l'ensemble des régimes de 2016 à 2018 pour le diabète 86*
Figure 44 *: Economies réalisées par Abasaglar® si chaque boîte vendue d'Abasaglar® avait été une boîte Lantus® (calculs réalisés sur la base des données Médic'AM de 2016 à 2021, prescriptions de ville, tous régimes confondus) 87*

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 *: Objectifs glycémiques personnalisés selon les recommandations de la HAS 2013……111*

ANNEXE 2 : *Principaux textes encadrant le développement des biosimilaires en Europe ……..113*

ANNEXE 3 *: Paysage des biosimilaires en Europe, en France et aux Etats-Unis…….……..117*

ABBREVIATIONS

AA : Acide Aminé
Abasaglar®= insuline glargine Lilly = LY2963016 = LY IGlar
ADA : American Diabetes Association
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADO : Antidiabétique Oral
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du service médical rendu
AUC : Area under curve / Aire sous la courbe (ASC)
CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CSP : Code de la santé publique
CT : Commission de la Transparence
DCI : Dénomination commune internationale
DG : Diabète gestationnel
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
ECG : Electrocardiogramme
EI : Effet indésirable
EIG : Effet indésirable grave
EMA : European Medicines Agency/Agence Européenne du médicament
ET: Écart-type
FDA: Food and Drug Administration
GIR: Glucose Infusion Rate
GLP-1: Glucagon-like peptide-1
HAS : Haute autorité de santé
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
IC: Intervalle de confiance
IGF: Insulin-like Growth Factor
IR : Insulin Receptor
JO : Journal officiel
Lantus®=insuline glargine de référence= IGlar
LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale
NPH: Neutral protamine Hagedorn / insuline isophane
PD : Pharmacodynamie
PFHT : Prix fabriquant hors taxe
PGR : Plan de gestion des risques
PHEV : Prescription hospitalière exécutée en ville
PHMEV : Prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville
PK : Pharmacocinétique

PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
SC : Sous-cutanée
SFD : Société Francophone du Diabète
SMR : Service médical rendu
U : Unité
UE : Union Européenne

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie connue depuis l'antiquité qui a été explorée de tout temps et dans le monde entier pour percer ses mystères afin de la soigner de mieux en mieux. La découverte de l'insuline et de son rôle hypoglycémiant en 1921, puis par la suite sa production à l'échelle industrielle, a été un tournant décisif dans la vie des personnes ayant un diabète. Depuis ce temps, l'insuline n'a cessé d'être étudiée pour aboutir à des améliorations continues afin de se rapprocher de la physiologie humaine. En effet, après la production à l'échelle industrielle de l'insuline issue de pancréas d'animaux, la technique du génie génétique a d'abord permis de fabriquer une insuline humaine de synthèse, puis à partir de 1982, des analogues de l'insuline humaine apportant ainsi une cinétique améliorée et une meilleure tolérance. Ainsi, l'insuline glargine, commercialisée par Sanofi sous le nom de Lantus®, a été le premier analogue lent de l'insuline avec une durée d'action de 24h, permettant une injection par jour. Son arrivée sur le marché a été une révolution et a tout de suite séduit médecins et patients, le propulsant à la première place des insulines les plus prescrites et la plus vendue au monde. Pendant 15 ans, Lantus® a connu son âge d'or en tant que « blockbuster ». A la fin de cette période, son brevet est tombé dans le domaine public et d'autres laboratoires ont saisi cette opportunité afin de produire leur propre insuline glargine. Or, l'insuline étant une protéine et non un médicament chimique, il s'agit d'un médicament biologique issu du vivant, on parle donc de biosimilaire et non de générique lorsque qu'une copie est développée par un autre industriel.

C'est le cas d'Abasaglar®, premier biosimilaire de l'insuline glargine, développé par Lilly, et lancé en alliance avec Boehringer-Ingelheim, en 2016. Avec son engagement dans le diabète de près de 100 ans et son expertise en matière de production industrielle biotechnologique et de développement clinique, Lilly apporte avec Abasaglar® une option de traitement supplémentaire à un moindre coût, permettant ainsi des économies tant désirées par un système de santé à bout de souffle.

Les médicaments biosimilaires bénéficient d'une règlementation spécifique édictée par l'EMA qui se base sur un exercice de comparabilité étape par étape avec un médicament biologique de référence. Abasaglar® s'inscrit dans la lignée de nombreux biosimilaires qui ont émergé depuis 2006 et fait figure de pionnier en diabétologie, ouvrant la voie à un certain nombre d'autres biosimilaires des analogues de l'insuline qui perdent petit à petit, eux aussi, leur brevet de protection. Dans ce travail, nous montrerons que le plan de développement d'Abasaglar® était complet en présentant des études non-cliniques et cliniques menées de manière rigoureuse, répondant aux exigences de la réglementation en vigueur au moment de son développement. Même si son intérêt reste principalement économique, il permet également d'élargir le choix de l'insuline basale pour les prescripteurs et les patients, ainsi que de limiter les risques de ruptures de stock. Cinq ans après son lancement sur le marché français, sur lequel aucun autre biosimilaire de l'insuline glargine n'a encore tenté sa chance, Abasaglar® s'est imposé doucement comme une référence parmi les insulines basales.

1 LE DIABETE ET LES INSULINES : GENERALITES

1.1 Le diabète

1.1.1 Histoire du diabète

Les premières traces du diabète dans la littérature remontent à l'Antiquité, puisque des écrits datant de 4000 ans avant JC en Chine décrivent une maladie caractérisée par une soif et des urines abondantes. Vers 1550 avant JC, la première évocation du diabète sucré était découverte sur le papyrus Ebers, écrit par deux éminents médecins égyptiens, Imhotep et Thot. A cette même époque, les pères de la médecine indienne parlaient d'urines sucrées ou d'urines de miel. Au 2ème siècle après JC**,** le grec Arétée de Cappadoce a décrit la maladie comme « *une affection grave, peu fréquente, qui se caractérise par une fonte musculaire importante des membres dans l'urine. Le patient n'arrête pas d'uriner et ce flux est incessant comme un aqueduc qui se vide. La vie est courte, désagréable et douloureuse, la soif est inextinguible. Les patients sont en proie à des nausées, un état d'agitation, une soif dévorante, et en peu de temps ils meurent.»* Il a été le premier à nommer le mot diabète, (nom latin : Diabetes Mellitus), qui tire son origine de la langue grecque, dans laquelle diabêtes signifie « passer au travers ». *En effet, on peut dire que le diabète correspond au sucre en excès dans le sang qui passe au travers des reins, et qui rend les urines sucrées ou l'eau que le patient boit qui passe directement dans les urines* (1,2).

En 1776, Dolson élaborait une technique de mesure de la glycosurie et isolait le sucre dans les urines. Il a également montré que le sucre des personnes ayant un diabète était en excès aussi dans le sang.

En 1855, Claude Bernard découvrait que la glycémie est quasiment constante chez les individus sains peu importe l'apport glucidique. Il mettait en évidence le rôle du foie dans le stockage et le relargage du glucose et avance l'hypothèse que la glycosurie est un symptôme et non la maladie elle-même.

En 1869, le jeune médecin Paul Langerhans, isolait dans le pancréas des cellules regroupées en ilôts qui porteront son nom et en 1889, deux médecins allemands, Oskar Minkowski (1858-1931) et Josef Von Mering (1849-1908), établissaient le lien entre pancréas et diabète en montrant que l'ablation du pancréas chez un chien provoque le diabète sucré (3).

1.1.2 Généralités

1.1.2.1 Définition et classification

Le diabète sucré, ou plus simplement le diabète, est une pathologie chronique qui se développe lorsque le taux de glucose dans le sang, la glycémie, augmente. Cette augmentation se produit lorsque l'organisme ne parvient pas ou plus à produire suffisamment d'insuline ou à l'utiliser de manière efficace. L'insuline est une hormone essentielle produite dans le pancréas. Elle assure le transport du glucose depuis la circulation sanguine vers les cellules de l'organisme, où il est converti en énergie. C'est l'hormone hypoglycémiante, en opposition avec le glucagon, hormone hyperglycémiante. Le manque d'insuline ou l'incapacité des cellules à y répondre se traduit par des niveaux élevés de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui caractérisent le diabète. Si elle demeure

non contrôlée de façon prolongée, l'hyperglycémie peut provoquer des lésions au niveau de divers organes et conduire au développement de complications de santé invalidantes, voire mortelles, telles que des maladies cardiovasculaires, une neuropathie, une néphropathie et des maladies oculaires pouvant déboucher sur une rétinopathie et la cécité. En revanche, une prise en charge et une gestion appropriée du diabète permettront de retarder ou de prévenir ces complications graves (4).

Il est aujourd'hui généralement admis qu'il existe trois grands types de diabète: le diabète de Type 1, le diabète de Type 2, le diabète gestationnel (DG).

Ces différents types de diabète n'ont pas la même physiopathologie :

- Le diabète de type 1, dit autrefois diabète insulino-dépendant, dû à un défaut de sécrétion totale d'insuline (insulinopénie)
- et le diabète de type 2, dit autrefois diabète non insulino-dépendant, lié à une résistance à l'insuline des tissus cibles (foie, muscles, tissus adipeux), qui entraîne une diminution progressive de la sécrétion d'insuline par épuisement du pancréas après une phase d'hyperinsulinisme.
- Le diabète gestationnel, caractérisé par une hyperglycémie uniquement pendant la grossesse,

Enfin, d'autres diabètes atypiques liés à des variations génétiques ou bien secondaires à un traitement sont aussi décrits (cf partie 1.1.3.2).

1.1.2.2 Diagnostic et suivi du diabète

Il y a trois façons de diagnostiquer le diabète biologiquement :

Un **DIABÈTE** doit être diagnostiqué si **UN OU PLUSIEURS** des critères suivants sont satisfaits	Une **INTOLÉRANCE AU GLUCOSE (IG)** doit être diagnostiquée lorsque **LES DEUX** critères suivants sont remplis	Une **ANOMALIE DE LA GLYCEMIE A JEUN (AGJ)** doit être diagnostiquée lorsque **UN OU PLUSIEURS** des critères suivants sont satisfais
Glycémie à jeun ⩾7,0 mmol/L (126 mg/dL)	Glycémie à jeun < 7,0 mmol/L (126 mg/dL)	Glycémie à jeun 6,1-6,9 mmol/L (110 to 125 mg/ dL)
ou	et	ou
Glycémie à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g (test oral de tolérance au glucose (TOTG)) ⩾ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)	Glycémie e à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de 7,8-11,1 mmol/L (140-200 mg/dL)	Glycémie e à deux heures après ingestion de glucose orale de 75 g de <7,8mmol/L (140 mg/dL)
ou		
Glycémie aléatoire > 11,1 mmol/L (200 mg/dL) ou HbA_{1c} ⩾ 48 mmol/mol (équivalant à 6,5 %)		

Figure 1 : Critères de diagnostic du diabète, Atlas du diabète de la FID, 8ème édition

- La mesure la plus fréquente est la glycémie plasmatique à jeun (après 8h de jeûne) qui sera supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises

Ou bien,

- à tout moment de la journée, la glycémie sera supérieure à 2 g/L (11,1mmol/L) et sera accompagnée de signes d'appel tels que la polyurie, la polydipsie, la perte de poids importante, l'asthénie ou encore une haleine fruitée d'odeur de pomme. Ces symptômes sont plus souvent caractéristiques d'un diabète de type 1, le diabète de type 2 pouvant être silencieux.

Ou bien

- par la mesure de la glycémie deux heures après une charge orale de 75g de glucose, appelée Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO) qui sera supérieure 2 g/L (11,1 mmol/L).

En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de diabète doit être confirmé par une deuxième mesure anormale avant d'être retenu (5).

La glycémie à jeun est considérée comme normale entre 0,7 et 1,1 g/L.

On parle d'intolérance au glucose, lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 1,1 et 1,26 g/L, et que la glycémie post-prandiale (ou à 2h d'une HGPO) est comprise entre 1,4 g/L et 1,99 g/L. Elle doit être surveillée. Ce prédiabète ou intolérance au glucose peut disparaître en cas d'amélioration de l'alimentation et du mode de vie mais il représente une augmentation du risque d'évoluer vers un diabète avéré (5).

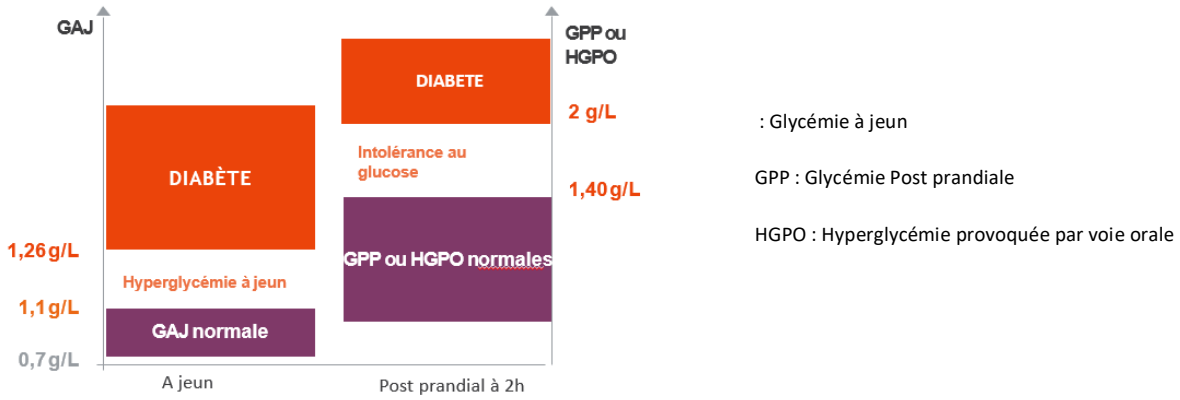


Figure 2 : Valeurs seuils du diagnostic du diabète, d'après Atlas du diabète de la FID, 8ème édition

Ces seuils de définition du diabète correspondent aux seuils de glycémie à jeun ou post-prandiale à partir desquels il existe un risque de survenue de microangiopathie, et plus particulièrement de rétinopathie diabétique.

Une fois le diabète diagnostiqué, la surveillance de l'évolution de la maladie se réalise par la mesure de l'HbA1c, marqueur reconnu pour l'évaluation de l'équilibre glycémique. L'hémoglobine glyquée est le reflet de la glycémie moyenne sur les deux à trois mois précédents. Le taux maximal d'HbA1c chez une personne sans diabète est de 6%. Dans le cadre de la prise en charge du patient avec un diabète, le taux d'hémoglobine glyquée constitue un objectif qui doit être individualisé et co-décidé entre le médecin et le patient, en fonction de l'état de ce dernier(6). Pour la plupart des personnes ayant un diabète, l'objectif d'HbA1c est inférieur ou égal à 7%. Dans le cas de patients jeunes avec une bonne espérance de vie et sans antécédents cardiovasculaires, il sera plutôt inférieur ou égal à 6,5%. Sinon, en fonction des antécédents cardiovasculaires, des comorbidités et de l'état général du patient, l'objectif à atteindre peut être 8 ou 9% (5). (cf Annexe 1)

La réduction de l'hémoglobine glyquée et donc de l'hyperglycémie poursuit un objectif double : d'une part à court terme, permettre l'amélioration des symptômes éventuels (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) ainsi que la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire) et d'autre part, à plus long terme, permettre la prévention des complications chroniques microvasculaires, macrovasculaires et par conséquent la diminution de la morbi-mortalité (7).

1.1.3 Physiopathologie

1.1.3.1 Equilibre glycémique normal

Avant de détailler la physiopathologie des deux grands types de diabète, regardons les mécanismes de régulation de la glycémie, qui permettent de la maintenir entre 0,7 et 1,1 g/L en continu.

Les deux principales hormones qui sont en jeu dans le maintien de l'équilibre glycémique sont l'insuline et le glucagon. L'insuline permet la pénétration du sucre du sang vers les cellules baissant ainsi la glycémie et alimentant les organes cibles en énergie. Le glucagon, lui, permet le relargage de glucose stocké par le foie en cas de baisse de la glycémie.

En effet, après digestion, le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie et le muscle après glycogénogenèse. Glycogénolyse et néoglucogenèse sont les deux mécanismes de production hépatique de glucose et dépendent du glucagon.

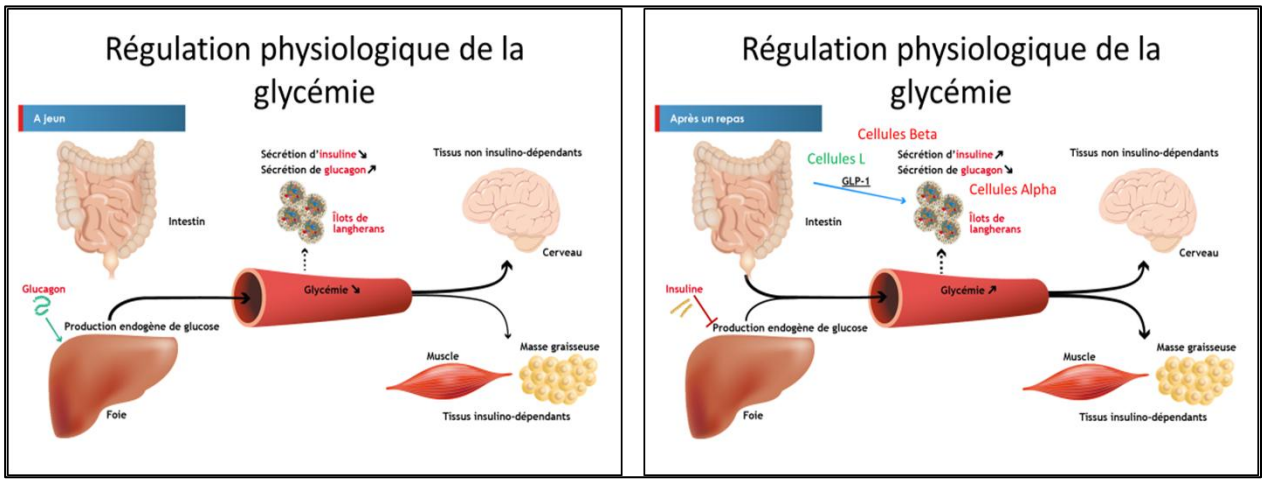


Figure 3: Régulation physiologique de la glycémie à jeun et après un repas, d'après Nolan et al, Lancet 2011 (8)

1.1.3.2 Physiopathologie des diabètes

Les deux grands types de diabète n'ont pas la même cause, et présentent donc deux physiopathologies différentes.

1.1.3.2.1 Diabète de type 1 (4)

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune qui détruit les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette destruction progressive et silencieuse conduit à une carence totale en insuline. Par conséquent, la glycémie augmente de manière trop importante et provoque des symptômes typiques tels que la soif intense (polydipsie), la polyurie, une grande faim (polyphagie) et un amaigrissement important et rapide, appelés syndrome cardinal. Si le diabète est non traité, ces symptômes peuvent mener à des complications aiguës comme l'acido-cétose, ou le coma osmolaire, qui peuvent être fatales. C'est souvent lors d'épisodes de complications aiguës qui arrivent brutalement que le diagnostic du DT1 est posé, mais parfois il n'y a aucun symptôme détectable.

Traditionnellement, le DT1 est considéré comme étant le diabète de l'enfant car il se déclare souvent avant 25 ans. Cependant 50% des cas sont diagnostiqués à l'âge adulte.

Le DT1 représente 5 à 10% des cas de diabète mais le nombre de cas est en augmentation constante. (cf partie épidémiologie).

La cause du déclenchement du processus auto-immun n'est pas encore très bien connue, mais plusieurs hypothèses sont avancées. Il semble que la combinaison d'une susceptibilité génétique et d'un facteur environnemental tel qu'une infection virale ou un excès d'hygiène dans l'enfance joue un rôle décisif dans l'origine du processus auto-immun.

Du fait de la disparition de l'insuline chez les patients DT1, le traitement incontournable et vital est l'injection sous-cutanée d'insuline, plusieurs fois par jour et à vie. Les injections peuvent être effectuées à l'aide de stylos ou encore, les patients peuvent porter une pompe qui diffuse de l'insuline en continu via un cathéter et couvrir ainsi leurs besoins en insuline à chaque moment de la journée. De plus en plus d'outils technologiques sont développés depuis ces dix dernières années qui permettent aux patients de contrôler de façon optimale leur glycémie. Par exemple, des pompes liées à des capteurs de glycémie mesurée en continue facilitent la gestion quotidienne de leur traitement.

L'accès à l'insuline, aux outils de gestion du traitement et à une éducation thérapeutique est évidemment inégal dans le monde mais partout, vivre avec un diabète de type 1 est un défi de la vie quotidienne pour les patients et pour leurs proches, notamment les parents, dans le cas d'un enfant. L'éducation thérapeutique est donc un levier très important pour la réussite de la prise en charge du DT1.

En effet, le patient doit sans cesse trouver l'équilibre entre son niveau d'apport glucidique, la dose appropriée d'insuline à injecter pour couvrir ses apports alimentaires, tout en prenant en compte sa dépense énergétique qui la diminue, pour éviter soit l'hypoglycémie, soit l'hyperglycémie.

La recherche sur le DT1 continue. Des équipes de chercheurs explorent de multiples pistes pour découvrir soit les causes exactes de déclenchement de la maladie, et comment les prévenir, soit comment mieux vivre son diabète au quotidien en développant des outils technologiques de plus en plus performants.

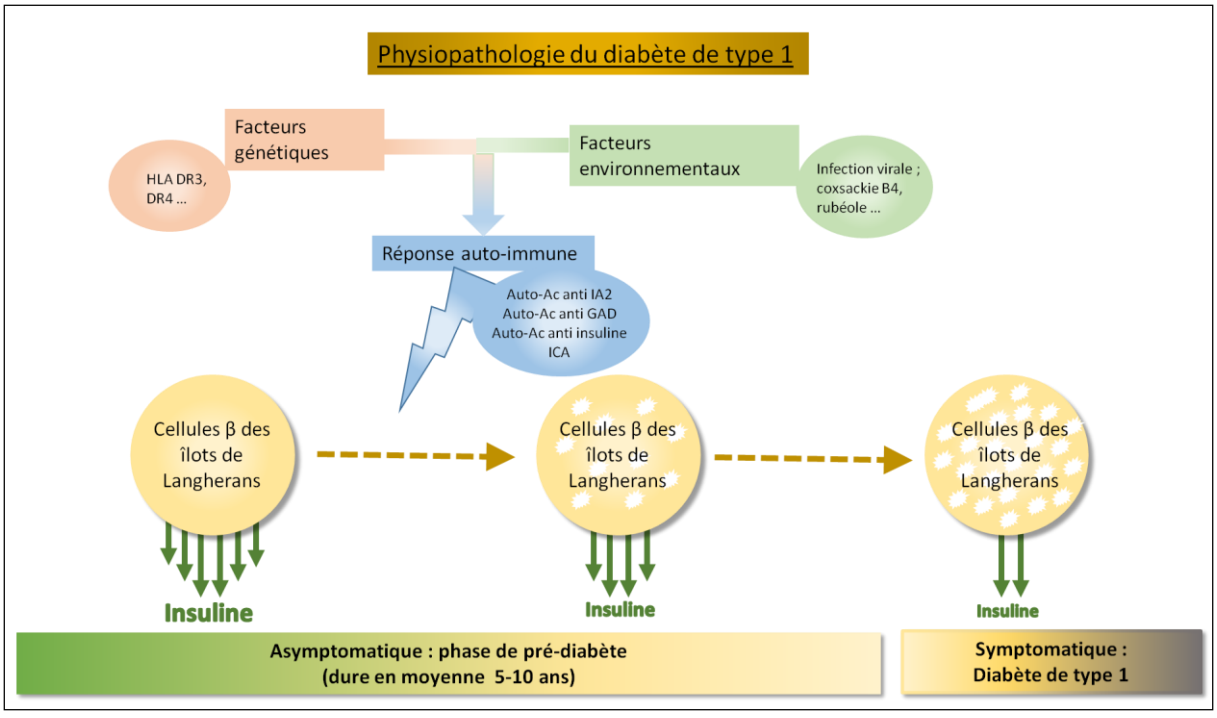


Figure 4: Physiopathologie du diabète de type 1, (d'après Mémobio.com)

1.1.3.2.2 Diabète de type 2 (4,5)

Le diabète de type 2 (DT2) est la forme la plus répandue du diabète sucré de l'adulte (90%).

Il est la résultante de deux anomalies métaboliques séparées ou associées : une moindre sensibilité à l'insuline des tissus (insulinorésistance) et une sécrétion insuffisante d'insuline pour agir sur ces tissus cibles (insulino-déficience). Il s'agit au départ d'une maladie asymptomatique qui se développe progressivement au long de nombreuses années. Cette évolution se divise en trois phases : Le patient est d'abord dans un état de prédiabète, détectable uniquement par un dosage biologique. La deuxième phase est la phase infraclinique asymptomatique. Au cours de cette phase, l'insulinorésistance augmente progressivement entrainant l'élévation de la glycémie au-dessus du seuil du diabète (>1,26 g/L) mais sans complications. Cette étape silencieuse est souvent longue (une dizaine d'années) et débute généralement autour de 40 ans. Ainsi, entre 20 et 30% des personnes ayant un diabète de type 2 pourraient ne pas être diagnostiquées (9). Enfin, la troisième phase correspond à la survenue de complications liées à l'hyperglycémie chronique. Elles peuvent être macro ou microvasculaires. Des complications aiguës peuvent également parfois survenir, proches de celles du DT1, lorsque le patient atteint le stade de l'insulinopénie avant d'être diagnostiqué (10).

Les patients avec un diabète meurent principalement de causes cardiovasculaires.

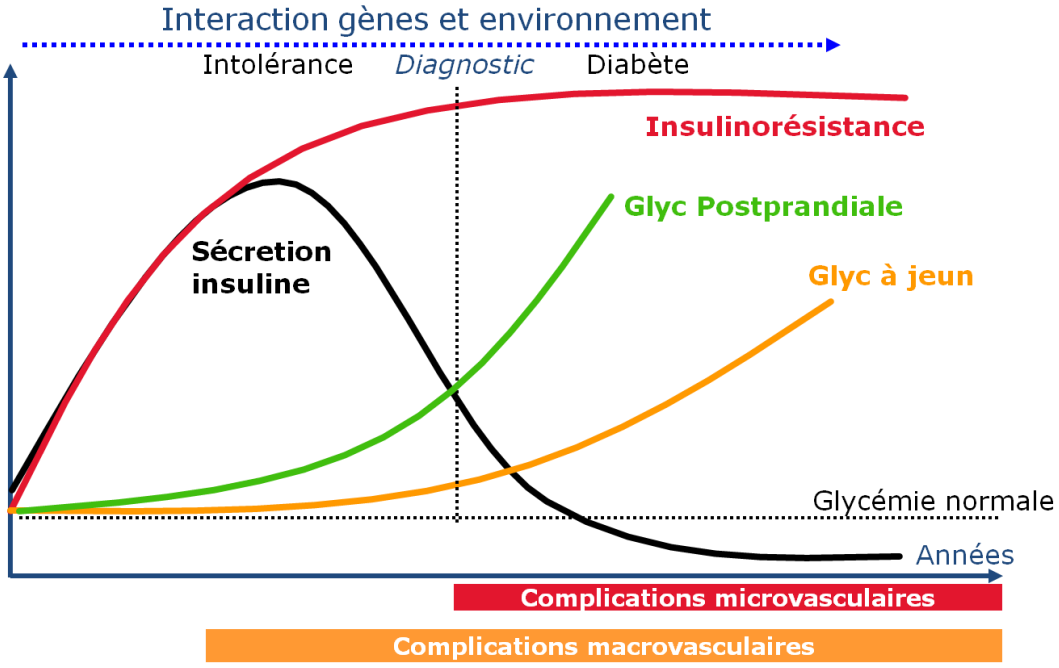


Figure 5: Evolution du diabète de type 2, (D'après Rabasa-Lhoret R et al. *Enc Med Chir* 2003;506–516.)

Même si on ne connaît pas la cause exacte de la survenue du diabète de type 2, il est fortement corrélé à l'excès de poids et à l'obésité, la sédentarité, au vieillissement, à l'origine ethnique et à une part génétique héréditaire non négligeable. Un nombre important de facteurs de risque jouent un rôle majeur dans l'apparition du DT2 : l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme, et la mauvaise alimentation (4).

La prise charge du DT2 a pour objectif principal de limiter la survenue des complications en baissant la glycémie. Elle se base sur un élément essentiel: favoriser un mode de vie et le maintien d'un poids sain. Si les tentatives de modification du mode de vie ne sont pas suffisantes pour contrôler la glycémie, les médicaments oraux sont généralement initiés, la metformine étant le traitement de première intention. Si le traitement par un seul antidiabétique n'est pas suffisant, plusieurs options d'association thérapeutiques sont maintenant disponibles (par exemple sulfonylurées, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), injections d'analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ou encore les gliflozines), jouant sur différents mécanismes pharmacologiques. Lorsque les médicaments oraux et injectables non insuliniques ne sont pas en mesure de contrôler l'hyperglycémie aux niveaux recommandés, des injections d'insuline peuvent être nécessaires.

1.1.3.2.3 Autres diabètes

Le diabète gestationnel est la troisième forme de diabète la plus courante. Il s'agit d'un diabète survenant pendant la grossesse. Il doit être dépisté chez la femme enceinte présentant des facteurs de risques (âge > 35 ans, présence de DT2 chez des apparentés 1er degré, IMC > 25 kg/m²) ou bien systématiquement, selon les pratiques locales. L'examen biologique de référence est une HGPO.

Il expose à un risque accru chez l'enfant (foetus de poids augmenté = macrosomie fœtale, hypoglycémies néonatales…) et chez la mère (césarienne, diabète permanent). Il est transitoire et disparaît après l'accouchement.

Il existe d'autres types de diabètes qui ont différentes origines.

En effet, dans le diabète de type 2, de multiples gènes sont affectés ; or il existe des formes spécifiques dites monogéniques appelées diabète MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young), et diabète mitochondrial ou MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness).

Le diabète monogénique est beaucoup moins fréquent et représente 1,5 à 2 % de tous les cas, bien que ces chiffres puissent être sous-estimés. Il est souvent diagnostiqué à tort comme un diabète de type 1 ou de type 2 (4).

La forme lente du diabète de type 1, est appelée LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). C'est un diabète auto-immun latent. Il évolue lentement et apparaît chez des patients adultes.

Il existe également des diabètes dus à des défauts génétiques : hyperlipidémie congénitale, dystrophie musculaire.

On trouve aussi des diabètes secondaires à des pathologies pancréatiques ou à une endocrinopathie ou encore des diabètes induits par un toxique ou un médicament comme par exemple les corticoïdes, les bêta-bloquants non insulino sélectifs, les diurétiques hypokaliémiants…

1.1.4 Le diabète insulino-traité

L'objectif de la prise en charge du diabète est de maintenir la glycémie dans une limite de valeurs acceptables (0,70 g/l à 1,80 g/L) au moins 70% du temps. Le but est d'obtenir une HbA1c d'un bon « niveau » pour éviter la survenue de complications à long terme. Le patient DT1 ou DT2, traité par insuline, doit donc éviter les hyperglycémies, c'est-à-dire l'exposition prolongée à des concentrations excessives de glucose, (moins de temps possible), qui endommagent les cellules, tout en évitant également les hypoglycémies (moins de 4% du temps) qui privent les cellules du carburant dont elles ont besoin pour fonctionner (10). Pour cela, il doit surveiller plusieurs fois par jour sa glycémie afin d'ajuster son apport en insuline à ses besoins, en fonction de ses apports glucidiques et sa dépense énergétique. Ceci nécessite une éducation et une compréhension de la maladie et de sa gestion. L'autosurveillance représente une part importante de la gestion du diabète et de sa charge mentale associée. Elle peut être effectuée soit ponctuellement dans la journée, grâce à des glycémies capillaires, soit en continu grâce à des systèmes de surveillance continue de la glycémie, appelée CGM. Les outils permettant la mesure continue du glucose sont de plus en plus performants et connectés.

1.1.4.1.1 Hypoglycémie

L'hypoglycémie est définie par la baisse de la glycémie. Chez les personnes vivant avec un diabète les mécanismes de contre-régulation sont réduits ou dysfonctionnants. Si la quantité d'insuline est trop importante par rapport à la quantité de sucre, la glycémie baisse trop et le patient subit une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie sont essentiellement des manifestations de deux réponses physiologiques: les symptômes neurogènes d'une part : tremblements, palpitations, anxiété, transpiration, faim et picotements ; et les symptômes neuro-glycopéniques d'autre part, causés par un manque de glucose au cerveau déficits cognitifs, changements de comportement, troubles psychomoteurs. Lorsque la glycémie est très basse, les convulsions et le coma peuvent survenir (11–13).

Il a été démontré que, chez les personnes ayant un DT1 ou un DT2, la récurrence des épisodes d'hypoglycémie entraîne la baisse du seuil glycémique qui déclenche les réponses de l'organisme afin de rétablir des concentrations normales de glucose. Cela représente un risque pour le patient de ne pas se « resucrer » à temps entraînant l'aggravation de l'hypoglycémie. Le seuil d'apparition des signes et des symptômes d'hypoglycémie est plus faible chez les personnes qui ont souvent des épisodes d'hypoglycémie, tandis qu'il est plus élevé chez les personnes dont le diabète est mal contrôlé.

L'International Hypoglycaemia Study Group a proposé en 2017, une classification des niveaux d'hypoglycémies, reconnue par l'American Diabetes Association (ADA).

Le schéma ci-dessous résume les différents seuils d'hypoglycémies.



Figure 6: Différents niveaux d'alerte d'hypoglycémie définis par l'International Hypoglycaemia Study Group (14,15)

On estime qu'une personne DT2 sous traitement par l'insuline connaît en moyenne un épisode d'hypoglycémie sévère par an. Pour les DT1, selon les études, la fréquence oscille entre 1,1 et 3,2 épisodes sévères par patient et par an. Les événements sont plus fréquents chez ceux qui ont déjà des antécédents d'hypoglycémie et ceux dont la durée du traitement par l'insuline est plus longue (16).

Les épisodes graves sont un fardeau pour l'individu et les soins de santé, en raison de leur coût et des dangers importants qui peuvent résulter d'un épisode. Ils altèrent la qualité de vie des patients (24).

Selon la sévérité de l'épisode, l'hypoglycémie peut être incommodante ou effrayante pour les personnes diabétiques Elle entraîne une diminution de la qualité de vie, au moment de l'épisode avec les symptômes aigus, les troubles cognitifs, une morbidité aiguë ou une mise en jeu du pronostic vital, ou encore entre les épisodes avec le développement d'une crainte des hypoglycémies, des difficultés à travailler ou conduire, une vie sociale et professionnelle altérée... Chez l'enfant, aucun risque cognitif ni problème d'apprentissage ou encre de décès n'a été mis en évidence avec l'hypoglycémie, cependant, une morbidité psycho-sociale peut être une conséquence.

La prévention, la détection, et le traitement de l'hypoglycémie sont des aspects importants de la prise en charge du diabète. Une place importante est faite à l'autosurveillance glycémique et à l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage, notamment dans la préparation à la survenue éventuelle de l'événement.

Le patient doit d'ailleurs toujours avoir à disposition à traitement adéquat pour l'hypoglycémie sévère. Par exemple du sucre et/ou du glucagon (17).

L'hypoglycémie est souvent un facteur limitant dans la recherche de la dose adéquate d'insuline et de maîtrise optimale de la glycémie.

1.1.4.1.2 Hyperglycémie

Une hyperglycémie correspond à une glycémie supérieure à 1,26 g/L. A plus de 1,8 g/L les signes caractéristiques peuvent apparaître comme la soif, la fatigue, les maux de tête, nausées ou douleurs abdominales, envie fréquente d'uriner. Si la glycémie est supérieure à 2,5 g/L, l'apparition de corps cétoniques peut être détectée par une bandelette urinaire. L'excès de ces corps dans le sang entraîne un coma.

Une fois le diabète diagnostiqué et traité, les causes d'une hyperglycémie peuvent être variées : un stress, une infection, un repas riche en glucides, une erreur de traitement, ou bien un dysfonctionnement de la pompe à insuline.

Face à une situation d'hyperglycémie, le patient doit réagir rapidement s'injecter un bolus d'insuline afin de réduire l'hyperglycémie, et contrôler l'action de l'insuline 2h après (18).

1.1.5 Epidémiologie

Le diabète est une pandémie mondiale qui ne cesse de gagner du terrain. La prévalence est de 9,3% dans le monde chez les 20-79 ans. En 2019, on estimait 463 millions de personnes touchées par la maladie diabétique. Les projections estiment à 700 millions le nombre de diabétiques dans le monde en 2045.

L'augmentation du nombre de personnes diabétiques est beaucoup plus rapide dans les pays en voie développement, à cause des changements des habitudes de vie, alimentaires, ou encore de l'augmentation de la sédentarité (4).

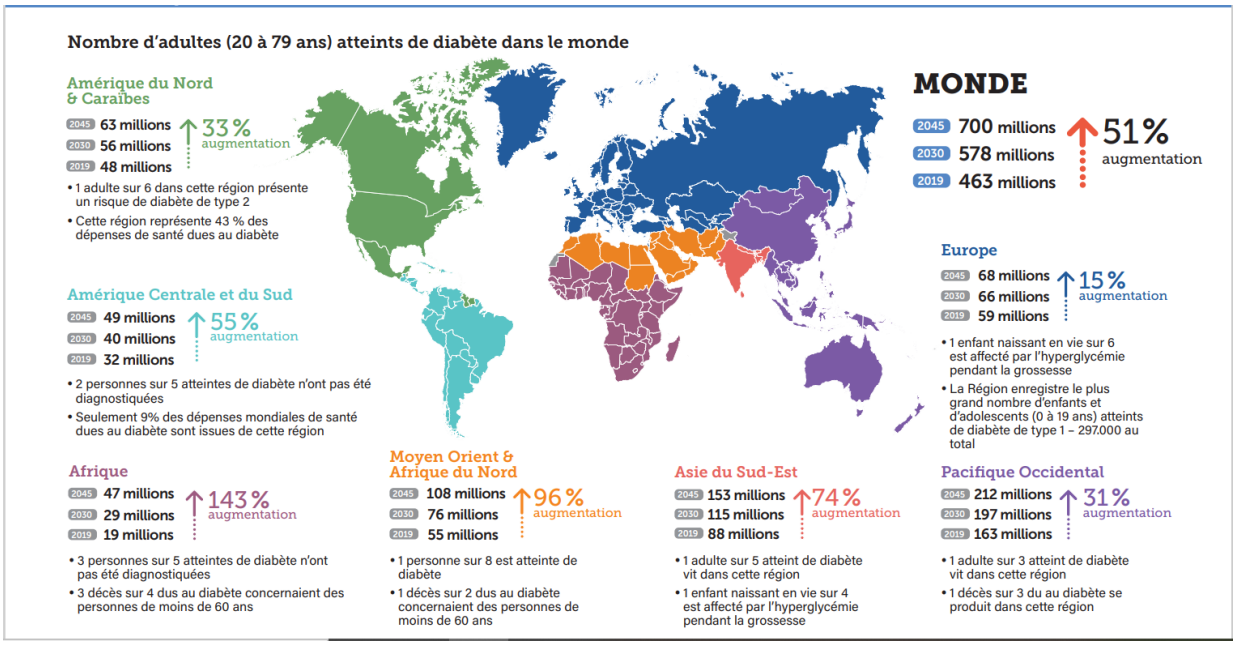


Figure 7: Nombre de personnes vivant avec un diabète dans le monde en 2019, et projections en 2030 et 2045, (Source : Atlas du diabète de la FID, 9ème édition)

La tranche d'âge la plus touchée, est celle des 75-79 ans. Il y a davantage d'hommes que de femmes vivant avec un diabète (9,6% vs 9,0% en 2019), et les personnes diabétiques sont deux fois plus nombreuses dans les zones urbaines que dans les zones rurales. (4)

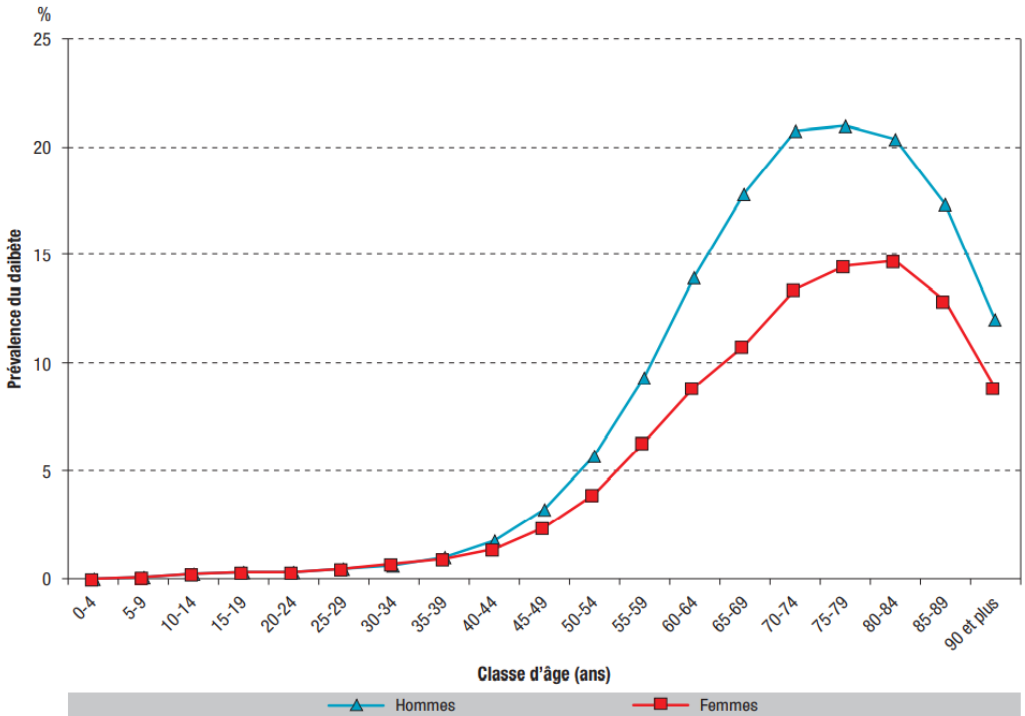
En France, le diabète touche 5,2 % de la population en 2019, avec une prévalence en hausse due au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'obésité. (19)

Ceci représente 3,5 millions de patients traités et une augmentation de 2,1% par an entre 2010 et 2015.

Cependant, une étude récente a montré que l'incidence des nouveaux cas de diabète de type 2 était en légère diminution entre 2010 et 2017 chez les personnes de plus de 45 ans atteintes de diabète. (19,20)

L'incidence du diabète de type 1 était estimée à 19,1 pour 100 000 chez les enfants de 6 mois à 14 ans en 2015. Cette incidence a augmenté en moyenne de 4% par an entre 2010 et 2015, c'est-à-dire davantage que l'incidence générale du diabète en France.

La prévalence, plus importante chez les hommes que chez les femmes (6,1 vs 4,2% en 2015) également dans l'hexagone, augmentait avec l'âge pour atteindre un pic entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes(21).



Champ : France entière hors Mayotte.
Source : Sniiram-DCIR (CnamTS) ; exploitation Santé publique France.

Figure 8: Répartition par âge et par sexe du diabète pharmacologiquement traité en France en 2015 (Santé publique France)(21)

Qu'ils soient traités par insuline ou pas, environ 80% des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses, alors que 56% des Type 1 ont un IMC inférieur à 25 kg/m². (22)

Le diabète de type 2 représente 91,9% des patients ayant un diabète, et le diabète de type 1 environ 5,6%. (22)

Environ 20% de patients diabétiques de type 2 ont atteint un stade de la maladie nécessitant un traitement par insuline basale, et 8% sont traités par un basal/bolus (données internes Lilly).

1.2 L'insuline et les insulines

1.2.1 Histoire de la découverte de l'insuline

L'histoire de l'insuline commence avec Frederick Banting (un chirurgien orthopédique canadien à droite sur la photo de gauche) qui a émis l'hypothèse d'un lien entre les sécrétions pancréatiques (non-identifiées à l'époque) et l'apparition d'un diabète. Il a présenté son idée à John MacLeod, un Professeur reconnu de l'Université de Toronto, qui lui a prêté un laboratoire, et assigné l'un de ses étudiants comme aide de laboratoire : Charles Best (à gauche sur la photo de gauche), et une dizaine de chiens pour tester son hypothèse. Ils ont commencé à travailler sur ces chiens (ligaturer les canaux pancréatiques pour ne garder que les ilots, pancréatectomie puis réinjection des extraits pancréatiques) jusqu'au jour où ils ont réussi à faire survivre une chienne appelée Marjorie (photo de gauche). Les travaux de Banting, présentés durant un congrès de physiologie en décembre 1921 ont été mal accueillis et beaucoup critiqués… mais le Dr Clowes, médecin chez Lilly, a cru aux résultats présentés et a proposé à Banting un partenariat qu'il a d'ailleurs dans un premier temps décliné. Quelques temps plus tard, et après avoir essuyé beaucoup de critiques et des mois de mise au point d'une technique de purification de cette insuline, Banting et Best ont pour la première fois injecté l'insuline a un jeune patient DT1, Leonard Thompson, dans un état très sévère (coma), ce qui a permis de le sauver. Il a été le premier patient diabétique à expérimenter l'injection d'insuline en janvier 1922. La nouvelle a fait le tour du monde, et rapidement Banting, Best et McLeod ont été dépassés par la demande. Ils ont alors fait appel à ce même Dr Clowes qui avait les moyens d'industrialiser la production d'insuline grâce à la proximité géographique d'abattoirs et de tonnes de pancréas de bœufs et de porcs inutilisés dont ils extrayaient l'insuline. Frederik Banting recevra le prix Nobel de Physiologie et de médecine en 1923 pour sa découverte et le partagera avec Best (23).



Figure 9: Photos. A gauche : Banting et Best et leur chienne Marjorie (source : https://insulin100.utoronto.ca/, consulté le 08 juin 2021) ; A droite : Leonard Thompson, 1er patient diabétique à recevoir de l'insuline, avant et après les injections d'insuline (source : https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/diabetologie-endocrinologie/la-decouverte-de-linsuline-est-centenaire, consulté le 08 juin 2021)

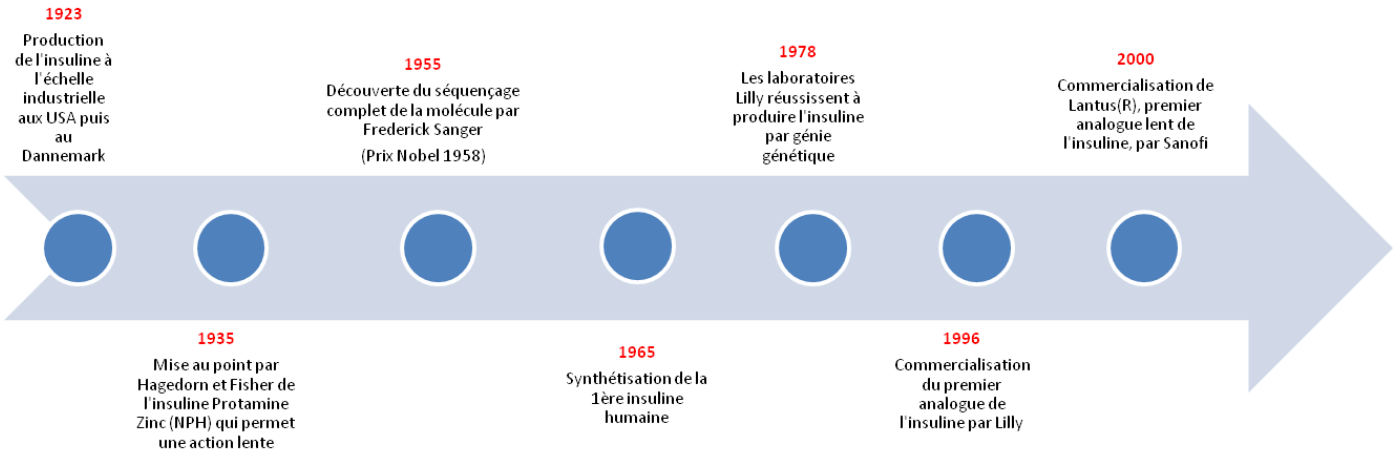


Figure 10: Chronologie de l'histoire de l'insuline, (d'après « Les 90 ans de la découverte de l'insuline, Fédération Française des diabétiques) (3)

1.2.2 L'insuline endogène

1.2.2.1 La molécule

L'insuline est une hormone physiologique, secrétée par les cellules β des ilots de Langerhans par le pancréas. La structure primaire de la molécule est constituée de 51 acides-aminés. Elle est d'abord synthétisée sous forme de pré-proinsuline qui contient 109 acides aminés. Le peptide signal de la partie terminale (24 acides aminés) est clivé pour former la proinsuline, qui deviendra elle-même l'insuline lors de l'élimination du peptide C (35 acides aminés). Il résulte donc une molécule d'insuline constituée par deux chaînes polypeptidiques reliées entre elles par deux ponts disulfures et un pont disulfure intrachaîne dans la chaine A. Les ponts disulfures assurent l'activité hypoglycémiante de la molécule (24).

La chaîne A contient 21 acides aminés dont le premier est la glycine et le dernier l'asparagine, elle renferme un pont disulfure entre les cystéines en positions 6 et 11. La chaîne B est constituée de 30 acides aminés dont le premier est la phénylalanine et le dernier la thréonine. A noter que l'insuline endogène et le peptide C sont présents en quantités égales dans le sang, le dosage de ce dernier contribuant à confirmer le diagnostic de diabète.

Son poids moléculaire est de 5 800 Daltons(25). La structure secondaire de l'insuline semble hélicoïdale et correspond à la disposition spatiale des chaînes polypeptidiques : la chaîne A forme deux hélices anti-parallèles de A2 à A8 et de A13 à A20. La chaîne B forme une seule hélice de B9 à B19, suivie d'un tour et d'un feuillet entre B21 et B30.

La structure tertiaire est sa configuration dans l'espace qui expose certaines parties pour faciliter la polymérisation ou bien le contact avec son récepteur (26,27).

La structure quaternaire de l'insuline est la résultante d'une auto-association de trois dimères autour de deux ions Zinc. Ces hexamères sont stockés dans les granules de sécrétion du pancréas et ensuite dissociés en dimères puis en monomères qui passent dans le sang et atteignent leur récepteur (26).

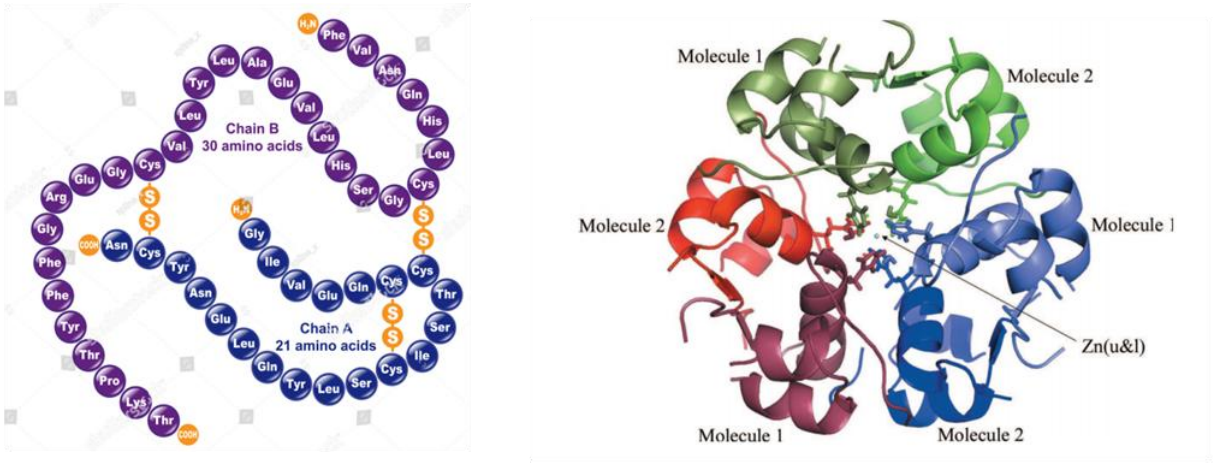


Figure 11: Structures de l'insuline ; A gauche : Structure primaire de l'insuline (World diabetes tour (28)**) A droite : Structure moléculaire d'un hexamère d'insuline (Iwai et al, 2009)**

1.2.2.2 Sécrétion physiologique de l'insuline

Une sécrétion de base d'insuline est libérée chez les sujets sains tout au long de la journée par le pancréas. Elle représente 40% de la sécrétion d'insuline quotidienne totale. Après les repas, la glycémie s'élève et l'insuline augmente en parallèle pour permettre au glucose de pénétrer les cellules: ce sont ces pics d'insuline visibles sur la courbe ci-dessous, appelés pics prandiaux. Ils représentent donc 60% de l'insuline quotidienne totale. Ces pics d'insuline ont une phase précoce, dès les premières minutes du repas, et une phase tardive. La phase précoce est liée à la libération d'insuline stockée dans les cellules bêta ; la phase tardive est liée, elle, à la libération d'insuline nouvellement synthétisée.

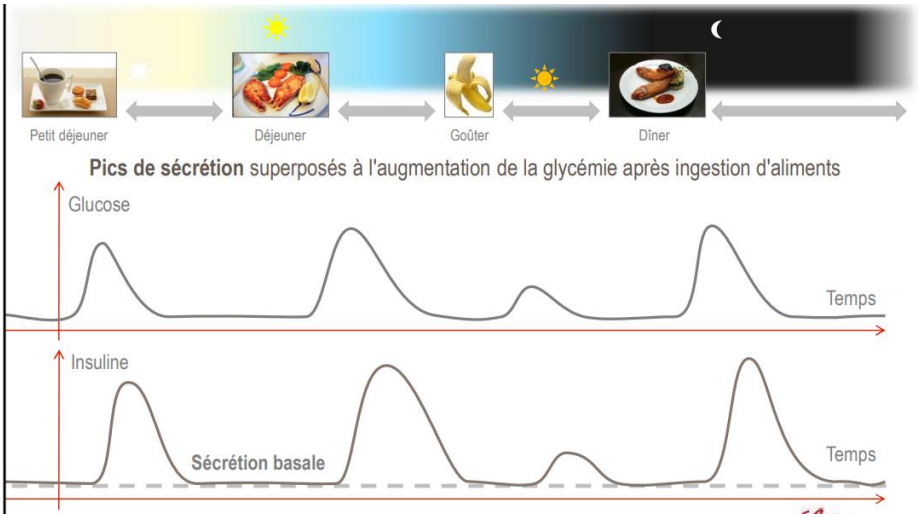


Figure 12: Libération physiologique de l'insuline au cours de la journée (source interne Lilly)

1.2.3 Les insulines exogènes (29)

1.2.3.1 Notion de basal/bolus

Dans le diabète de type 1, et dans le diabète de type 2 avancé, il n'y a plus ou très peu de sécrétion d'insuline. Le traitement par insuline est inévitable et cherche donc à mimer le schéma physiologique en injectant une fois par jour une insuline lente qui couvre les besoins de base en insuline au cours du nycthémère et des injections d'insulines prandiales pour couvrir l'élévation de la glycémie liée aux repas, permettant ainsi le contrôle glycémique. Ceci s'appelle un schéma basal/bolus. Dans le cas d'une insulinothérapie par pompe, celle-ci diffuse de l'insuline en continu appelé débit de base, et le patient sélectionne une dose à diffuser en bolus pour couvrir la glycémie des repas (30).

1.2.3.2 Mécanisme d'action

Comme toutes les hormones peptidiques, l'insuline ne peut pas être administrée par voie orale car elle serait détruite par les enzymes digestives. Seule la voie parentérale est possible ; en pratique, c'est la voie sous-cutanée qui est principalement utilisée. La voie intraveineuse est aussi possible dans les situations d'urgence, pour administrer les insulines ordinaires ou analogues rapides uniquement.

L'insuline se dépose dans le tissu sous-cutané sous forme d'hexamères (forme de stockage de l'insuline). Ces hexamères vont se dissocier en dimères puis en monomères pour pouvoir passer dans les capillaires sous-cutanés. Ils vont ainsi rejoindre la circulation générale pour aller se fixer sur le récepteur à l'insuline, dans les tissus cibles. Le passage depuis le tissu sous-cutané vers le sang s'appelle la résorption. Seuls les monomères sont résorbables.

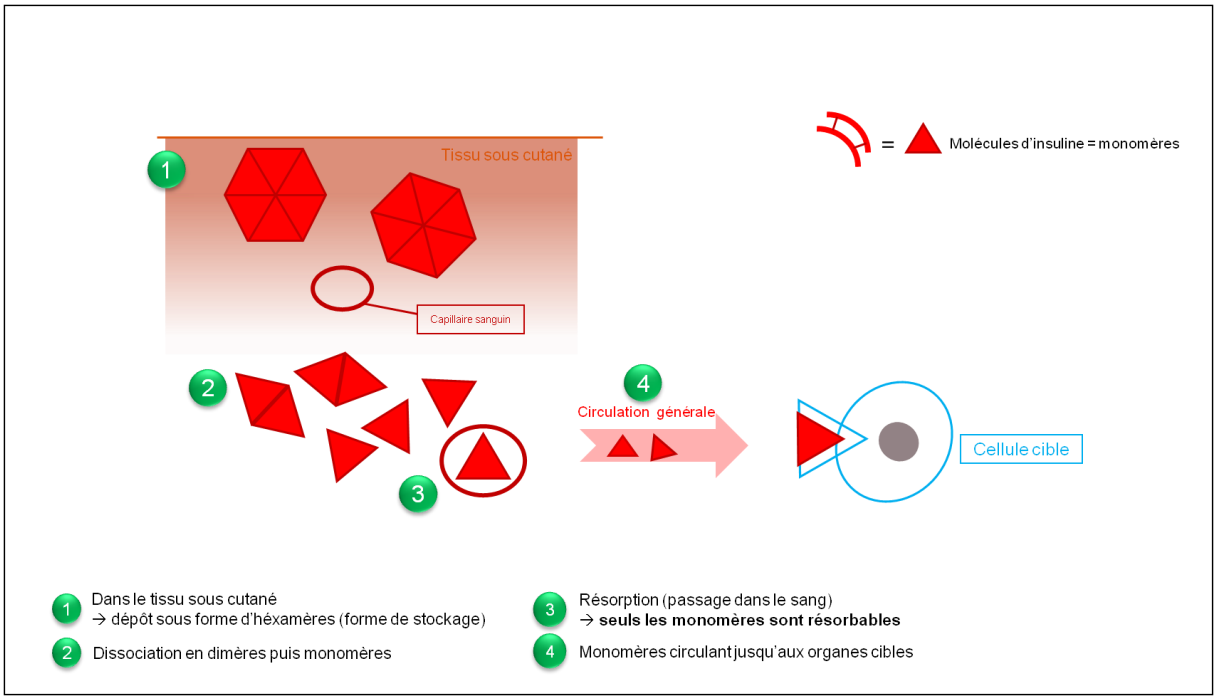


Figure 13: Les dessous d'une injection sous-cutanée d'insuline (d'après Hirsch B et al, Endocr Rev, 2020) (31)

Vocabulaire : Les insulines humaines ou analogues sont classées en fonction de leur profil pharmacodynamique (délai et durée d'action) en insulines rapides, intermédiaires et lentes. Les intermédiaires ou lentes sont aussi appelées insulines basales car elles permettent de reproduire la sécrétion physiologique de base en une ou deux injections par jour. Les insulines rapides sont aussi appelées insulines prandiales car elles permettent de couvrir les besoins en insuline liés aux repas.

1.2.3.3 Les insulines animales

Les premières insulines étaient d'origine animale, extraites de pancréas de bœuf ou de porc. Ces insulines ne diffèrent de l'insuline humaine que par un ou deux acides aminés : les insulines porcines et bovines présentent une alanine en position B30 et l'insuline bovine présente de surcroît une alanine en A8 et une valine en A 10.

Du fait de leur structure proche de celle de l'insuline humaine, les insulines animales ont un effet hypoglycémiant indéniable chez l'homme et ont, à ce titre, amélioré la qualité de vie des patients et augmenté leur espérance de vie en réduisant la survenue des complications cardio-vasculaires. Bien que la qualité de ces insulines ait été en constante évolution vers une meilleure pureté, elles entraînaient la production d'auto-anticorps et avaient des effets indésirables importants. Elles ont été supplantées par l'arrivée des insulines humaines produites par génie génétique et leur commercialisation a été arrêtée en 1999 en France (27,32).

1.2.3.4 Les insulines semi-synthétiques

Il s'agit d'insuline porcine dont le seul acide aminé différent de la structure de l'insuline humaine a été remplacé par conversion enzymatique. Ce procédé a été mis au point en 1978. Ces insulines ont constitué une avancée par rapport aux insulines animales, car elles ont permis de diminuer les réactions immunologiques, cependant, elles ne permettaient pas de s'affranchir de la récolte de pancréas animaux ni d'obtenir l'insuline humaine directement. Elles ne sont plus commercialisées à ce jour (32).

1.2.3.5 Les insulines humaines

On parle d'insulines humaines quand la séquence des acides aminés de la molécule est strictement identique à celle de l'hormone humaine endogène.

La technique de production par génie génétique, correspond à la fabrication de la protéine par une bactérie intégrant le gène codant pour l'insuline humaine. Les insulines Lilly et Sanofi sont produites sur les souches bactériennes *Escherichia Coli* et les insulines NovoNordisk sont produites sur *Saccharomyces cerevisiae*.

1.2.3.5.1 La NPH

Mise au point en 1936 par Hagedorn et Fisher puis produite en 1946 par Novo à l'échelle industrielle, la Neutral Protamine Hagedorn (NPH ou insuline isophane) est la première insuline à action retardée. Elle combine l'insuline avec la protamine, protéine basique obtenue à partir de sécrétions de truite de rivière en présence de petites quantités de zinc et de phénol (ou de métacrésol). Le complexe insoluble qui se forme permet de réduire la solubilité de l'insuline qui précipite en micro-cristaux ce qui entraînera une absorption plus lente. La solution obtenue alors est d'aspect laiteux à remettre en suspension lors de l'injection sous-cutanée.

L'objectif des insulines NPH dites intermédiaires ou semi-lentes est de mimer la sécrétion basale physiologique avec deux injections par jour.

Son action débute 1h après l'injection, son pic sérique est atteint entre 2 et 8h et sa durée d'action est de 18 à 20h (26,32,33).

Spécialité	Formes disponibles en France	Laboratoire
INSULATARD® NPH 100 UI/mL solution injectable SC	• Flacon de 10 ml • Cartouches Penfill® 3 mL • Stylos injecteurs préremplis FlexPen® et InnoLet®	NovoNordisk
UMULINE® NPH 100 UI/mL solution injectable SC	• Cartouches 3 mL • Stylos KwikPen® pré-remplis jetables 3 mL • Flacons 10 mL	Lilly

Figure 14: Spécialités disponibles en France contenant de l'insuline NPH (Vidal 2021)

1.2.3.5.2 L'insuline ordinaire

Elle est également appelée insuline humaine régulière ou insuline neutre humaine ou encore insuline humaine rapide. Sa séquence d'acides aminés correspond exactement à celle de l'insuline humaine. Elle est fabriquée par génie génétique (biosynthèse). C'est une solution aqueuse de 100 UI/mL ayant un pH de 7-7,4. La solution contient un agent de conservation appelé métacrésol et est isotonisée par du glycérol ou du NaCl et stérilisée par filtration. Elle est aqueuse, limpide et incolore.

Son début d'action est 30 à 60 min après l'injection, son pic d'action a lieu entre 1 et 3h et sa durée d'action de 5 à 7h (26,32,34–36).

Il existe plusieurs spécialités encore commercialisées à ce jour en France :

Spécialité	Formes disponibles en France	Laboratoire
ACTRAPID® 100 UI/mL solution injectable SC	• Flacon de 10 ml • Cartouches Penfill® 3 mL	NovoNordisk
UMULINE® RAPIDE 100 UI/mL solution injectable SC	• Cartouches 3 mL • Flacons 10 mL	Lilly
INSUMAN INFUSAT® 100 UI/mL	• Cartouches de 3,15 mL	Sanofi

Figure 15: Spécialités disponibles en France contenant de l'insuline humaine (Vidal 2021)

L'objectif des insulines ordinaires est de mimer les pics prandiaux mais elles ont tout de même l'inconvénient de présenter un début d'action lent obligeant l'injection au moins 30 min avant la prise alimentaire et une durée d'action prolongée, qui peut favoriser la survenue d'hypoglycémies à distance des repas.

1.2.3.5.3 Les mixtes

On les appelle insulines humaines biphasiques ou bien prémix ou insulines pré-mélangées. Ce sont des formulations contenant un mélange d'insulines pré-préparé dans lequel une proportion d'insuline NPH se trouve en suspension dans une solution d'insuline rapide. Ces proportions changent en fonction des spécialités mais la quantité d'insuline totale est toujours égale à 100 UI/mL.

Elles sont à action intermédiaire et possèdent : une action rapide grâce à l'insuline rapide en solution et une action prolongée par libération lente et régulière de l'insuline à partir du précipité. Leur début d'action est celui de l'insuline ordinaire : à 30 min de l'injection et leur durée d'action est celle de l'insuline NPH d'action intermédiaire. L'objectif des prémix est de mimer en une seule injection le pic prandial (grâce à l'insuline ordinaire) ainsi que la sécrétion basale (grâce à l'insuline NPH). Un tel schéma nécessite deux injections par jour pour couvrir les besoins en insuline basale physiologique sur 24h (34,37).

Spécialité	Formes disponibles en France	Laboratoire
MIXTARD®30	• Flacon de 10 ml • Cartouches Penfill® 3 mL	NovoNordisk
UMULINE® PROFIL 30	• Cartouches 3 mL • Flacons 10 mL • Stylo pré-rempli jetable KwikPen® 3 mL	Lilly

Figure 16: Spécialités disponibles en France contenant un mélange fixe d'insulines humaines (Vidal 2021)

1.2.3.6 Les analogues de l'insuline

On parle d'analogues de l'insuline lorsqu'on a modifié un ou deux acides aminés qui interviennent dans la formation des hexamères, de façon à modifier la résorption et donc la cinétique de la molécule.

1.2.3.6.1 Les basales

L'objectif des modifications effectuées sur l'insuline humaine pour obtenir les analogues lents est de prolonger la durée d'action de la molécule afin de couvrir les besoins en insuline basale tout au long de la journée en une seule injection (voire deux si nécessaire dans le cas de détémir). Selon les molécules, différentes techniques sont utilisées (38).

Insuline glargine (Lantus®, Abasaglar®, Toujéo®) (38–41)

La modification d'une asparagine en glycine en position A21 et l'ajout de deux asparagine en positions B30 et 31 permettent de modifier les propriétés physico-chimiques de la molécule qui formera des micro-précipités sous la peau, une fois injectée. (cf partie 2.2.2.1) Ceux-ci diffuseront lentement les hexamères d'insuline. Cela permet de ralentir la résorption et d'obtenir une courbe de concentration régulière et sans pic. Comparée à l'insuline NPH, l'insuline glargine a montré une moindre variabilité, et une durée d'action prolongée. Cela se traduit cliniquement par une seule injection quotidienne et un moindre risque hypoglycémique (42,43).

La durée d'action de l'insuline glargine 100 UI/mL est de 20 à 24h. Commercialisée en France en 2003, sous le nom de Lantus®, l'insuline glargine est à ce jour disponible en deux spécialités, dont le 1er biosimilaire Abasaglar®.

Toutes les insulines commercialisées étaient concentrées à 100 UI/mL, jusqu'en 2016, date de mise sur le marché de Toujéo®, insuline glargine à 300 UI/mL. Cette technique de concentration permet d'obtenir un profil pharmacocinétique différent, plus plat, plus long (jusqu'à 36h). Sur le plan clinique, cette insuline a la même efficacité sur l'HbA1c que l'insuline glargine 100 UI/mL et selon les études, permet de réduire les hypoglycémies nocturnes (44–47). Sur le plan pratique, cette spécialité permet de changer moins souvent de stylo injecteur et d'avoir une petite flexibilité sur l'heure d'injection (+ ou – 3h) (41).

Insuline détémir (Levemir®) (38,48,49)

La modification de structure porte sur l'ajout d'un acide gras, l'acide myristique en position B29 et sur la délétion de la thréonine en position B30 par rapport à l'insuline humaine. La présence de cet acide gras augmente la stabilité des hexamères, favorise la formation de di-hexamères, et augmente également la lipophilie de la molécule qui va se fixer de manière réversible, aux sites de liaison à l'albumine. Ce mécanisme permet la libération lente et progressive de l'insuline prolongeant ainsi son absorption et donc sa durée d'action, qui est de 12 à 24h. Une à deux injections par jour sont donc nécessaires pour couvrir le nycthémère, selon les patients. L'insuline détémir a pour propriétés une plus faible variabilité, entraîner moins d'hypoglycémies nocturnes et une moindre prise de poids que ses concurrentes. Elle a été commercialisée en 2005.

Insuline dégludec (Tresiba®) (38,50)

L'obtention de l'insuline dégludec se fait par délétion de la thréonine de l'insuline humaine en position B30 et ajout d'un acide gras de 16 carbones via un linker en position B29. Cela permet la formation de di-hexamères dans la solution, en présence de phénol. Une fois injecté, celui-ci est éliminé rapidement et les di-hexamères s'assemblent en une chaîne de multi-hexamères qui relargue lentement les monomères d'insulines dans le sang à partir du dépôt sous-cutané. Son profil pharmacocinétique est plat, et sa durée d'action, particulièrement longue, est supérieure à 42h, offrant la possibilité au patient d'une certaine flexibilité sur l'heure d'administration. Elle entraîne, selon les études, moins d'hypoglycémies que l'insuline glargine 100 UI /mL pour une même efficacité sur l'HbA1c. Cette insuline a été commercialisée en France en 2018 (AMM européenne en 2013) et existe en deux concentrations bioéquivalentes ; 100 U/mL et 200 U/mL (stylo pré-rempli jetable uniquement).

	Spécialité	Molécule	Concentration	Formes disponibles	Laboratoire
Analogues de l'insuline à action prolongée	LANTUS®	Glargine	100 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches 3 mL • Stylo pré-rempli jetable SOLOSTAR® 3 mL	Sanofi
	ABASAGLAR®	Glargine	100 UI/mL	• Cartouches 3 mL • Stylo pré-remplis jetables KwikPen® ou Tempo Pen™ 3 mL (à venir) (source EMA)	Lilly
	LEVEMIR®	Détémir	100 UI/mL	• Cartouches Penfill® 3 mL • Stylos pré-remplis jetables 3 mL FlexPen®, ou InnoLet®	Novo Nordisk
Analogues de l'insuline à action très prolongée	TOUJEO®	Glargine	300 UI/mL	• Stylo pré-remplis jetables: • SoloStar® 1,5 mL ou • DoubleStar® 3 mL	Sanofi
	TRESIBA®	Dégludec	100 UI/mL 200 UI/mL	• Cartouches 3 mL • Stylos pré-remplis jetables FlexTouch® 3 mL	Novo Nordisk

Figure 17: Spécialités disponibles en France contenant un analogue lent de l'insuline (Vidal 2021)

1.2.3.6.2 Les prandiales

Les modifications apportées à la structure de l'insuline humaine ont eu pour but de diminuer la stabilité des hexamères permettant une libération et une absorption plus rapides pour couvrir les besoins en insuline des repas. Ces insulines sont toutes utilisables par voie intraveineuse en cas d'urgence, ou bien dans une pompe à insuline à diffusion continue en sous-cutané.

Insuline lispro (Humalog®)

Premier analogue de l'insuline humaine arrivé sur le marché en 1996, l'insuline lispro inverse la proline et la lysine des positions B28 et B29 entraînant l'élimination des interactions hydrophobes ce qui permet une dissociation plus rapide des hexamères : les monomères sont ainsi conservés directement dans le compartiment sous-cutané et sont donc résorbés rapidement après l'injection.

Il en résulte un délai d'action de 15 min, avec un pic sérique atteint entre 30 et 70 min, et une durée d'action de 2 à 5h (51).

Insuline asparte (NovoRapid®)

Ce deuxième analogue rapide diffère de l'insuline humaine par le remplacement d'une proline par un acide aspartique en position B28, provoquant ainsi une charge de répulsion entre les monomères, limitant l'association en hexamères entraînant la diffusion rapide de l'insuline vers le compartiment sanguin.

Son délai d'action est d'environ 10-20 min, sa durée est de 3 à 5h et son activité maximale est obtenue 1 à 3h après l'injection (52).

Insuline glulisine (Apidra®)

La séquence d'acides aminés de la glulisine diffère de celle de l'insuline humaine par deux substitutions : en B3 une lysine remplace une asparagine et en B29 un acide glutamique remplace une lysine. Ceci empêche l'auto-association des monomères d'insuline dans le tissu sous-cutané et entraîne une résorption rapide de l'insuline. Son délai d'action est d'environ 15 min, sa durée d'action de 3 à 4h, et son activité maximale est obtenue entre 55 et 60 minutes après l'injection (53).

Ces trois analogues rapides de « première génération » présentent donc des caractéristiques pharmacocinétiques semblables et plus proches de la sécrétion physiologique d'insuline que l'insuline ordinaire et représentent une avancée thérapeutique importante pour les patients insulino-traités. Ils permettent un meilleur contrôle glycémique et une meilleure tolérance, autorisant de plus, une administration plus près des repas que l'insuline ordinaire. Tous ces avantages favorisent une meilleure adhésion au traitement.

Depuis 2018, une nouvelle génération d'insulines ultra-rapides a vu le jour. Elle est composée de deux spécialités Fiasp® et Lyumjev®. Il s'agit d'analogues de l'insuline humaine déjà mis au point (asparte et lispro respectivement) dont la cinétique a été modifiée par différentes techniques pour mimer encore plus fidèlement la sécrétion physiologique d'insuline prandiale.

Insuline Fast asparte (Fiasp®)

Fiasp® est une formulation d'insuline asparte prandiale à laquelle l'ajout de nicotinamide (vitamine B3) induit une absorption initiale plus rapide de l'insuline. Son délai d'apparition est de quatre minutes après son administration. Comparé à l'asparte, le délai d'apparition de Fiasp® était deux fois plus rapide (soit cinq minutes plus tôt) et le temps nécessaire pour atteindre 50 % de sa concentration maximale était diminué de neuf minutes. Au cours des 15 premières minutes quatre fois plus d'insuline était disponible et deux fois plus d'insuline disponible durant les 30 premières minutes (54).

Insuline ultrarapide lispro (Lyumjev®)

Lyumjev® est une formulation d'insuline lispro qui contient du citrate et du tréprostinil. Le citrate augmente la perméabilité vasculaire locale et le tréprostinil induit une vasodilatation locale, ce qui permet d'accélérer l'absorption de l'insuline lispro, le délai d'action a été avancé de 11 min, la durée d'action a été raccourcie de 44 min et l'effet hypoglycémiant a été trois fois plus élevé au cours des 30 premières minutes, par rapport à l'insuline lispro (55).

Ces nouvelles insulines tendent vers une cinétique encore plus proche de la physiologie avec un début d'action plus rapide, un pic plus tôt et une durée d'action plus courte que leurs comparateurs respectifs et permettent l'injection entre zéro et deux minutes avant le début du repas, pour une meilleure qualité de vie. Par ailleurs, la lispro, en forme rapide et en forme ultra-rapide existent en formulations concentrées à 200 UI/mL, et sont bioéquivalentes à celles concentrées à 100 UI/mL Elles permettent ainsi un changement de stylo moins fréquent.

	Spécialité	Molécule	Concentration	Formes disponibles en France	Laboratoire
Analogues de l'insuline à action rapide	HUMALOG®	lispro	100 UI/mL 200 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches 3 mL • Stylo pré-rempli jetable JuniorKwikPen® 3 mL • Stylo pré-rempli jetable KwikPen® 100 UI/mL 3 mL ou Tempo Pen™ 100 U/mL (à venir, source EMA) • Stylo pré-rempli jetable KwikPen® 200 UI/mL 3 mL	Lilly
	NOVORAPID®	asparte	100 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches PenFill® 3 mL • Cartouches PumpCart® 1,6 mL • Stylo pré-rempli jetable FlexPen® 3 mL	Novo Nordisk
	APIDRA®	glulisine	100 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches 3 mL • Stylo pré-rempli jetable Solostar® 3 mL	Sanofi
Analogues de l'insuline à action ultra rapide	LYUMJEV®	lispro	100 UI/mL 200 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches 3 mL • Stylo pré-rempli jetable JuniorKwikPen® 100 UI/mL 3 mL • Stylo pré-rempli jetable KwikPen® 200 UI/mL 3 mL	Lilly
	FIASP®	asparte	100 UI/mL	• Flacons 10 mL • Cartouches PenFill® 3 mL • Stylo pré-rempli jetable FlexTouch® 3 mL	Novo Nordisk

Figure 18: Spécialités disponibles en France contenant un analogue rapide de l'insuline (Vidal 2021)

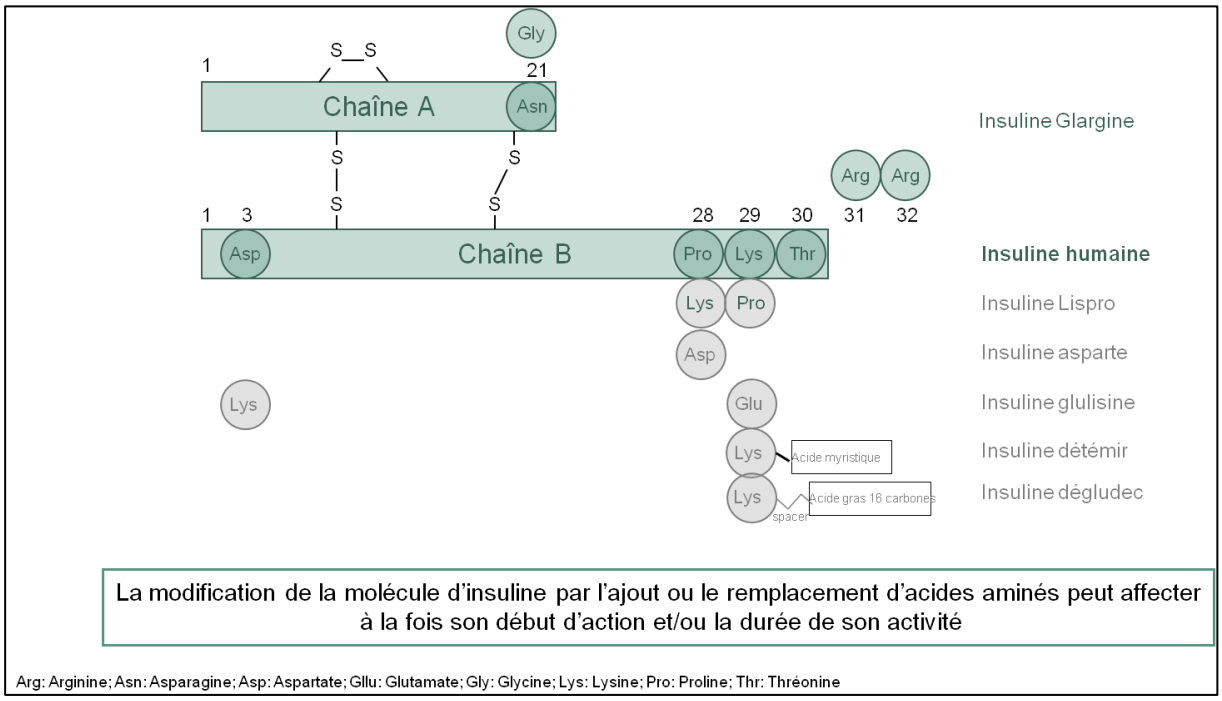


Figure 19: Les différentes modifications de l'insuline humaine pour obtenir les analogues (EPARs des molécules citées)

1.2.3.6.3 Les mixtes

Comme les insulines humaines mixtes, il s'agit de mélanges fixes d'analogues de différentes cinétiques : un analogue rapide, et sa forme protaminée lui conférant une action intermédiaire, en différentes proportions fixes. Le chiffre inscrit après le nom indique le pourcentage d'insuline rapide. Il s'agit de suspensions et permettent de couvrir les besoins en insulines rapide et lente en deux injections par jour (51,56).

Spécialité	Molécule	Concentration	Formes disponibles en France	Laboratoire
HUMALOG®MIX 25 HUMALOG®MIX 50	Lispro et lispro protaminée (NPL)	100 UI/mL au total 25% lispro + 75% NPL 50% lispro + 50% NPL	• Cartouches 3 mL • Stylo pré-rempli jetable KwikPen® 100 UI/mL 3 mL (Pour les deux spécialités)	Lilly
NOVOMIX® 30 NOVOMIX® 50 NOVOMIX® 70	Asparte et NPH	100 UI/mL au total 30% asparte + 70 % NPH 50% asparte + 50% NPH 70% asparte + 30 % NPH	• Cartouches PenFill® 3 mL (pour NovoMix® 30) • Stylo pré-rempli jetable FlexPen® 3 mL (pour les trois spécialités)	Novo Nordisk

Figure 20: Spécialités disponibles en France, contenant un mélange fixe d'analogues (Vidal 2021)

Synthèse :

Diverses innovations en matière d'insulinothérapie sont apparues au fil des ans pour aider les personnes ayant un diabète à gérer leur traitement au quotidien. La modification de la molécule d'insuline par l'ajout ou le remplacement d'acides aminés et l'ajout d'excipients peut affecter à la fois son début d'action et/ou la durée de son activité afin de mimer le plus fidèlement possible la sécrétion physiologique d'insuline, qu'elle soit basale ou prandiale.(57,58)

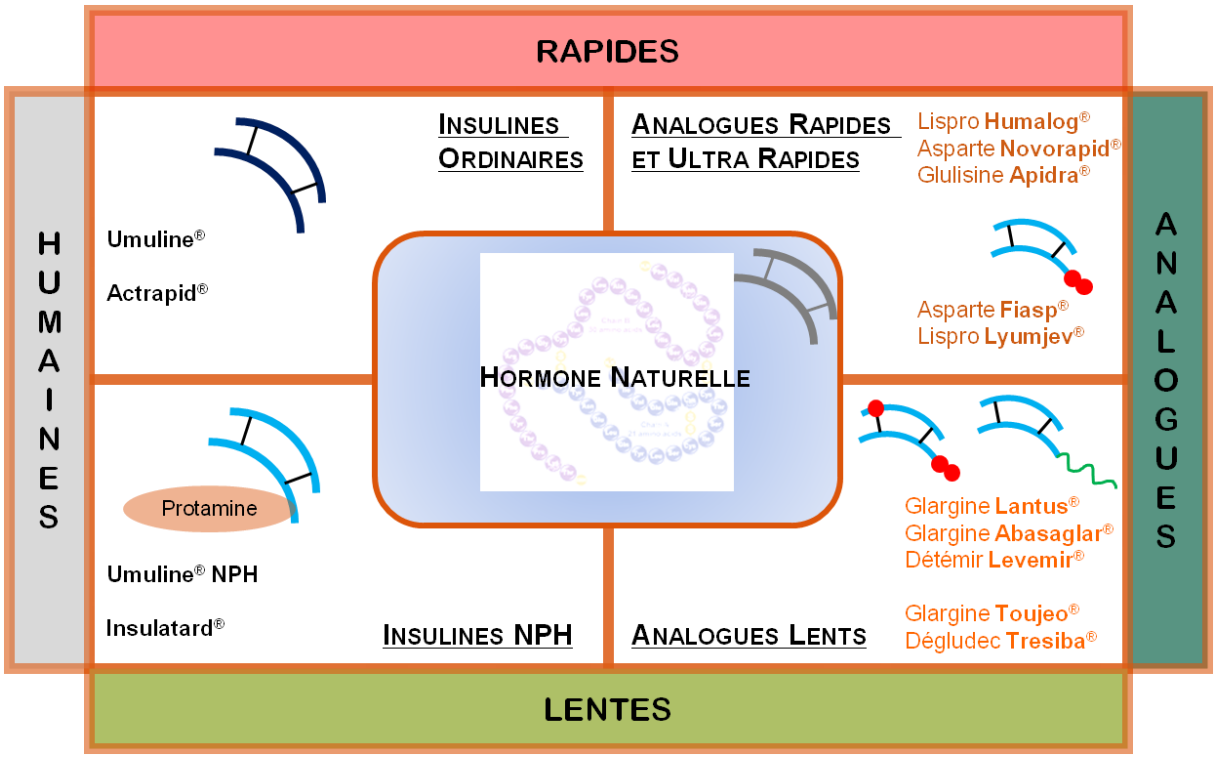


Figure 21: Récapitulatif des différentes insulines

2 L'INSULINE GLARGINE LILLY, 1er BIOSIMILAIRE EN DIABETOLOGIE

2.1 Les biosimilaires – Généralités

2.1.1 Définition

D'après les guidelines de l'European Medicines Agency (EMA), un médicament biosimilaire est une molécule protéique thérapeutique qui doit avoir la même séquence d'acides aminés que son médicament de référence, précédemment commercialisé. C'est un médicament biologique fabriqué par un processus biotechnologique. Il doit avoir la même posologie et la même voie d'administration que le médicament de référence et doit prouver sa biosimilarité par un dossier complet comprenant des études précliniques de qualité pharmaceutique : caractérisation physico-chimique, activité biologique… et des études cliniques prouvant son efficacité et sa sécurité versus le médicament biologique de référence (59). Le concept de biosimilaire apparaît en Europe dans la directive européenne 2001/83/CE en 2001.

La Food and Drug Administration aux Etats-Unis, reconnaît également le statut du médicament biosimilaire depuis 2015 et le qualifie comme un produit hautement similaire au produit de référence, nonobstant quelques différences mineures dans des composants cliniquement inactifs. Il ne doit, par ailleurs, pas présenter de différences cliniquement significatives en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au médicament de référence (60).

En France, le code de la santé publique, à l'article L5121-1, 15°a, définit le biosimilaire comme *« tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire*» (61).

Un biosimilaire ne doit donc pas être confondu avec un générique. En effet, les génériques sont des copies de petites molécules chimiques de même composition qualitative et quantitative que leur molécule princeps, de faible poids moléculaire et produites par synthèse chimique. Ils sont facilement reproductibles et leur mise sur le marché est conditionnée par la preuve de la bioéquivalence avec la molécule princeps, c'est-à-dire la même biodisponibilité. Les procédés de fabrication sont standardisés et la purification est facile à établir (62).

	Générique	Biosimilaire
Définition légale	Art L5121-1§5 du CSP	Art L5121-1, 15°a du CSP
Production	Synthèse chimique	Synthèse biologique ADN recombinant
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et Clinique
Circuit réglementaire	Court-dossier-simplifié-dossier bibliographique	En Europe: guidelines pour l'enregistrement des biosimilaires
Dossier	Etudes de biodisponibilité (Phase 1)	Essais cliniques Phase 1et 3 (non-infériorité versus la référence)
Temps de développement	Court (environ 6 mois)	Plusieurs années (3 à 6 ans)
Coût estimé de développement	Environ 2 millions d'€	100 à 300 millions d'€
Dénomination	DCI du produit princeps	DCI+ nom de fabriquant ou nom commercial propre
Substituabilité	Oui	non

Figure 22: Principales différences entre médicaments génériques et biosimilaires, (mise à jour, d'après Altman et al,(62))

A l'instar du répertoire des génériques, l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des Produits de Santé (ANSM), crée en 2016, par les articles R5121-9-1 à 4 CSP, une liste de références de groupes biologiques similaires, marquant ainsi une nouvelle étape vers l'interchangeabilité (cf partie 3.2.2)

En résumé, un biosimilaire est un produit biologique, ayant la même structure primaire que le médicament biologique de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il doit présenter des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires au produit de référence, et fournir un dossier complet de biosimilarité comprenant des études pré-cliniques et des études cliniques de phases 1 et 3 (cf 2.1.3).

2.1.2 Processus de fabrication

Les molécules biologiques sont des molécules complexes à haut poids moléculaire. Du fait de leur nature biologique, elles sont sensibles aux changements de processus et d'environnement de production. Leur fabrication est donc compliquée, car liée à la variabilité de la matière première vivante ; la reproductibilité est difficile à établir et le processus de purification complexe. Cela signifie que la production de biosimilaires requiert une expertise biotechnologique et industrielle de haut niveau pour répondre aux standards exigés par les agences de sécurité sanitaire (63,64).

La technique de fabrication d'un médicament biosimilaire ne diffère pas de celle d'un médicament biologique en général. Les médicaments biologiques, à ce jour, sont fabriqués par une technique de génie génétique, dite de l'ADN recombinant. C'est le cas des insulines actuellement commercialisées.

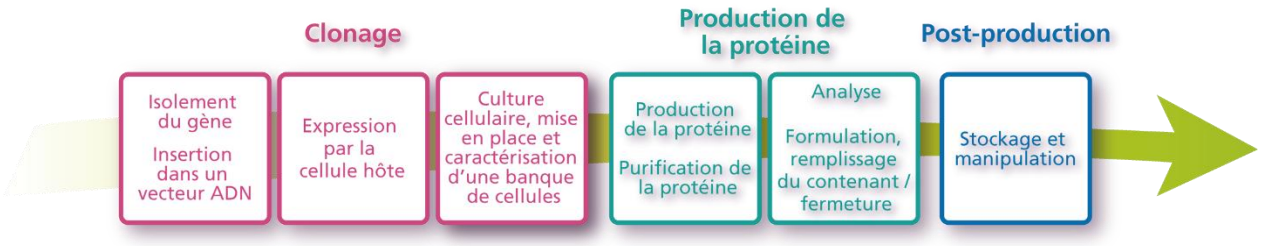


Figure 23: Procédé de fabrication d'un médicament biologique (d'après Sekhon et Saluja 2011 et Owens et al 2017) (63,65)

La production de médicament biologique commence par l'identification et l'isolation du gène d'intérêt qui code pour la protéine thérapeutique recherchée. Ce gène est ensuite introduit dans un vecteur d'expression appelé plasmide.

Ce « véhicule d'ADN » est introduit dans une cellule hôte, généralement une bactérie comme Escherichia Coli, ou bien une levure ou une cellule d'origine animale, qui synthétisera la protéine d'intérêt par transcription et traduction de l'ADN. Ces cellules génétiquement modifiées sont ensuite mises en culture. Puis, elles seront sélectionnées selon des critères de croissance, de productivité, de viabilité. Un seul clone sera choisi pour produire la lignée cellulaire à l'échelle industrielle afin d'assurer la meilleure reproductibilité possible de la protéine finale. La première lignée, appelée Banque cellulaire maîtresse, sera celle à partir de laquelle toutes les autres seront produites. Elle est spécifique à chaque fabricant, c'est pour cela que deux molécules, bien qu'ayant la même séquence d'acides aminés ne sont pas identiques mais qualifiées de similaires, car issues d'une matière vivante unique et d'un procédé de fabrication propre à la firme pharmaceutique.

La production d'un lot commence par la mise en culture de quelques cellules de la banque cellulaire dite « de travail », issues de la banque cellulaire maîtresse. Cette fermentation dans un milieu de culture spécifique a lieu dans des bioréacteurs successifs de taille croissante, pouvant atteindre 20 000 litres.

Lorsque l'étape de production par les cellules est terminée, vient la phase de récolte et de purification de la protéine d'intérêt. Les méthodes de récolte sont généralement la filtration et/ou la centrifugation pour isoler cette protéine aux autres éléments du milieu de culture et aux autres produits synthétisés par les cellules. L'étape de purification qui suit, vise à éliminer les impuretés potentiellement dangereuses contenues dans la protéine et de proposer un produit pur et sûr pour le patient. Il s'agit d'une étape complexe et cruciale car le produit final, très fragile et sensible, pourrait être endommagé, altérant ainsi son efficacité et pouvant potentiellement amplifier ses effets secondaires ou son immunogénicité. Les techniques de purification utilisées sont les chromatographies successives, la nanofiltration (pour assurer la sécurité virale du produit fini), ou encore le traitement par solvant ou détergent, moins plébiscité car plus risqué pour l'intégrité de la protéine finale.

Une fois la protéine thérapeutique ciblée recueillie en grande quantité et purifiée, elle va être mise en formulation, c'est-à-dire mise en solution avec ses excipients. Ceux-ci doivent être choisis avec soin pour ne pas endommager la molécule biologique active, tout en permettant sa bonne solubilisation et sa stabilité. Les médicaments biologiques ne sont généralement pas administrables par voie orale, aussi la voie injectable est incontournable. Enfin, le produit final est stérilisé et

conditionné dans son dispositif d'administration final puis emballé et expédié. La chaîne du froid devra être respectée rigoureusement.

Nous voyons donc que la production d'un médicament biologique est complexe et dépendante de la variabilité de la matière première, et de son procédé de fabrication (matériel biologique utilisé, choix des techniques de purification etc…), propre à chaque industrie pharmaceutique. De plus, les cellules sont sensibles aux conditions environnementales de leur production, les mêmes protéines d'intérêt fabriquées par différents laboratoires pourront présenter des caractéristiques différentes. En effet, la structure primaire de la protéine peut présenter des modifications suite à diverses réactions comme des oxydations, des substitutions, des déamidations ou des troncations. La structure spatiale peut également faire l'objet de modifications de conformation ou bien les molécules peuvent s'agréger/se dissocier entre elles. Différents types de modifications post-traductionnelles, comme les glycosylations, méthylations, acétylations, acylations, phosphorylations ou sulfatations, contribuent également à la variabilité de la substance active biologique (66).

Par ailleurs, le contrôle de la qualité est un volet important de la fabrication d'un médicament biologique. De plus il est particulièrement difficile et demande un haut niveau d'expertise pour être conforme aux exigences des autorités règlementaires. Ainsi, la principale mission du Contrôle Qualité est de vérifier que les médicaments fabriqués correspondent à ce qui est attendu et qu'ils sont conformes aux spécifications définies. Le contrôle de la qualité des médicaments biologiques et biosimilaires repose, comme pour tout médicament, sur les contrôles des matières premières, du procédé de fabrication, de la substance active et du produit fini. Après une caractérisation extensive du produit biologique, qui permettra d'apporter des connaissances indispensables sur la façon de procéder, la qualité sera garantie par le contrôle de l'identité, de la pureté et de la sécurité.

En conclusion, les médicaments biosimilaires ne peuvent pas être identiques à leur médicament biologique de référence et font l'objet pour cette raison, d'une règlementation spécifique. Le défi de la fabrication d'un biosimilaire réside dans le succès à fabriquer un médicament le plus similaire possible à son médicament de référence pour atteindre une efficacité clinique et une tolérance similaires mais aussi de parvenir à un très bon niveau de reproductibilité, afin d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché.

2.1.3 Cadre juridique de l'Autorisation de mise sur le marché des biosimilaires

A ce jour, tous les médicaments biologiques autorisés en France font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par la procédure centralisée au niveau européen. Une fois cette AMM octroyée, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France notifie l'autorisation du médicament sur le territoire français. C'est donc la règlementation de l'Agence Européenne (European Medicines Agency, EMA) qui s'applique pour l'enregistrement d'un médicament biosimilaire.

En Europe, un médicament biosimilaire est évalué selon la procédure applicable aux médicaments biologiques similaires décrite dans la directive 2001/83 / CE, à l'article 10 (67).

Cette procédure permet de renvoyer à un produit déjà autorisé dans l'Union Européenne après l'expiration de sa période de protection des données et de s'appuyer sur les données d'enregistrement déjà fournies par le titulaire de l'AMM de ce produit de référence.

L'EMA, pionnière dans la règlementation des biosimilaires par rapport aux autres Agences telles que la FDA par exemple, a publié une guideline générale sur les biosimilaires(59) en 2005, accompagnée de plusieurs guidelines sur les questions de qualité d'une part(68), non-cliniques et cliniques d'autre part(69) ainsi que des directives spécifiques à certaines classes thérapeutiques, dont une concerne l'insuline (70).

Les exigences réglementaires pour l'approbation d'un biosimilaire sont considérablement supérieures à celles d'un médicament générique. En effet, pour un médicament générique, il suffit généralement de démontrer l'équivalence pharmaceutique (quantités identiques du même principe actif pour la même posologie) et la bioéquivalence par rapport au médicament de référence pour obtenir une AMM.

En revanche, pour un médicament biosimilaire, l'EMA demande une analyse complète, qui comprend une comparaison directe et approfondie des caractéristiques du nouveau produit avec ceux du produit biologique de référence (physico-chimiques et activité biologique), des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ; des études de sécurité clinique et éventuellement résultats d'efficacité comparant également le biosimilaire et son produit de référence. Les médicaments biosimilaires sont évalués selon les mêmes standards que les médicaments biologiques approuvés dans l'Union Européenne (71,72).

L'objectif du dossier de demande d'AMM est de prouver que le biosimilaire est hautement similaire à son médicament biologique de référence et qu'il n'y a pas de différences cliniquement significatives sur le plan de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité, tout en évitant la répétition inutile d'essais cliniques qui auraient déjà été menés pour le médicament biologique de référence (72). Ainsi, les essais cliniques de phase II, classiquement menés pour la recherche de la dose optimale sont donc absents du dossier de demande d'AMM. Les essais de Phase 1 seront des essais comparatifs de bioéquivalence et ceux de Phase 3, de non-infériorité par rapport au médicament biologique de référence.

Contenu du dossier de demande d'AMM d'un biosimilaire (71)**:**

Les données à fournir par le laboratoire demandeur concernent trois volets:

- La qualité pharmaceutique
- La comparabilité par rapport au médicament biologique de référence:
  - ✓ Etudes comparatives de qualité
  - ✓ Etudes comparatives non-cliniques (in vitro et in vivo)

- ✓ Etudes comparatives cliniques: Phases 1 et 3 comprenant des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, et de tolérance analysant notamment l'immunogénicité ainsi que les études éventuelles d'efficacité.
- ➢ Plan de gestion des risques et pharmacovigilance

Etant donné la complexité de la production d'un médicament biologique, due à la forte variabilité de la matière première, il faut vérifier à toutes les étapes si le biosimilaire est hautement similaire à sa référence. Seront alors comparés sa structure, son activité biologique, puis sa sécurité et son efficacité et enfin son profil d'immunogénicité.

Guideline applicable aux analogues lents de l'insuline (70):

Cette guideline, intitulée « Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues » est applicable depuis le 1er septembre 2015. Elle remplace la guideline précédente « 'Guidance on similar medicinal products containing recombinant human soluble insulin' (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005) » sur laquelle s'est appuyé Lilly pour construire le plan de développement d'Abasaglar®. Par rapport à la version précédente, cette guideline inclut désormais une approche "risk-based" pour les études non-cliniques in vivo, et donne plus de détails sur le design, la population, les doses d'insuline et les critères de jugement des études de clamp à mener. De plus, les exigences concernant l'étude de sécurité ont été clarifiées.

Des études in vitro évaluant la liaison de l'insuline au récepteur de l'insuline (IR-A et IR-B) et de l'IGF-1 (Insulin like Growth Factor-1) sont recommandées.

Les études toxicologiques in vivo ne sont généralement pas requises ayant déjà été réalisées par le médicament de référence, sauf si l'expérience avec les excipients introduits est limitée.

Les études comparatives de clamps euglycémiques[1] en croisé (cross-over), menées chez des volontaires sains, plutôt masculins, et de préférence en double-aveugle, utilisant des doses sous-cutanées uniques (entre 0,4 et 0,6 U/kg) du biosimilaire à tester et de son insuline de référence sont considérées comme les essais les plus appropriés pour établir la bioéquivalence entre les deux molécules (70).

Les critères principaux d'évaluation des études de pharmacocinétique sont l'aire sous la courbe et la concentration maximale. Pour montrer la bioéquivalence, les bornes de l'intervalle de confiance à 90% du ratio test/référence doit être compris entre 80 et 125%, limites d'acceptabilité conventionnelle, sauf si d'autres valeurs numériques sont justifiées (70,72).

[1] La technique du clamp euglycémique est la technique de référence pour mesurer l'action hypoglycémiante d'une insuline. La glycémie du volontaire sain ou du patient est maintenue à la normale (~1 g/dL) après une injection de l'insuline à étudier, par une perfusion continue du glucose « compensatrice » de l'action de hypoglycémiante de l'insuline. C'est par le débit de perfusion du glucose qu'on obtient les données sur l'action (PK et PD) de l'insuline.

Le critère principal d'évaluation pour les études de pharmacodynamie est l'aire sous la courbe du débit de perfusion de glucose (GIR) au cours du temps et le GIR maximal. Les paramètres pharmacodynamiques secondaires sont le temps nécessaire pour atteindre GIR maximal et le temps pour atteindre la moitié de ce GIR maximal (70) L'EMA fixe également les valeurs seuils dans la comparaison des niveaux d'insulinémie ou de débits glucosés obtenus au cours des clamps pour affirmer la similitude.

Dans le cas d'une insuline d'action lente, telle que l'insuline glargine, le choix d'une population saine pour évaluer la durée d'action n'est pas pertinent, il est préférable de l'évaluer chez des patients diabétiques de type 1(70).

L'EMA exige que des essais cliniques d'une durée d'au moins 12 mois soient menés pour collecter des données de sécurité et d'immunogénicité, avec une phase comparative d'au moins six mois devant être terminée avant la soumission de la demande d'AMM(70). Le critère d'évaluation primaire pour l'immunogénicité est l'incidence et les taux d'anticorps anti-insuline biosimilaire et de référence. Ce qui importe dans cette démarche est de montrer que l'exercice de comparabilité prouve que le biosimilaire est très similaire à son insuline de référence sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie sans augmenter les questions sur la sécurité et l'efficacité qui pourraient nécessiter des essais cliniques supplémentaires. L'EMA ne requiert pas d'études d'efficacité clinique en diabétologie, considérant que l'HbA1c est un critère trop peu sensible pour montrer une différence clinique entre deux insulines. Toutefois, il n'en existe pas d'autre reconnu à ce jour.

Il est recommandé que l'objectif principal des études cliniques comparatives soit un objectif de non-infériorité. En effet un biosimilaire ne doit pas prouver sa supériorité vs son comparateur, mais au contraire sa haute similarité.

Evaluation de la sécurité

On ne s'attend pas à ce que le médicament de référence et le médicament biosimilaire soient exactement identiques. L'objectif de l'exercice de comparabilité basé sur la structure chimique, la fabrication et les contrôles qualité est de montrer que le degré de la variabilité entre le médicament de référence et le biosimilaire n'est pas significatif. La variabilité peut dépendre de plusieurs facteurs, y compris le processus de culture cellulaire, la stabilité, le stockage et les conditions de transport du médicament biologique. Les process de fabrication décrits doivent également garantir que la variabilité d'un lot à l'autre des médicaments biologiques est minime et que chaque lot répond aux exigences des normes de qualité (cf partie 2.1.2).

L'immunogénicité est toujours une préoccupation majeure dans le cadre de l'utilisation de médicaments biologiques, qu'il s'agisse d'un médicament d'origine ou d'un biosimilaire. De petits changements dans le processus de fabrication, les conditions de stockage, etc. peuvent modifier l'immunogénicité des médicaments protéiques, qui peut elle-même changer avec le temps. De tels changements pourraient introduire, par exemple, des différences dans le schéma de glycosylation de la molécule. La présence d'impuretés différentes ou à des niveaux différents de ceux du produit de

référence peuvent provoquer également des réponses immunitaires indésirables, qui peuvent altérer le profil d'efficacité et de sécurité du médicament biologique. Les méthodes analytiques les plus sophistiquées, tests de comparabilité et les études précliniques, ne peuvent pas prédire pleinement l'efficacité et l'innocuité d'un médicament biologique; ainsi, la meilleure façon d'évaluer les effets biologiques d'un médicament biosimilaire est de mener des essais dans la population de patients cible. Des essais cliniques, d'ampleur et de durée suffisantes, réalisés pour évaluer le profil de sécurité du biosimilaire seront en mesure de rassurer les autorités, les prescripteurs et les patients sur l'innocuité de celui-ci. En outre, les problèmes d'immunogénicité peuvent n'apparaître qu'après une exposition au produit à long terme et uniquement chez certaines personnes (70,72).

Pour toutes ces raisons, un plan de pharmacovigilance post-autorisation approprié doit être mis en œuvre.

Selon la guideline sur le développement non-clinique et clinique de l'insuline humaine biosimilaire et analogues de l'insuline, le demandeur d'AMM pour un biosimilaire doit présenter un plan de gestion de risques et un programme de pharmacovigilance avec sa mise en œuvre (70,72).

Le plan de gestion des risques doit prendre en compte les risques identifiés et potentiels associés à l'utilisation du produit de référence et, le cas échéant, sa sécurité dans les indications autorisées pour le produit de référence revendiqué sur la base d'extrapolation. Également, l'évaluation régulière de toutes les données de sécurité et les rapports périodiques de sécurité à soumettre aux autorités réglementaires sont obligatoires(70,72).

Les principaux textes encadrant le développement des biosimilaires en Europe sont décrits en Annexe 2.

Comparative study type	Study type	Additional considerations
Preclinical*	*In vitro* receptor binding • both human insulin receptors (IR-A and IR-B) • on/off cellular kinetics	• IGF-1 receptor binding and functional activity are optional.

	In vitro biological activity
	• receptor autophosphorylation
	• metabolic activity (at least three different assays):
	  • glycogen formation
	  • lipogenesis
	  • inhibition of stimulated lipolysis
	  • glucose transport
		• Selection of an assay should be justified.
		• Comparative IGF-1 receptor binding and an assay for functional activity can be included.

	Repeated-dose toxicity studies • not required in general	• Need for these studies should be considered following a risk-based approach.
Clinical	Phase 1 PK/PD studies • the mainstay of proof of similar efficacy • hyperinsulinaemic, euglycaemic, cross-over, preferably double-blind clamp studies • studies in homogeneous, insulin-sensitive population: healthy people or people with Type 1 diabetes	• The primary PK endpoints typically include AUC (sufficient for long-acting insulins) and C_{max}. • Similarity is demonstrated if the 90% CI of the ratio of test : reference primary PK endpoints is contained within the predefined equivalence margins, e.g. 80% to 125%. • The primary PD endpoints are the GIR, AUC and GIR_{max}. • Similarity is demonstrated if the 95% CI of the test : reference ratio of PD primary endpoints is contained within the predefined equivalence margins.
	Phase 3 studies • safety studies with specific focus on immunogenicity • include reasonable number of people with Type 1 diabetes	• Studies do not have to be powered to demonstrate noninferiority regarding immunogenicity. • There is no need for specific efficacy studies; they are typically not sensitive enough to detect potentially clinically relevant differences. • Treatment duration of at least 6 months is recommended to compare incidence and titres of antibodies to the biosimilar and reference products.

AUC, area under the plasma-concentration curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum insulin concentration; GIR, glucose-infusion rate; GIR_{max}, maximum GIR; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IR-A, insulin receptor isoform A; IR-B, insulin receptor isoform B; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic.
**In vivo* pharmacodynamic studies, safety pharmacology, reproductive toxicology, cancerogenicity and local tolerance studies are not required.

Figure 24: Exigences règlementaires de l'EMA pour le développement d'un biosimilaire de l'insuline, d'après la guideline « Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues », Davies et al, 2017 (64)

En synthèse, la biosimilarité entre le médicament de référence et son biosimilaire repose sur un ensemble de données produites par un programme de développement devant respecter les instructions de l'EMA. La majorité d'entre elles sont des données de comparabilité avec le médicament biologique de référence. La qualité, qui est un aspect délicat dans le cas d'un biosimilaire représente une partie importante du dossier, avec l'utilisation de méthodes analytiques et de techniques devant être conformes à l'état de l'art pour prouver la similarité entre les deux produits sur le plan physico-chimique et biologique. Les études non-cliniques, principalement in vitro et in vivo (toxicologie) complètent la partie qualité. Les études cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamie sont le socle de la preuve de la bioéquivalence entre les produits. La similarité sur le plan de l'efficacité clinique et de la tolérance vient renforcer la preuve de la haute similarité du biosimilaire versus son médicament biologique de référence. Des directives spécifiques sont émises par l'EMA dans le cas du développement d'une insuline biosimilaire pour guider l'industriel dans la qualité des données à fournir au dossier.

Le développement d'un médicament biosimilaire n'est donc pas aisé, il requiert de l'expertise, du temps (six à neuf ans) et un investissement financier non négligeable (100 à 300 millions d'euros), ce qui le différencie encore par rapport à celui d'un médicament générique.

Le terme de « biosimilaire » représente un concept règlementaire, permettant de formaliser la mise sur le marché de molécules biologiques dont le brevet est expiré.

2.2 Abasaglar®, l'insuline glargine Lilly passée au crible

2.2.1 Histoire de Lilly dans le diabète

Comme précisé dans l'histoire de la découverte de l'insuline (voir paragraphe 1.2.1), Lilly s'est engagé dès 1921 grâce au Dr Clowes, dans la recherche et la production de l'insuline à grande échelle réussissant ainsi en 1923 à produire l'insuline à l'échelle industrielle. En 1978, les unités de recherche du laboratoire franchissent un cap important en réussissant le clonage du gène humain de l'insuline permettant ainsi la production d'insuline humaine par génie génétique, se sera l'avènement en 1982 de l'insuline Humulin®. En 1996, une autre étape est franchie avec la commercialisation du premier analogue de l'insuline humaine : l'insuline Lispro (Humalog®), dont les modifications au niveau de la séquence des acides aminés a permis de modifier la cinétique de l'insuline afin de la rendre plus rapide (3,23,38,73).

Les recherches et l'investissement continus du laboratoire dans le domaine du diabète et la vie des patients l'amènent à explorer d'autres pistes thérapeutiques non-insuliniques comme ce fut le cas pour les analogues du GLP-1 : tout d'abord l'exenatide (Byetta®), développé en alliance avec Amylin, en 2008 puis le dulaglutide (Trulicity®) en 2015 mais encore à élargir son portefeuille d'insulines avec le premier biosimilaire de l'insuline glargine Abasaglar® ou le rachat auprès d'une start-up du premier glucagon dispensé par voie nasale, appelé Baqsimi®.

D'autres insulines avec des cinétiques encore plus rapides (ultrarapide insuline lispro) ou encore plus lentes ont vu le jour ou sont à l'étude pour voir le jour dans les années futures, tout comme d'autres traitements non-insuliniques (74).

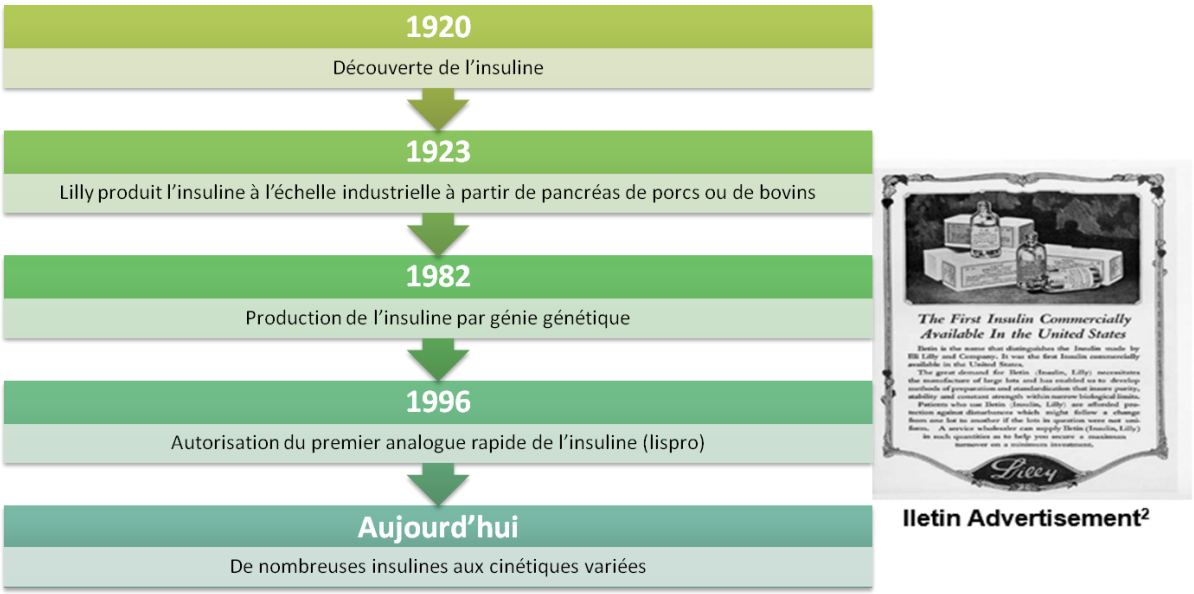


Figure 25: Histoire de Lilly dans le diabète (Sources : www.nobelprize.org; Tibaldi JM et al, Adv Ther 2012, Vajo Z et al, Endocr Rev, 2001))

2.2.2 Plan de développement d'Abasaglar®

Comme précisé dans la partie précédente, le plan de développement d'un biosimilaire, s'appuie sur la comparaison avec la molécule dite « de référence », qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché précédemment, avec un dossier complet. La molécule de référence de l'insuline glargine est Lantus®, commercialisé en 2003 par Sanofi.

Le plan de développement d'Abasaglar®, LY2963016 a suivi les recommandations de l'EMA suivantes :

Guideline	Document de référence	Topic
Guideline on Similar Biological Medicinal Products containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical and Clinical Issues. EMEA, 2006	EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005	Development Plan
Guideline on Similar Biological Medicinal Products. CHMP, 2005	CHMP/437/04	Development Plan
Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues	EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Released for consultation December 2012	Development Plan
Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA, 2005	EMEA/CPMP/EWP/2158/99	Phase 3 clinical trial design
Guideline on the investigation of bioequivalence. EMEA, 2010	CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr	Phase 1 clinical trial design
Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. EMEA, 2007	CHMP/EWP/89249/2004	Phase 1 clinical trial design

Figure 26: Guidelines de référence pour le plan de développement d'Abasaglar® (Source EPAR Abasaglar®, EMA)

Il est à noter que lors de l'élaboration de ce plan de développement, a eu lieu avant la révision de la guideline concernant les insulines. Même si Lilly s'est d'abord appuyé sur la version de 2005, elle a eu accès à la révision de 2015 et il s'avère que ce plan de développement est largement conforme aux exigences de la révision de 2015 (75).

Celui-ci s'appuie sur huit études cliniques, dont l'objectif était de démontrer l'équivalence thérapeutique d'Abasaglar® par rapport à Lantus® en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamie, (Etudes de phase I), d'efficacité et de tolérance (Etudes de phase III). Il est détaillé comme suit :

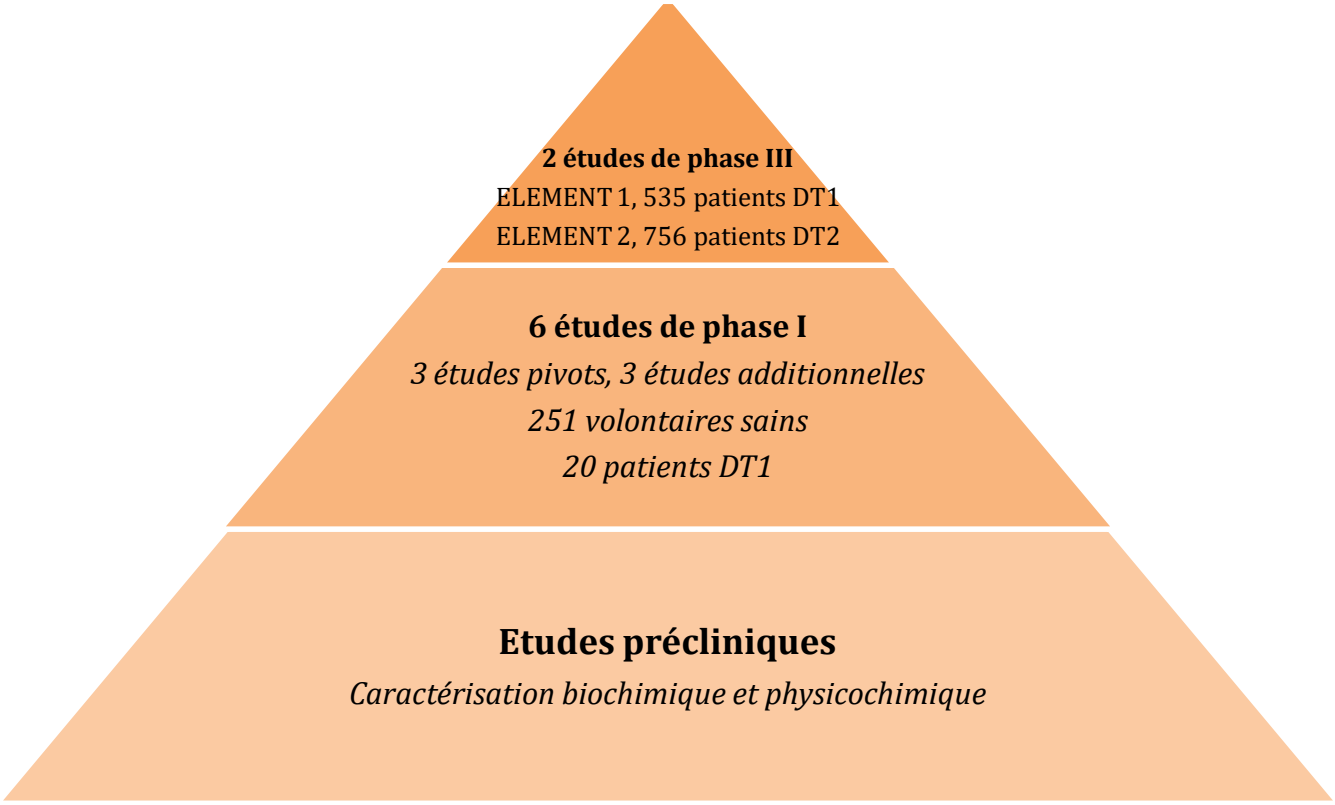


Figure 27: Plan de développement d'Abasaglar® (Source EMA)

2.2.2.1 Caractérisation de la molécule

L'insuline glargine Lilly (LY2963016) est un analogue lent de l'insuline. Tout comme son insuline glargine de référence, sa structure primaire diffère de l'insuline humaine en trois points :

- Changement d'une asparagine en glycine en position 21 sur la chaîne A
- Ajout de deux arginines en positions 31 et 32 sur la chaîne B (38)

Pour rappel, l'objectif de ces changements est de modifier le point iso-électrique de la molécule pour :

- qu'elle soit soluble à pH 4, c'est-à-dire dans la solution de la cartouche,
- qu'elle précipite en micro-cristaux à pH neutre, c'est-à-dire une fois qu'elle est injectée sous la peau.

Les micro-précipités diffusent ainsi lentement les monomères d'insuline dans la circulation sanguine tout au long des 24h suivantes. De ce fait, la courbe concentration/temps est régulière, prévisible, sans pic, et la durée d'action est prolongée. In vivo, les deux arginines de la chaîne B sont clivées, ainsi la molécule peut interagir avec le récepteur de l'insuline(75)

Sa structure tridimensionnelle est qualifiée de hautement similaire à celle de Lantus® mais pas identique.

La formulation de l'insuline glargine Lilly Abasaglar® diffère du médicament de référence vis-à-vis de certains excipients utilisés: l'oxyde de zinc remplace le chlorure de zinc et Abasaglar® comporte dans sa formulation 100% de glycérol comparativement à 85% pour Lantus®. Cependant, la formulation quantitative finale en insuline glargine est la même que celle du médicament de référence (39,40).

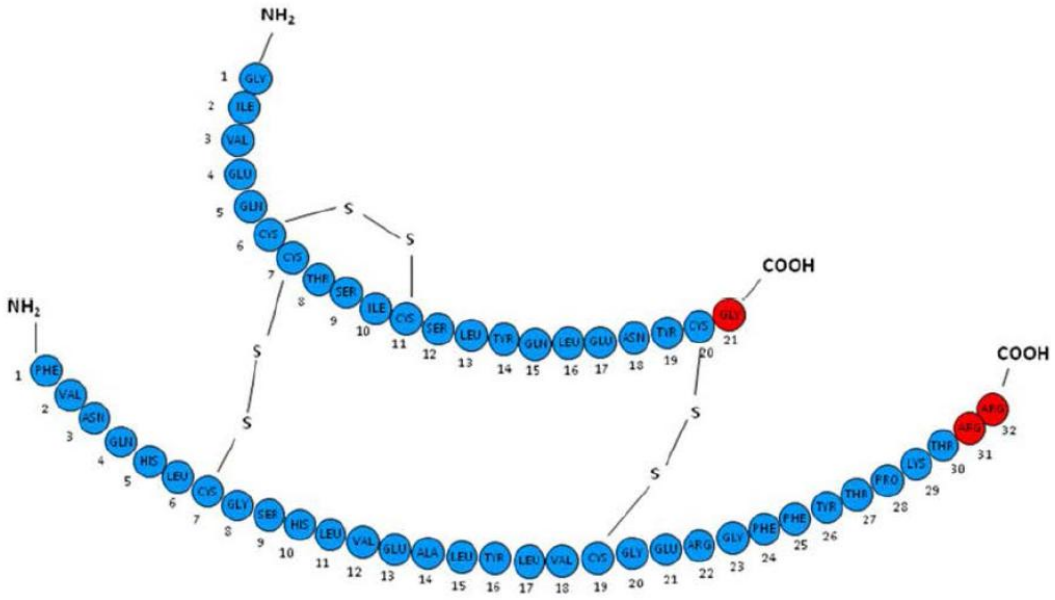


Figure 28: Structure primaire de LY2963016, insuline glargine Lilly, identique à l'insuline glargine de référence Lantus®, (Source EPAR Abasaglar®, EMA)

2.2.2.2 Caractérisation physico-chimique, qualité et études non-cliniques (62,75)

La caractérisation physico-chimique consiste en la vérification de la séquence peptidique, du poids moléculaire de la conformation spatiale, des modifications post-traductionnelles, de la charge et de l'hydrophobicité.

L'insuline glargine Lilly est produite sur la bactérie Escherichia Coli, comme l'insuline glargine de référence.

Les études effectuées ont montré la comparabilité entre l'insuline glargine Lilly et la glargine de référence concernant la structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

LY2963016 et Lantus® ont été considérés comme similaires en termes de puissance et d'activité biologiques. Les formulations des produits finis sont comparables en termes de quantité de métacrésol et de zinc, avec un pH similaire. Le degré de pureté de LY2963016 a été comparable à celui de Lantus®, après analyse du profil chromatographique. Seule une impureté a été détectée pour l'insuline glargine Lilly à un degré faible. Cette impureté a été caractérisée d'un point de vue toxicologique et a fait l'objet de contrôles dans le process de fabrication (75). Le produit fini Abasaglar® a montré des propriétés de précipitation comparables dans des conditions in vitro et en conditions physiologiques.

D'un point de vue non-clinique les données in vitro concernant les affinités de liaison, l'efficacité fonctionnelle et métabolique et les tests de mitogénèse sur hépatocytes de rat ont montré que LY2963016 est similaire à IGlar (76).

2.2.2.3 Etudes de phase I (77–79)

Les études de phase I dans le développement du biosimilaire de l'insuline glargine ont pour objectif de démontrer l'équivalence en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de LY2963016 en comparaison à son produit de référence. Pour Abasaglar®, six études de phase I ont été réalisées : Trois études initiales comparant en « triangulaire » la glargine Lilly versus la glargine de référence autorisée en Europe Lantus® (ABEA), d'une part, la glargine Lilly versus la glargine de référence autorisée aux Etats-Unis (ABEO) d'autre part et enfin les deux glargines de référence entre elles (US vs EU ; ABEN), à la dose de 0,5 U /kg ; puis trois études additionnelles qui testaient :

- la pharmacocinétique à deux autres dosages (ABEM),

-la disponibilité d'Abasaglar® par rapport à Lantus®-UE (ABEI), et enfin,

-la durée d'action chez des patients DT1 (ABEE).

Ces six études étaient toutes monocentriques, menées en clamps euglycémiques chez des volontaires sains, (sauf l'étude ABEE menée chez des patients diabétiques de type 1), randomisés en double aveugle.

Les volontaires sains inclus dans les études ABEA, ABEO, ABEN et ABEM ont chacun reçu les deux traitements à la dose définie dans les protocoles. Il y a eu quatre périodes de crossover avec une période de wash out de sept jours. La durée des clamps était de 24h. Le schéma des études est le suivant :

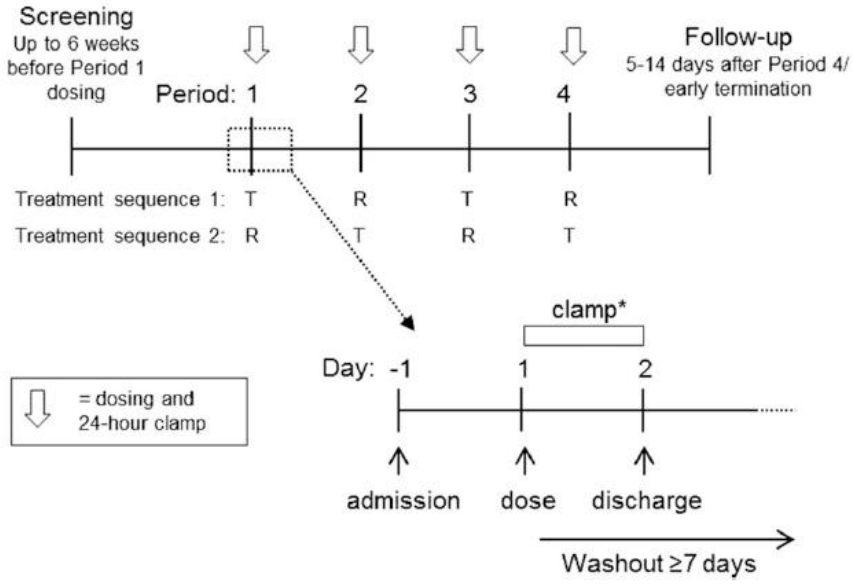


Figure 1—Study design. Schematic of study design for all three studies. The test and reference treatments for each study were LY IGlar vs. EU-approved IGlar, LY IGlar vs. US-approved IGlar, and EU-approved IGlar vs. US-approved IGlar, respectively. *Including collection of serial blood samples for pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments. R, reference treatment; T, test treatment.

Figure 29: Schéma des études de Phase I (ABEA, ABEO, ABEN, ABEM), (Linnebjerg et al, 2015 et Zhang et al, 2017) (77,79)

Concernant les études initiales triangulaires ABEA, ABEO et ABEN (79), l'objectif primaire était de prouver la similarité d'Abasaglar® versus Lantus®, sur le plan pharmacocinétique, après l'injection d'une dose unique de 0,5U/kg, en démontrant que le ratio de deux critères de mesure pharmacocinétique était contenu dans l'intervalle de confiance à 90% à l'intérieur des bornes [0,80 ; 1,25], fixées par la guideline de référence pour les insulines en 2011 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005). Ces deux critères sont l'aire sous la courbe entre 0 et 24h des profils temps-concentration d'insuline, ajustée sur le peptide C, et la concentration maximale dans le sérum du médicament de l'étude.

Les objectifs secondaires concernaient les paramètres pharmacodynamiques tels que le débit de perfusion maximum, et glucose total perfusé.

Au final, ces essais ont inclus 211 volontaires sains, d'une moyenne d'âge de 32 ans environ, plutôt de type caucasien, avec un indice de masse corporelle d'environ 24 kg/m². L'objectif primaire a été atteint, aucune différence significative entre les deux traitements n'a été montrée en termes de pharmacocinétique De même, les résultats sur le plan pharmacodynamique étaient similaires entre les deux traitements. De plus, il n'y a eu aucune différence notable observée sur le plan de la tolérance et de la sécurité entre les deux traitements.

L'étude ABEM (77) testait, selon la même méthodologie deux autres doses : 0,3U/kg et 0,6U/kg. L'étude a randomisé 24 volontaires sains, âgés de 21 à 65 ans, avec un IMC compris entre 18,5 et 29,9 kg/m², sans antécédents de diabète connu. L'objectif primaire a été également atteint,

montrant la bioéquivalence d'Abasaglar® avec Lantus® à ces deux doses, et aucune différence significative sur le plan de la tolérance entre les deux traitements n'a été relevée.

Enfin, l'étude ABEE (78) avait pour objectif principal d'étudier la durée d'action de l'insuline glargine chez les patients diabétiques de type 1. Les objectifs secondaires consistaient en la comparaison des paramètres pharmacocinétiques et certains paramètres pharmacodynamiques entre Abasaglar® et Lantus® chez ces mêmes patients. Il s'agit d'un clamp ici de 42h, dans le cadre d'une étude monocentrique randomisée, en double-aveugle avec deux périodes en cross over, séparées par une période de washout, après une injection unique d'insuline glargine (soit Abasaglar®, soit Lantus®) à la dose de 0,3U/kg.

Les 20 patients inclus dans cette étude étaient d'un âge moyen de 41,5 ans, avec un IMC moyen de 25,64 kg/m² et une ancienneté du diabète entre 3 et 39 ans avant l'inclusion. Leur HbA1c à l'inclusion était entre 6,5 et 8,8%.

La comparaison de l'équivalence pharmacodynamique entre les doses de 0,3 U/kg d'Abasaglar® et de Lantus® a été faite par l'évaluation de plusieurs paramètres décrivant la durée d'action. La durée moyenne a été de 23,8h pour Abasaglar® et de 25,5h pour Lantus®, montrant ainsi par le modèle de Cox pré-spécifié que le ratio Abasaglar®/Lantus® prouve l'absence de différence significative entre la durée d'action d'Abasaglar® et celle de Lantus®. Durant la période de clamp de 42h, les paramètres pharmacodynamiques n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux insulines, concluant à la similarité d'Abasaglar® à Lantus® en termes de durée d'action.

De plus, les profils de tolérance ont été similaires entre les deux insulines étudiées.

Etude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas thérapeutiques	Objectif principal
Etudes de phases I – Equivalence pharmacocinétique (PK)[2]					
ABEA	Etude pivot, randomisée, en double-aveugle, en crossover répliqué sur 4 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	80 sujets randomisés 78 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 18 à 60 ans IMC moyen de 24,9±3,2 kg/m²	ABASAGLAR® ou LANTUS®-UE² 0,5 U/kg, en SC en dose unique.	Démontrer l'équivalence PK d'ABASAGLAR® par rapport à LANTUS®-UE[3].
ABEO	Etude randomisée, en double-aveugle, en crossover répliqué sur 4 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	91 sujets randomisés 82 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 22 à 62 ans IMC de 24,1±2,8 kg/m²	ABASAGLAR® ou LANTUS®-UE² 0,5 U/kg, en SC en dose unique.	Démontrer l'équivalence PK d'ABASAGLAR® par rapport à LANTUS®-US.
ABEN	Etude pivot, randomisée, en double-aveugle, en crossover sur 4 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	40 sujets randomisés 34 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 21 à 65 ans IMC moyen 23,8±2,4 kg/m².	LANTUS®-US et LANTUS®-UE² en SC à la dose de 0,5 U/kg.	Démontrer l'équivalence PK de LANTUS®-UE[2] par rapport LANTUS®-US[2].
ABEM	Etude randomisée, en double-aveugle, en crossover sur 4 périodes, avec 4 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	24 sujets randomisés 23 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains, sans antécédent de diabète de 1er degré connu Agés de 21 à 65 ans IMC de 18,5 à 29,9 kg/m²	ABASAGLAR® ou LANTUS®-UE[2] en SC à la dose de 0,3 et de 0,6 U/kg.	Comparer la PK d'ABASAGLAR® et à celle de LANTUS®-UE[2] après injection de 2 doses différentes.
ABEI	Etude randomisée, en ouvert, en crossover sur 2 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	16 sujets randomisés 13 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 21 à 60 ans IMC de 18,5 à 29,9 kg/m².	ABASAGLAR® ou LANTUS®-UE[2] en SC à la dose de 0,5 U/kg.	Démontrer la biodisponibilité relative d'ABASAGLAR® par rapport à LANTUS®-UE3.
ABEE	Etude randomisée, en double aveugle, en en crossover sur 2 périodes, avec une dose unique d'insuline, en clamp euglycémique post-dose de 42 h.	20 sujets randomisés 20 sujets ayant terminé l'étude	Patients DT1 depuis >1 an avant le début de l'étude Agés de 18 à 60 ans IMC ≤ 29 kg/m² HbA1c ≤ 10,0% Taux de peptide C ≤0,3 nmol/l	ABASAGLAR® ou LANTUS®-UE[2] en SC à la dose de 0,3 U/kg.	Démontrer la durée d'action d'ABASAGLAR® par rapport à LANTUS®-UE² chez des patients DT1

Figure 30 : Résumé des études cliniques de Phase I (d'après une source interne Lilly)

[2] Les recommandations du CHMP suggèrent que les études PK / PD doivent être réalisées en clamp afin de démontrer l'efficacité des biosimilaires de l'insuline avec leur médicament de référence.

[3] LANTUS®-EU = LANTUS® approuvé en Europe / LANTUS®-US = LANTUS® approuvé aux US

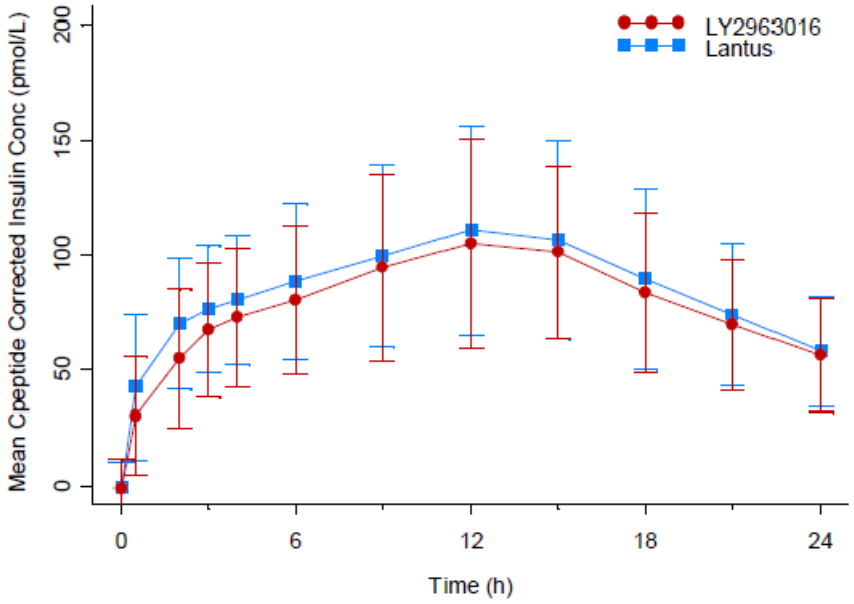


Figure n°31-A : Concentration d'insuline au cours du temps
Profil pharmacocinétique d'Abasaglar® vs Lantus®-UE

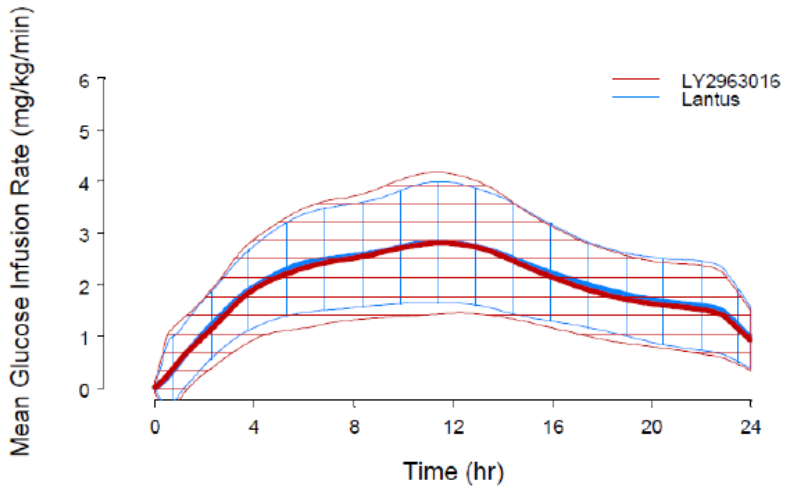
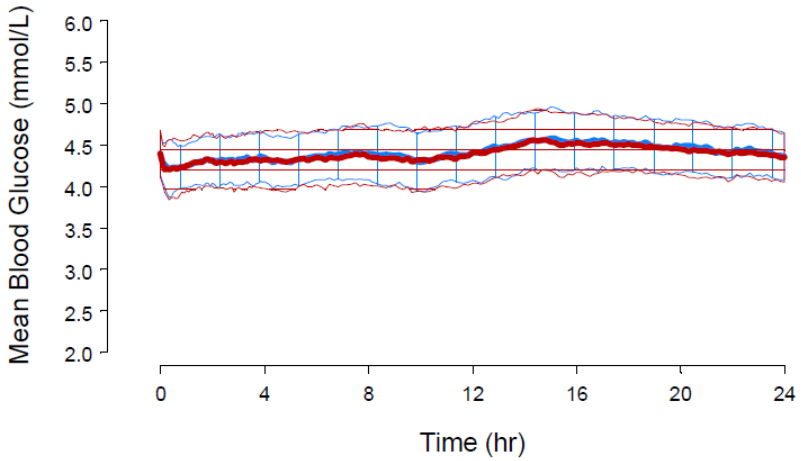


Figure n°31-B : Débit de perfusion de glucose au cours du clamp,
Profil pharmacodynamique d'Abasaglar® vs Lantus®-UE



Note: Thick solid lines are mean profiles and the bands are corresponding 90% confident interval bands.

Figure n°31-C : Glycémie moyenne au cours du clamp

Figure 31 : Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique d'Abasaglar® vs Lantus®-UE (Etude ABEA, Linnebjerg et al 2015)

		Paramètres PK			Paramètres PD	
Essai	Dose UI/kg	ASC [0-24] (pmol.h/l)	ASC [0-inf] (pmol.h/l)	C_{max} (pmol/l)	G_{tot} (mg/kg)	R_{max} (mg/kg/min)
ABEA	0,5	0,91 (0,87 - 0,96)	0,96 (0,90 - 1,02)	0,95 (0,90 - 1,00)	0,95 (0,90 - 1,01)	0,99 (0,93 - 1,05)
ABEI	0,5	0,94 (0,83 - 1,06)	0,91 (0,77 - 1,07)	0,93 (0,83 - 1,04)	0,96 (0,75 - 1,23)	0,95 (0,74 - 1,21)
ABEM	0,3	1,03 (0,91 - 1,16)	0,97 (0,83 - 1,12)	1,03 (0,92 - 1,15)	0,98 (0,78 - 1,24)	1,04 (0,87 - 1,25)
	0,6	1,07 (0,95 - 1,21)	1,04 (0,90 - 1,20)	1,03 (0,92 - 1,16)	0,87 (0,70 - 1,09)	0,94 (0,79 - 1,12)

Figure 32: Analyse statistique des moyennes des paramètres PK/PD chez tous les sujets des études pivots (ratio des moyennes et IC90% du ratio des moyennes obtenues par la méthode des moindres carrés)

2.2.2.4 Etudes de phase III

Les études cliniques de phase II ne sont pas requises dans le plan de développement d'un médicament biosimilaire (cf partie2.1.3). Le plan de développement d'Abasaglar® contient deux études de phase III, menées en bras parallèles, randomisées, avec comparateur actif, multicentriques ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar® versus Lantus® sur la réduction du contrôle glycémique: l'une, chez des patients ayant un diabète de type 1, et l'autre, chez des patients ayant un diabète de type 2. Les deux études ont utilisé le modèle « treat-to-target » pour atteindre les objectifs glycémiques spécifiés dans le protocole, c'est-à-dire que les patients des deux groupes de traitement devaient titrer leur insuline basale de façon à atteindre un objectif de glycémie à jeun identique. La baisse de la glycémie étant alors la même dans les deux groupes, on peut alors

comparer les autres paramètres de façon objective, le niveau de glycémie n'étant plus un « facteur confondant » pour interpréter les résultats.

Nous allons maintenant détailler chacune des deux études, qui ont permis de démontrer la similarité d'Abasaglar® par rapport à Lantus® sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

ELEMENT-1 (80)

❖ **Méthodologie de l'étude**

Il s'agit d'une étude de 52 semaines avec une période de traitement de 24 semaines et une phase d'extension de 28 semaines. Son objectif est de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus®, en association à l'insuline lispro, en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique mesuré par la réduction du taux d'HbA1c, à la marge de 0,4% puis 0,3% chez des patients ayant un diabète de type 1, après 24 semaines de traitement. La non-infériorité était également à démontrer dans le sens inverse, Lantus® versus Abasaglar®.

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, deux bras parallèles, menée en ouvert versus traitement biologique de référence s'est déroulée selon le schéma suivant :

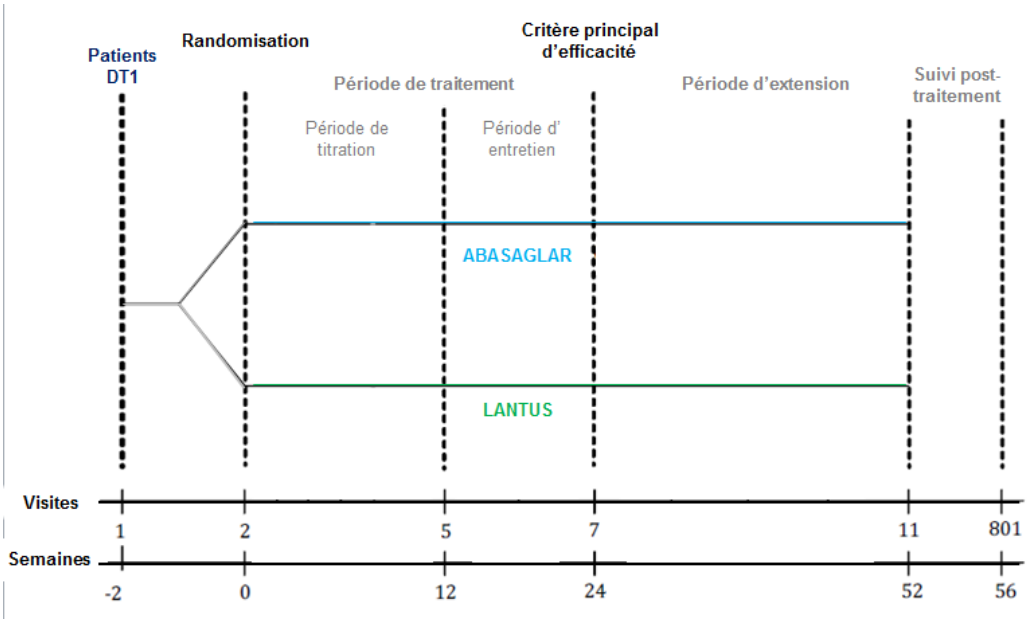


Figure 33: Schéma de l'étude ELEMENT-1 (Blevins et al 2015)

Après une période d'inclusion de deux semaines, les patients ont été traités pendant 24 semaines (période de traitement), puis pendant 28 semaines (période d'extension). Un suivi post-traitement a été effectué durant quatre semaines.

La période de traitement était composée d'une période de titration et d'une période d'entretien. La plupart des ajustements de dose d'insuline (basale et rapide) ont eu lieu pendant la période de titration initiale (semaines 0 à 6). La période de titration a été prolongée jusqu'à 12 semaines pour

les patients nécessitant d'intensifier l'insulinothérapie afin d'atteindre les objectifs glycémiques sans survenue d'hypoglycémie.

Les patients inclus dans cette étude étaient des patients ayant un diabète de type 1 depuis plus d'un an, majeurs, présentant un indice de masse corporelle inférieur à 35 kg/m², une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 11% et un traitement par une insulinothérapie « basal-bolus » depuis plus d'un an, avec pour insuline basale : insuline NPH, insuline glargine ou insuline détémir, depuis au moins 90 jours avant la visite 1, et associée à une insuline rapide (insuline humaine ou analogues).

Le critère principal de jugement était la réduction du taux d'HbA_{1c} entre l'inclusion du patient dans l'étude et la 24ème semaine. Ce critère était accompagné de critères secondaires de jugement qui permettaient de renforcer la preuve de l'efficacité sur le contrôle glycémique. Ces critères étaient le contrôle de la glycémie par autosurveillance en sept points, la variabilité intra-individuelle de l'écart-type de la glycémie à jeun, la réduction du taux d'HbA1c à 6, 12, 36 et 52 semaines, le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7% et un taux d'HbA1c <6,5%, la dose d'insuline basale et d'insuline prandiale à la fin de l'étude (en U/jour et U/kg) et enfin le poids. La mesure de la qualité de vie a également été évaluée, notamment via un questionnaire de satisfaction appelé ITSQ.

Enfin, le profil de tolérance a été étudié par la collecte des évènements indésirables (EI), y compris les événements indésirables graves (EIG), les sorties d'étude pour cause d'évènements indésirables, les événements allergiques et les réactions au site d'injection, les hypoglycémies (sévères, nocturnes, symptomatiques documentées, asymptomatiques), les données biologiques, dont le dosage des anticorps anti-insuline, les signes vitaux et les électrocardiogrammes (ECG).

L'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01421147.

- **Résultats d'efficacité:**

535 patients ont été inclus dans l'étude, 268 dans le bras Abasaglar® et 267 dans le bras Lantus®. A l'entrée dans l'étude, l'âge moyen des patients était de 41 ans, 58% étaient des hommes, le poids moyen était autour de 75 kg et l'indice de masse corporelle, environ 25 kg/m². L'Hb1Ac était équivalente dans les deux bras et s'élevait à 7,8 %. La glycémie à jeûn était de 1,51 g/L et 1,47 g/L dans le groupe Abasaglar® et Lantus®, respectivement. La majorité des patients inclus était déjà traités par l'insuline Glargine à leur entrée dans l'étude (81 et 88% respectivement).

Concernant l'objectif principal de l'étude, la variation d'HbA1c à 24 semaines était une diminution de 0,35% dans le bras Abasaglar® et 0,46% dans le bras Lantus®. La différence entre les deux traitements (0,108%) n'était donc pas statistiquement significative (p=0,055). De même, à la fin de la période d'extension, la différence de variation d'HbA1c entre les traitements était de 0,020 et n'était pas statistiquement significative (p=0,737). L'objectif principal de la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus® a donc été atteint mais aussi l'inverse a été démontré, c'est-à-dire la non-infériorité de Lantus® par rapport à Abasaglar®, aux marges de 0,4% et 0,3%.

Concernant les critères secondaires, aucune différence statistiquement significative n'a été observée aux semaines 6, 36 et 52 concernant la réduction de l'HbA1c, aux marges de 0,3% et 0 ,4%. Seule une différence statistiquement significative a été observée à la semaine 12, en faveur de Lantus®, mais il ne s'agissait pas du moment de la mesure du critère principal d'une part, et cette différence s'explique par la différence de vitesse de titration des insulines par les investigateurs qui

connaissaient l'insuline glargine de référence, et qui ont donc été moins réticents à titrer, d'autre part.

De plus, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux traitements à 24 et à 52 semaines s'agissant des doses d'insulines. En effet, les doses d'insulines glargine d'une part, et d'insuline rapide (lispro), d'autre part ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

De même, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les deux bras de l'étude en ce qui concerne la variation de poids des patients inclus, ni à 24 semaines, ni à 52 semaines. Les prises de poids moyennes entre le début et la semaine 24 et 52 ont été similaires.

La proportion de patients ayant atteint l'objectif d'une HbA1c à 7% à la semaine 24 était similaire dans les deux groupes, aux alentours de 33%. Il en est de même pour l'objectif de 6,5% d'HbA1c (aux alentours de 20 % des patients inclus).

La glycémie à jeun a également été étudiée, et aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes de l'étude, ni à la semaine 24, ni à la semaine 52.

- **Tolérance**

L'étude ELEMENT-1 a également permis de démontrer qu'Abasaglar® était similaire à Lantus® sur le plan de la tolérance.

L'analyse des événements hypoglycémiques a suivi le cadre des directives américaine et européenne sur le diabète, incluant l'ensemble des hypoglycémies : totales, sévères[4], nocturnes, symptomatiques-documentées et asymptomatiques.

Les événements hypoglycémiques ont été rapportés de la façon suivante :

- Chaque fois qu'un patient sentait qu'il présentait un signe ou un symptôme associée à l'hypoglycémie,
- Ou quand la glycémie était inférieure ou égale à 0,7 g/L (ou inférieure ou égale à 3,9 mmol/L), même si le patient ne présentait pas de signes ou de symptômes associés, ou si le patient ne nécessitait pas un traitement correcteur (ADA 2005).

Ces critères ont aussi été évalués pour les hypoglycémies définies par une glycémie inférieure ou égale à 0,54 g/L (3,0 mmol/L) (à la demande de l'EMA).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux bras de l'étude en terme d'hypoglycémies, qu'elles soient totales, nocturnes ou sévères. De plus, le profil de tolérance général a été comparable en termes d'incidence des événements indésirables (EI) et événements indésirables graves (EIG). Sur la durée totale de l'étude, les EIs les plus fréquents ont été : rhinopharyngite (16,4%), infection des voies respiratoires supérieures (8,0%), hypoglycémie (4,7%) et diarrhée (4,1%). Dans les deux groupes, la majorité des événements indésirables ont été de sévérité légère. L'incidence des réactions allergiques a été faible dans les deux groupes et les événements de faible sévérité. Les réactions au site d'injection étaient similaires entre les groupes de traitement et ont été légères à modérées.

[4] Un événement hypoglycémique sévère a été défini comme un événement où le patient n'était "ni capable de se traiter lui-même, ni capable d'appeler l'assistance nécessaire".

Enfin, les anticorps anti-insuline ont été dosés et aucune différence statistiquement significative n'a été détectée entre les deux bras de l'étude. Un nombre très faible de patients a présenté des anticorps anti-insuline, et ce nombre était similaire dans les deux groupes. De plus, chez ce nombre peu élevé de patients présentant des anticorps anti-insuline, leur taux était très faible, ne dépassant pas le seuil de 5%, fixé par les autorités de santé (81).

Pour finir, les scores des questionnaires de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux bras de l'étude, que ce soit pour les domaines évalués ou bien le score global du questionnaire ITSQ. Il en est de même pour les questionnaires sur la glycémie basse chez l'adulte (ALBSS).

	ABASAGLAR® (N=268)	**LANTUS® (N=267)**	**p**
Réduction **moyenne** du taux d'HbA1c entre S0 et S24 (%)	-0,350 ± 0,053	-0,456 ± 0,054	0,061
HbA1c cible <7,0%	34,5%	32,2%	0,646
HbA1c cible ≤6,5%	20,2%	18,4%	0,661
Poids moyen (kg) ± ET	73,92 ± 1,17	72,84 ± 1,19	0,386
Changement **moyen du poids (kg) ± ET**	0,36 ± 0,23	0,12 ± 0,23	0,323
Glycémie journalière moyenne (mmol/l) ± ET	8,32 ± 0,13	8,31 ± 0,13	0,941
Glycémie à jeun moyenne (mmol/l) ± ET	7,99 ± 0,19	7,82 ± 0,20	0,432
Dose moyenne d'insuline basale (U/kg/j) ± ET	0,37 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,238
Changement **moyen de la dose d'insuline basale (U/kg/j) ± ET**	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,587
Dose moyenne d'insuline totale (U/kg/j) ± ET	0,72 ± 0,02	0,70 ± 0,02	0,383
Changement **moyen de la dose d'insuline totale (U/kg/j) ± ET**	0,01 ± 0,02	0,0 ± 0,02	0,711

Figure n°34-A : Statistiques descriptives et estimation de la variabilité des critères principaux et secondaires d'efficacité (résultats à 24 semaines)

		ABASAGLAR® – LANTUS® (IC95%) Différence moyenne entre les traitements
Critère de jugement principal	**Réduction moyenne du taux d'HbA1c entre S0 et S24 (%)**	0,106 (-0,005, 0,217)
Critère de jugements secondaires	**Poids moyen (kg)**	1,08 (-1,37, 3,53)
	Changement moyen du poids (kg)	0,24 (-0,23, 0,71)
	Profil glycémique moyen par autosurveillance en 7 fois par jour (mg/dL)	0,18 (-4,68, 5,04)
	Glycémie à jeun moyenne (mg/dL)	2,88 (-4,32, 10,27)
	Dose moyenne d'insuline basale (U/kg/j)	0,01 (-0,01, 0,04)
	Changement moyen de la dose d'insuline basale (U/kg/j)	0,00 (-0,02, 0,01)
	Dose moyenne d'insuline totale (U/kg/j)	0,02 (-0,02, 0,06)
	Changement moyen de la dose d'insuline totale (U/kg/j)	0,01 (-0,03, 0,04)

Figure n°34-B : Estimation de l'effet des critères de jugement principal et secondaires

Figure 34: Synthèse des résultats de l'étude ELEMENT-1 (Blevins et al 2015)

- **Conclusion**

L'objectif principal d'ELEMENT-1 était de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus® (en association avec l'insuline lispro administrée avant le repas), en termes d'efficacité chez des patients DT1, mesurée par la réduction du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24.

La non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus®, mais aussi la non-infériorité de Lantus® par rapport à Abasaglar® ont été montrées, permettant de conclure à une efficacité équivalente entre les deux produits. Une diminution significative du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24 ($p<0,001$), ainsi qu'entre l'inclusion et la semaine 52 ($p<0,001$), a été observée dans les deux bras de traitement.

Une diminution de la glycémie, ainsi que des variations similaires des doses d'insuline et du poids, ont été observées de façon similaire avec Abasaglar® et Lantus®, entre l'inclusion et la semaine 24, ainsi qu'entre l'inclusion et la semaine 52.

Un profil de tolérance similaire entre les deux produits, comprenant les hypoglycémies de plusieurs catégories et les événements indésirables survenus en cours de traitement, a été établi.

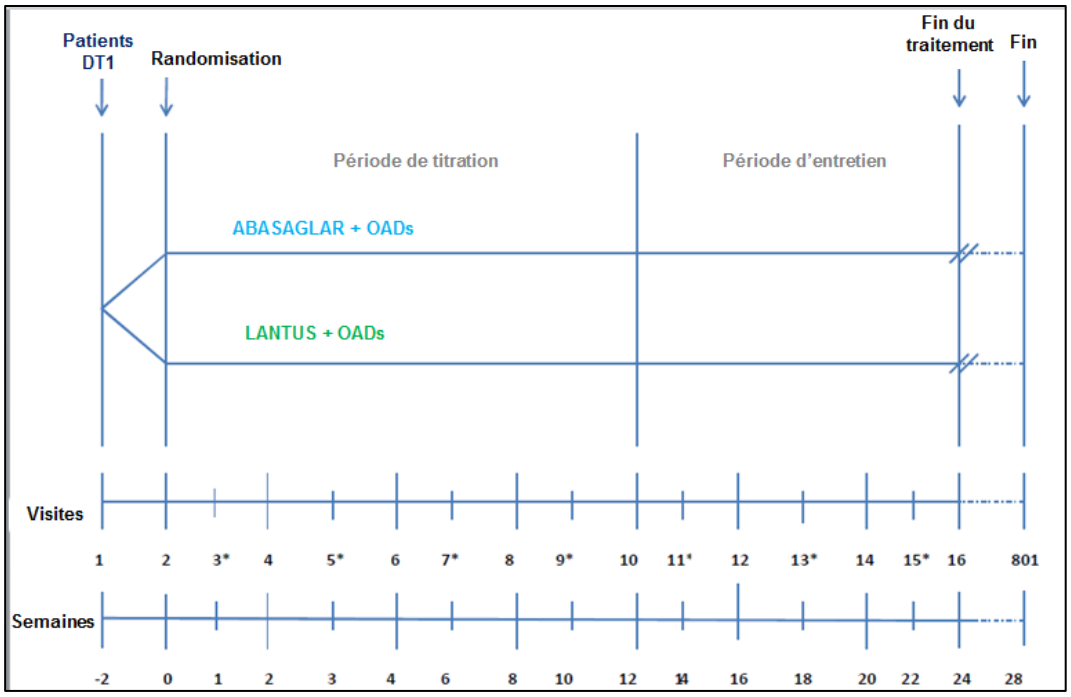
En conclusion, Abasaglar® et Lantus®, en association avec l'insuline lispro, sont des traitements d'efficacité et de sécurité similaires en termes de contrôle de la glycémie.

ELEMENT-2 (82)

❖ **Méthodologie de l'étude**

Cette étude est une étude de 24 semaines, avec une période de suivi de quatre semaines donc plus courte que la précédente mais présentant l'atout majeur d'avoir été menée en double aveugle. Elle avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus®, à la marge de 0,4%, puis si atteinte, à la marge de 0,3%, en association à des antidiabétiques oraux (ADO), en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique mesuré par la réduction du taux d'HbA1c, chez des patients diabétiques de type 2. La non-infériorité dans le sens inverse Lantus® versus Abasaglar® était ici aussi un objectif secondaire.

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, deux bras parallèles, menée en double aveugle versus traitement biologique de référence s'est déroulée selon le schéma suivant :



* les visites suivi d'un * correspondent aux consultations téléphoniques

Figure 35: Schéma de l'étude ELEMENT-2 (Rosenstock et al 2015)

Cette étude, menée en « treat-to-target », a été divisée en trois périodes : une période d'inclusion de deux semaines des patients DT2, suivie de la randomisation, une période de traitement de 24 semaines et une période de suivi de quatre semaines. La période de traitement a été composée d'une période de titration et d'une période d'entretien. La plupart des ajustements de dose d'insuline ont eu lieu pendant la période de titration initiale (semaines 0 à 12) de sorte que la dose d'insuline basale était relativement stable au cours de la période d'entretien (semaines 13 à 24).

Les patients inclus dans cette étude devaient être majeurs, ayant un diabète de Type 2 diagnostiqué, traité par au moins deux ADO à des doses stables pendant 12 semaines avant le début de l'étude, associés ou non à l'insuline glargine de référence. Leur indice de masse corporelle devait être inférieur à 45 kg/m². Si le patient inclus était naïf de traitement par insuline, son taux d'HbA1c devait être compris entre 7 et 11%, s'il était préalablement traité par Lantus®, son taux d'HbA1c devait être inférieur à 11%. Le traitement préalable par une insulinothérapie basal-bolus, ou bien par une insuline rapide, ainsi que le traitement par un GLP-1 dans les 90 derniers jours étaient des critères d'exclusion de l'étude.

Le critère principal de jugement était la réduction du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la 24ème semaine (ou à la valeur du taux d'HbA1c à la dernière observation). Ce critère était accompagné de critères secondaires de jugement qui permettaient de renforcer la preuve de l'efficacité sur le contrôle glycémique. Ces critères étaient le contrôle de la glycémie par autosurveillance en sept points, la variabilité intra-individuelle de l'écart-type de la glycémie à jeun, la réduction du taux d'HbA1c à 4, 8, 12, 16, 20 et 24 semaines, le pourcentage de patients avec un taux d'HbA1c <7% et un taux d'HbA1c <6,5%, la dose d'insuline basale à la fin de l'étude (en U/jour et U/kg) et enfin le poids. La mesure de la qualité de vie a également été évaluée, notamment via un questionnaire de satisfaction appelé ITSQ.

Enfin, le profil de tolérance a été étudié par la collecte des évènements indésirables (EI), y compris les événements indésirables graves (EIG), les sorties d'étude pour cause d'évènements indésirables, les événements allergiques et les réactions au site d'injection, les hypoglycémies (sévères, nocturnes, symptomatiques documentées, asymptomatiques), les données biologiques, dont le dosage des anticorps anti-insuline, les signes vitaux et les ECG.

L'étude est enregistrée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT01421459.

❖ Résultats d'efficacité

Au total, 756 patients ont été inclus dans ELEMENT-2, 376 patients dans le bras Abasaglar®, et 380 dans le bras Lantus. Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux bras de traitement. A l'entrée dans l'étude, l'âge moyen était de 58,8 ans et la moitié était de sexe masculin. Leur indice de masse corporelle était d'environ 31,9 kg/m², leur ancienneté du diabète s'élevait en moyenne à 11,5 ans et l'HbA1c moyenne dans les deux groupes était de 8,3%. La majorité des patients avait une fonction rénale normale, les autres ayant une altération de cette fonction d'intensité légère à modérée.

A l'entrée dans l'étude, environ 80% des patients étaient traités par des sulfamides hypoglycémiants, et. 80% de patients étaient traités par deux ADO au moins. La combinaison la plus fréquente (≥ 10%) était Metformine+sulfamide (62% des patients) ou Metformine + IDPP-4 (10,1% des patients).

40% des patients inclus étaient déjà traités par Lantus®. Cette étude incluait donc 60% de patients naïfs d'insuline glargine.

L'objectif principal était de démontrer qu'Abasaglar® est non-inférieure à Lantus® en termes d'efficacité, mesurée par la réduction du taux d'HbA1c entre le début de l'étude et après 24 semaines de traitement, en association avec des ADOs.

La variation du taux d'HbA1c observée dans le bras de traitement Abasaglar® entre l'inclusion et la mesure finale (p<0,001) était de -1,29% et de -1,34% pour le bras Lantus®.

La différence entre les deux bras de traitement de la réduction moyenne du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la mesure finale a été de 0,05% (IC95% : [-0,07% - 0,18%], p=0,403). Ainsi, la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus® a été montrée aux marges de non-infériorité de 0,4% et de 0,3%.

La non-infériorité de Lantus® par rapport à Abasaglar® a également été montrée dans la comparaison secondaire des traitements. Abasaglar® et Lantus® ont été considérés comme ayant une efficacité équivalente.

Concernant les critères secondaires, aucune différence statistiquement significative n'a été observée aux semaines 4, 8, 12, 16, 20 et 24 entre les deux bras de l'étude, aux marges de 0,3 et 0,4%.

De plus, l'augmentation de la dose journalière moyenne d'insuline basale entre l'inclusion et la semaine 24 a été similaire entre les deux groupes de traitement. Par ailleurs, les augmentations du poids moyen des patients ont été significativement plus faibles dans le bras Abasaglar® par rapport au bras Lantus® entre le début de l'étude et certaines visites mais il n'y avait pas de différences significatives à la fin de l'étude concernant ce critère.

La proportion de patients ayant atteint l'objectif d'une HbA1c à 7% à la semaine 24 était similaire dans les deux groupes, aux alentours de 50%, il en est de même pour l'objectif de 6,5% d'HbA1c (aux alentours de 28 % des patients inclus).

La glycémie à jeun a également été étudiée, et aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes de l'étude, à la fin de l'étude.

- **Tolérance**

Sur le plan de la tolérance, comme dans ELEMENT-1, les hypoglycémies ont été rapportées selon les mêmes définitions et il n'y avait pas différence statistiquement significative entre les deux bras de l'étude en termes d'hypoglycémies, totales, nocturnes ou sévères. De plus, le profil de tolérance général a été comparable en termes d'incidence des événements indésirables et événements indésirables graves. Les écarts entre les fréquences des événements indésirables (EI) sont moindres que dans l'étude ELEMENT-1, qui était en ouvert car cette seconde étude a été menée en double-aveugle. A 24 semaines, 50,3% des patients avaient présenté un EI soit 52,1% des patients traités par Abasaglar®, et 48,4% des patients traités par Lantus® (p=0,310). Les EIs les plus fréquents ont été : rhinopharyngite (5,7%), infection des voies respiratoires supérieures (4,5%) et diarrhée (3,0%).

Il n'y a pas eu de différence significative sur le nombre d'EIs et d'hypoglycémies entre les bras de traitement, à l'exception des troubles vasculaires, où l'incidence a été significativement plus élevée dans le bras Abasaglar® (21 patients soit 5,6%) que dans le bras Lantus® (9 patients soit 2,4%) (p=0,026).

La survenue de réactions au site d'injection a été similaire dans les deux groupes, et dans la plupart des cas, ces réactions ont été des douleurs légères à modérées.

La proportion de patients ayant des anticorps détectables a été comparable dans les deux études, à l'exception d'une différence significative sur l'ensemble de l'étude, dans le sous-groupe de patients DT2 précédemment traités par Lantus® (Abasaglar® : 14,6% ; Lantus®: 5,0% (p=0,07)). Cette différence peut s'expliquer par une différence significative sur les traitements préalables entre les deux bras de traitement dès l'entrée dans l'étude.

Pour finir, les scores des questionnaires de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux bras de l'étude, que ce soit pour les domaines évalués ou bien le score global du questionnaire ITSQ. Il en est de même pour les questionnaires sur la glycémie basse chez l'adulte (ALBSS).

	ABASAGLAR® (N=268)	**LANTUS® (N=267)**	**p**
Réduction moyenne du taux d'HbA1c entre S0 et S24 (%)	-1,286 ± 0,06	-1,338 ± 0,06	0,403
HbA1c cible <7,0%	48,8%	52,5%	0,340
HbA1c cible ≤6,5%	26,8%	30,4%	0,293
Poids moyen (kg) ± ET	85,51 ± 1,32	84,93 ± 1,32	0,663
Changement **moyen du poids (kg) ± ET**	1,78 ± 0,25	2,02 ± 0,25	0,334
Glycémie journalière moyenne (mmol/l) ± ET	7,57 ± 0,13	7,67 ± 0,13	0,401
Glycémie à jeun moyenne (mmol/l) ± ET	5,94 ± 0,11	6,06 ± 0,11	0,265
Dose moyenne d'insuline basale (U/kg/j) ± ET	0,50 ± 0,03	0,48 ± 0,03	0,393
Changement **moyen de la dose d'insuline basale (U/kg/j) ± ET**	0,36 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,827

Figure n°36-A : Statistiques descriptives et estimation de la variabilité des critères principaux et secondaires d'efficacité

Critère de jugement principal		**ABASAGLAR® – LANTUS®** Différence moyenne entre les traitements (IC95%)
	Réduction moyenne du taux d'HbA1c entre S0 et S24 (%)	0,052 (-0,070, 0,175)
Critère de jugements secondaires	**Poids moyen (kg)**	0,576 (-2,02, 3,17)
	Changement **moyen du poids (kg)**	-0,243 (-0,74, 0,25)
	Profil glycémique moyen par autosurveillance en 7 fois par jour (mg/dL)	-1,80 (-5,95, 2,34)
	Glycémie à jeun moyenne (mg/dL)	-2,16 (-5,953, 1,62)
	Dose moyenne d'insuline basale (U/kg/j)	0,02 (-0,03, 0,07)
	Changement **moyen de la dose d'insuline basale (U/kg/j)**	-0,01 (-0,05, 0,04)

Figure n°36-B : Estimation de l'effet des critères de jugement principal et secondaires

Figure 36: Synthèse des résultats de l'étude ELEMENT-2 (Rosenstock et al 2015)

Conclusion

L'objectif principal de l'étude ELEMENT-2 était de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus® (en association avec des ADOs), en termes d'efficacité chez des patients DT2, telle que mesurée par la réduction du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 24.

La non-infériorité d'Abasaglar® par rapport à Lantus®, mais aussi la non-infériorité de Lantus® par rapport à Abasaglar® ont été montrées, permettant de conclure à une efficacité équivalente entre les deux produits.

Une diminution significative du taux d'HbA1c depuis l'inclusion et la dernière valeur prise de l'HbA1c ($p<0,001$) a été observée dans les deux bras de traitement.

Une diminution de la glycémie, ainsi que des variations des doses d'insuline et du poids, ont été observées de façon similaire avec Abasaglar® et Lantus®, entre l'inclusion et la semaine 24.

En conclusion, Abasaglar® et Lantus®, en association des ADOs, sont des traitements d'efficacité similaire en termes de contrôle de la glycémie.

Abasaglar® a été bien tolérée aussi bien chez les patients diabétiques de type 1 que chez les patients diabétiques de type 2. Les profils de tolérance d'Abasaglar® et de Lantus® ont été similaires en termes d'évènements indésirables graves, d'évènements indésirables rapportés pendant le traitement, d'hypoglycémie, de mesures biologiques (incluant les auto-anticorps) et de signes vitaux. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'apparition de nouveaux évènements indésirables quel que soit le bras de traitement.

En résumé, nous pouvons voir qu'Abasaglar®, premier biosimilaire de l'insuline glargine autorisé en Europe a fait l'objet d'un plan de développement robuste, complet et conforme aux exigences des

autorités européennes pour prouver sa biosimilarité avec son produit de référence Lantus® 100 U/mL.

Les résultats des études versées au dossier d'AMM ont montré qu'Abasaglar® était une option de traitement supplémentaire d'insuline basale pour les patients ayant un diabète de type 1 ou de type 2 puisque son efficacité et sa tolérance étaient comparables à celles de Lantus®. Son statut de biosimilaire offre une alternative économique importante dans l'efficience de la prise en charge du diabète.

2.2.3 Autres données avec Abasaglar®

2.2.3.1 Analyses post-hoc

Les études pivots ELEMENT 1 et ELEMENT 2 ont fait l'objet d'analyses post-hoc pré-spécifiées dont l'une concerne notamment l'évolution du contrôle glycémique dans les sous-groupes de patients déjà traités par l'insuline glargine avant leur entrée dans les études.

- Ainsi, les résultats de ces patients qui ont intégré le bras «insuline glargine Lilly » (switchs) ont pu être comparés à ceux qui ont intégré le bras « insuline glargine de référence », continuant ainsi leur insuline initiale. Dans l'étude ELEMENT-1, cela concernait 84,5% des patients inclus et dans l'étude ELEMENT-2, 39,6% des patients.

  Que ce soit chez les patients DT1 (ELEMENT-1) ou DT2 (ELEMENT-2), préalablement traités par Lantus®, la réduction de l'HbA1c a été similaire dans les deux groupes de traitement à 24 semaines et à 52 semaines dans ELEMENT-1 et à 24 semaines dans ELEMENT-2. Les autres critères explorés, tels que le pourcentage de patients atteignant l'objectif cible, ou bien l'augmentation des doses d'insuline (basale et prandiale, le cas échéant) au cours de l'étude, la glycémie moyenne et la glycémie à jeun, n'ont également mis en évidence aucune différence significative entre les groupes Lantus® et Abasaglar®. Seule la différence de prise de poids a été statistiquement significative en faveur du groupe traité par Lantus® dans l'étude ELEMENT-1, avec une augmentation de 1,81±0,42 kg dans le groupe LY IGlar et 0,41±0,39 dans le groupe IGlar, p=0,035.

  Concernant le taux d'hypoglycémies totales, symptomatiques documentées, nocturnes ou sévères a été similaire dans les deux groupes de traitement, dans les deux études. De même le profil de tolérance mesurant l'incidence des effets indésirables graves ou non, des réactions au site d'injection et des événements allergiques est similaire dans les deux groupes.

  Ces données en sous-groupes montrent qu'Abasaglar® est une insuline glargine bien tolérée et efficace pour les personnes ayant un diabète de type 1 ou de type 2 déjà traités par Lantus®, ce qui plaide en faveur d'une interchangeabilité sûre entre les deux insulines (83).

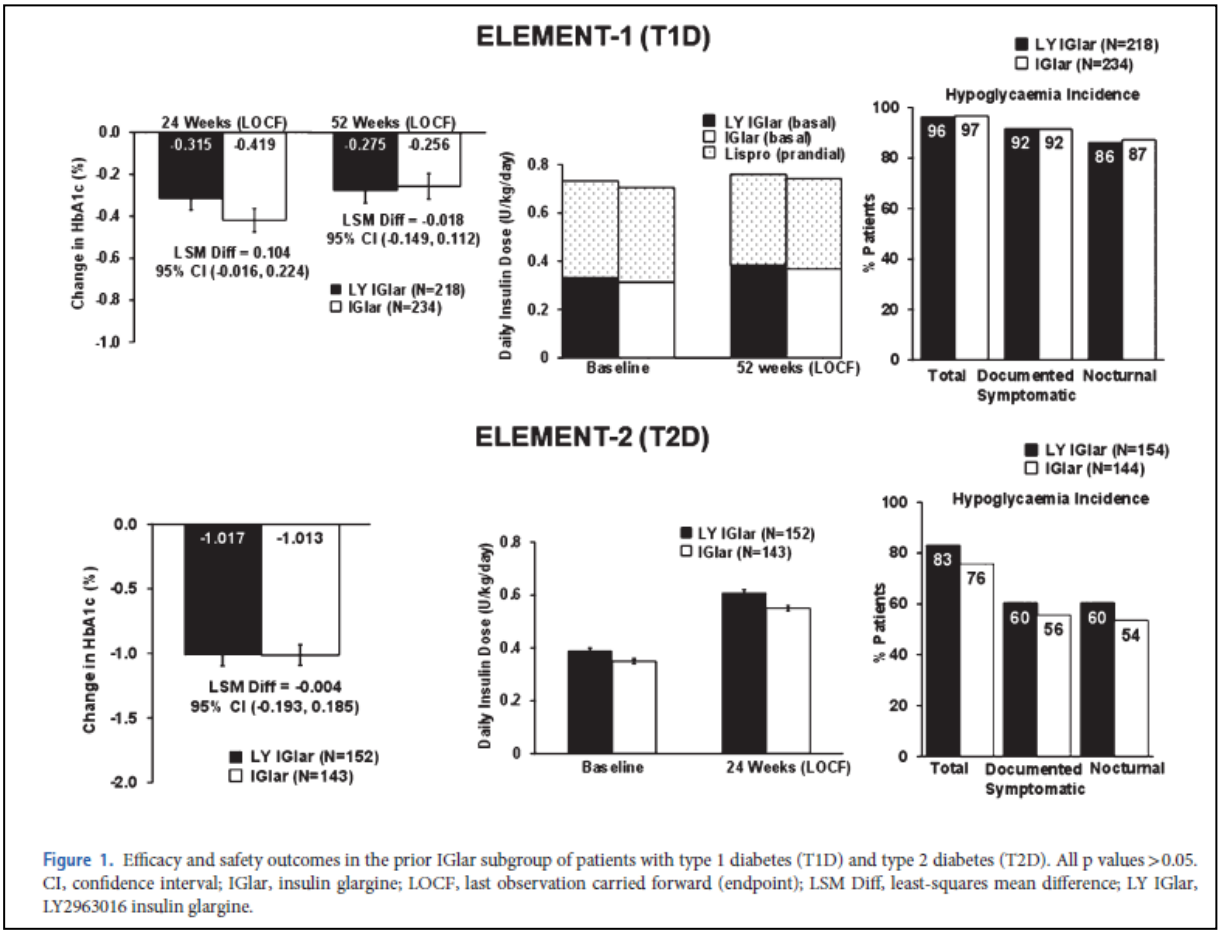


Figure 1. Efficacy and safety outcomes in the prior IGlar subgroup of patients with type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D). All p values >0.05. CI, confidence interval; IGlar, insulin glargine; LOCF, last observation carried forward (endpoint); LSM Diff, least-squares mean difference; LY IGlar, LY2963016 insulin glargine.

Figure 37: Résultats principaux de l'analyse du sous-groupe « Patients préalablement traités par insuline glargine avant entrée dans les études ELEMENT-1 et ELEMENT-2 (Hadjiyianni et al 2016)

- Comme vu précédemment, l'immunogénicité est un critère important pour les produits biologiques et en particulier les biosimilaires. Une seconde analyse post-hoc a donc été menée afin d'avoir des données sur ce critère concernant Abasaglar®.

  En effet, cette analyse a comparé les taux d'anticorps anti-insuline, l'incidence des anticorps anti-insuline glargine détectables ainsi que leur incidence sur le taux d'événements indésirables survenus au cours des études ELEMENT-1 et ELEMENT-2, chez les patients traités par Lantus® et par Abasaglar® ainsi que dans les sous-groupes des patients naïfs d'insuline ou préalablement traités par Lantus®. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour ces critères. Seule une différence a été notée dans le groupe Abasaglar® concernant l'incidence d'anticorps détectables sur la totalité chez les patients diabétiques de type 2 préalablement traités par Lantus®, mais cette différence ne s'est retrouvée ni lors de la mesure finale de ce critère à 24 semaines ni dans l'analyse des événements indésirables.

  De façon générale, les taux d'anticorps anti-insuline étaient inférieurs à 5% dans les deux groupes de traitement. Aucune corrélation entre le niveau d'anticorps anti-insuline et l'évolution clinique finale n'a été établie dans les deux études. Les critères analysés pour cela étaient l'HbA1c, la dose d'insuline basale et le taux d'hypoglycémies par patient sur 30 jours.

et n'ont entraîné aucun impact sur la sécurité ou l'efficacité cliniques du traitement par insuline glargine.

De même, dans une analyse de 2017, les résultats cliniques des patients présentant les plus hauts taux d'anticorps ont été analysés et, il n'y a pas eu d'impact sur l'efficacité et la sécurité des deux produits. Abasaglar® et Lantus® étaient similaires dans ce sous-groupe de patients (84).

En résumé, on peut dire qu'Abasaglar® et Lantus® ont un profil d'immunogénicité similaire, sans impact sur la sécurité ou l'efficacité clinique (85).

- Enfin, une autre analyse de sous-groupe a été effectuée, en fonction de l'âge des patients à l'entrée dans les deux études. En effet, les résultats sur la réduction de l'HbA1c, ainsi que sur les autres critères d'efficacité et de tolérance décrits dans les autres études ont été analysés selon que les patients avaient plus ou moins de 65 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre Abasaglar® et Lantus® dans les sous-groupes des moins de 65 ans, ni des + de 65 ans. L'efficacité et la tolérance ont été similaires entre les deux produits pour chaque sous-groupe. Cette analyse apporte des données qui confirment qu'Abasaglar® est similaire à Lantus® dans la population âgée, son utilisation peut se faire selon les mêmes modalités dans cette population (86).

Les analyses post-hoc ont permis de collecter des données rassurantes en termes d'efficacité mais aussi de sécurité, permettant de renforcer la similarité d'Abasaglar® et ainsi permettre d'apporter des arguments forts en faveur de l'interchangeabilité entre ce biosimilaire et son insuline de référence, problématique médico-économique importante.

2.2.3.2 Abasaglar® étudié dans le monde

Les études présentées dans la partie 2.2.2 sont celles qui ont été versées au dossier de demande d'AMM d'Abasaglar® en Europe et aux Etats-Unis et au Japon. En vue de son autorisation dans d'autres pays, des études complémentaires ont pu être menées pour être conforme aux exigences des autorités locales.

- ELEMENT-5 : Son design ressemble à celui d'ELEMENT-2, mais en ouvert. Sa particularité est qu'elle a inclus 493 patients, majoritairement asiatiques, afin de collecter des données de comparaison entre Lantus® et Abasaglar® dans cette population. Les caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude étaient similaires entre les deux bras de traitement. A 24 semaines, la réduction de l'HbA1c était similaire dans les deux groupes, démontrant ainsi à nouveau la non-infériorité d'Abasaglar® versus Lantus®, à la marge de 0,4%, et inversement. Tous les autres résultats secondaires ainsi que les critères de sécurité (hypoglycémies et effets indésirables et immunogénicité) ont été similaires entre les deux produits, sauf un

point du profil glycémique en sept points, celui précédant le petit déjeuner. La réduction de la glycémie à jeun dans ce profil était statistiquement différente, et en faveur de Lantus® (LY IGlar − 2,37 mmol/L; IGlar − 2,69 mmol/L; P = 0,007). En conclusion, ELEMENT-5 a montré qu'Abasaglar® et Lantus®, associés à des antidiabétiques oraux chez les patients diabétiques de type 2 ont présenté un contrôle glycémique similaire et un profil de tolérance comparable dans la population étudiée (87).

- Trois études supplémentaires ont également été menées en 2020 en Chine afin de présenter des données dans la population Chinoise : Il s'agit d'une étude de phase 1, comparant les caractéristiques pharmacocinétiques d'Abasaglar® et Lantus® chez 58 sujets sains, et de deux études de Phase 3, toutes en ouvert, et de même design qu'ELEMENT-1 et ELEMENT-2, incluant respectivement 272 et 536 patients. Les résultats ne sont pas encore publiés à ce jour (88–90).

- Une étude multicentrique de phase 4 est également en cours en Inde. Son critère de jugement principal est la survenue d'hypoglycémies inférieures à 0,54 g/L (=54 mg/dL) entre 0 et 24 semaines. Cet essai étudiant uniquement Abasaglar® et devant inclure 250 patients, doit être clôturéen août 2021 (91).

- Enfin, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une formulation concentrée à 200U/mL ont été étudiées, pour rechercher la bioéquivalence avec la formulation à 100U/mL mais les résultats n'ont pas été publiés (92).

2.2.4 Eléments post-commercialisation

Abasaglar® a obtenu son AMM européenne le 9 septembre 2014, sous le nom d'Abasria®. Ce nom présenté également pour le territoire américain a été refusé par la FDA. Le nom de Basaglar® a donc été proposé pour le monde entier, mais a finalement été modulé en Abasaglar® pour l'Europe, le 3 décembre 2014. Il contracte la notion d'insuline BASAle, et de GLARgine.

En France, comme dans d'autres pays, Lilly s'était allié à Boeringher-Ingelheim pour co-développer et co-promouvoir Abasaglar® auprès des professionnels de santé.

2.2.4.1 Résumé des caractéristiques du produit (39,40)

Abasaglar® est une insuline glargine classée parmi les médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues injectables à longue durée d'action, de code ATC A10AE04.

Elle est indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de deux ans.

La solution injectable en sous-cutané uniquement, concentrée à 100 unités/mL est disponible sous les deux présentations suivantes :

- Cartouche de 3 mL, compatible avec les stylos réutilisables Lilly
- Stylo prérempli jetable KwikPen® de 3 mL, délivrant jusqu'à 80 unités par injection (Figure 38)

Le Stylo prérempli jetable connecté Abasaglar® Tempo Pen™ de 3 mL, délivrant jusqu'à 80 unités par injection, associé au connecteur optionnel Smart Button et à une application mobile adaptée a été ajouté à l'AMM depuis mars 2021 et devrait être disponible prochainement en France (avis de transparence reçu le 9 septembre 2020).



Figure 38: Stylo pré-rempli jetable KwikPen®, contenant Abasaglar® (Source : https://diabeteetobesite.fr/abasaglar-le-premier-biosimilaire-de-linsuline-glargine-en-france)

En raison de son statut de biosimilaire, son Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) est le même que celui de son produit de référence Lantus®. Il cite une seule fois son statut de biomilaire et ne fait pas mention des études de bioéquivalence, d'efficacité et de tolérance qui ont été menées pour l'obtention de son AMM. Les études mentionnées sont celles du dossier d'AMM de Lantus®.

Par ailleurs, on peut noter que l'indication pédiatrique et l'utilisation chez la femme enceinte reposent sur l'extrapolation de son efficacité et de sa tolérance similaires chez les adultes DT1 ou DT2 versus Lantus® car aucune étude spécifique n'a été conduite pour ces deux populations. Concernant la population pédiatrique, Lilly avait proposé un protocole d'investigation à des pédiatres qui avaient estimé qu'il était inutile d'imposer la lourdeur d'un essai clinique à des enfants alors qu'Abasaglar® avait prouvé sa biosimilarité chez des personnes ayant un diabète de type 1 au sein d'un plan de développement robuste. De plus, la règlementation européenne n'impose pas de plan d'investigation pédiatrique pour les biosimilaires.

Les deux différences existant entre les RCP d'Abasaglar® et Lantus® concernent la formulation de la solution finale (un excipient utilisé est différent, cf partie 2.2.2.1) et les durées de conservation qui sont de deux ans et trois ans respectivement pour les stylos pré-remplis jetables uniquement.

2.2.4.2 Plan de gestion de risques et pharmacovigilance

Conformément aux exigences de l'EMA, Abasaglar® a fait l'objet d'un plan de gestion de risques lors de sa mise sur le marché et d'une surveillance en pharmacovigilance au même titre que les nouveaux médicaments.

Le plan de gestion des risques concernaient les points suivants :

- Hypoglycémies
- Réactions d'hypersensibilité
- Réactions au site d'injection
- Erreur médicamenteuse (confusion avec une autre insuline)
- Cancérogénicité
- Immunogénicité
- Utilisation au cours de la grossesse
- Utilisation chez les enfants de moins de deux ans

La mise en garde des patients et des professionnels de santé a été prévue via la notice et le résumé des caractéristiques du produit. Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Comittee) a estimé ces mesures suffisantes pour minimiser les risques liés à l'utilisation du produit dans les indications proposées.

De plus, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Comittee) a jugé que la pharmacovigilance habituelle (Rapport des Periodic Safety Update Reports (PSUR)) serait suffisante pour identifier et caractériser les risques liés au produit ainsi que l'efficacité des mesures de minimisation des risques (75).

2.2.4.3 Prix

Depuis février 2021, une boîte de cinq stylos jetables Abasaglar®KwikPen® coûte 38,49€ PPTTC versus 44,12€ PPTTC pour cinq stylos jetables Lantus® SoloStar®, soit une différence de 13%. (Vidal 2021 et Base de données des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie). L'historique des prix d'Abasaglar® est détaillé dans la partie 3.2.2 Admission au remboursement et prix.

3 INTERET ET ENJEUX DES BIOSIMILAIRES EN FRANCE ET EN EUROPE : LE CAS DE L'INSULINE GLARGINE

3.1 Paysage des biosimilaires

Le premier biosimilaire a été approuvé en Europe en 2006. Il s'agissait d'un biosimilaire de l'hormone de croissance fabriqué par Sandoz. Puis d'autres biosimilaires ont rapidement vu le jour, balayant ainsi un grand nombre d'aires thérapeutiques différentes. Les derniers biosimilaires arrivés sur le marché sont les antinéoplasiques traitant plusieurs cancers. En diabétologie, le premier biosimilaire a été Abasaglar®. Le développement d'une insuline biosimilaire requiert une expertise dans le processus de production et de contrôle de la qualité. D'ailleurs, d'autres biosimilaires d'insulines avaient tenté d'accéder au marché européen en 2007 sans y parvenir ; le laboratoire Marvel Life Sciences Private Ltd (Bombay, Inde) avait en effet proposé le dossier de trois biosimilaires : une insuline humaine régulière (Marvel Rapid®), une insuline isophane de longue durée (Marvel Long®) et une mixte à 30% d'insuline humaine (Marvel Mix®). Les demandes d'AMM avaient été jugées trop peu solides par le CHMP, c'est-à-dire ne présentant pas toutes les preuves de sa biosimilarité avec les médicaments de référence et pointant des failles importantes dans la production et les procédures de contrôle de la qualité. Marvel a également retiré ses trois demandes d'AMM additionnelles en 2012 pour les insulines Solumarv®, Isomarv® medium et Combimarv® reconnaissant que leur plan de développement n'était pas à la hauteur des exigences des autorités règlementaires européennes. Ces exemples illustrent non seulement la complexité et la difficulté de développer un médicament biosimilaire mais aussi le niveau d'exigences des autorités règlementaires européennes.

Abasaglar®, lui, a satisfait aux standards règlementaires, par son plan de développement solide, décrit en partie 2.2. Premier biosimilaire commercialisé en ville comme à l'hôpital, il ouvre la voie des biosimilaires en diabétologie, en Europe et en France.

Tous les biosimilaires approuvés en Europe ne sont pas commercialisés en France.

Les Etats-Unis ont reconnu le statut de biosimilaire beaucoup plus tardivement. En effet, le premier texte portant sur la reconnaissance des biosimilaires date de 2009, permettant la création d'une voie d'enregistrement « raccourcie » (abbreviated) pour « *les produits biologiques qui ont démontré être hautement similaires (biosimilaire) à des* produits biologiques approuvés par la FDA ou interchangeables avec ces derniers ». Ces prémices ont été confirmées en 2010 par la loi Obama du 23 mars 2010 (The Patient Protection and Affordable Care Act) puisque la FDA a reçu le pouvoir d'autoriser des biosimilaires. Plusieurs guidelines ont été publiées à la suite de cette loi, en 2012, 2013 et 2014, ce qui porte à 2015 l'approbation du 1er biosimilaire aux Etats-Unis, Zarxio® (filgrastim, biosimilaire du Neupogen®). Le nombre de médicaments reconnus est par conséquent beaucoup moins important qu'en Europe. Cependant, le contenu du dossier de demande d'AMM est très proche de celui exigé en Europe.

Une des particularités de la réglementation des *follow-on biologics (biosimilaires)* est que la FDA, contrairement à l'Europe, accorde un an d'exclusivité pour le premier biosimilaire interchangeable approuvé.

D'ailleurs le retard pris par les Etats-Unis peut probablement s'expliquer par le fait que la discussion porte simultanément sur les critères de similarité des produits et sur les conditions de leur « interchangeabilité » (93)

Sur l'Annexe 3 présentant le paysage complet des biosimilaires en Europe, on peut toutefois constater que certains biosimilaires ont été retirés du marché, généralement à la demande des titulaires des AMM, pour des raisons commerciales.

3.2 Enjeux économiques des biosimilaires en France

Suite à l'introduction des génériques, passée en force et considérée comme un échec, le virage des biosimilaires se devait d'être différent pour être réussi. Cependant, les attentes sont nombreuses compte tenu du réservoir d'économies substantielles potentielles que représentent les biosimilaires. En effet, ces économies sont estimées entre 500 millions et 1 milliards d'euros à l'horizon 2022 (93,94).

3.2.1 Marché des biosimilaires

En 2019, le marché du médicament en France représentait environ 60 milliards d'euros, en légère hausse par rapport à 2018 mais globalement stable depuis 2013(95).

Le marché des médicaments biologiques, considéré comme l'un des secteurs les plus dynamiques du secteur pharmaceutique, avec quatre représentants sur dix nouveaux médicaments mis sur le marché, a introduit de nombreux nouveaux traitements contre des maladies rares et potentiellement mortelles (63).

Le marché des médicaments biologiques s'élevait à 7,3 milliards d'Euros dont deux milliards étaient biosimilarisés. Avec 25% du marché total et 40% du marché hospitalier, les biologiques représentent environ quatre milliards d'euros en ville et trois milliards à l'hôpital.

La première génération de produits biopharmaceutiques fabriqués grâce aux technologies recombinantes a été lancée dans les années 1970-80. Depuis une quinzaine d'années, les brevets qui protègent ces médicaments arrivent à expiration au fur et à mesure et permettent ainsi à d'autres entreprises pharmaceutiques de s'emparer des molécules et d'en créer des médicaments biosimilaires, moins onéreux (63).

Les débuts de la pénétration des biosimilaires ont été timides. Leur accès au marché s'est confronté à de nombreuses barrières à commencer par un développement et une production complexes et une règlementation exigeante. La question de la substitution par le pharmacien, restée longtemps non tranchée, et de l'interchangeabilité par le médecin finalement éclaircie récemment, laissant transparaître la problématique de la confiance des différents acteurs (médecins, autorités, patients) à l'égard de ce type médicament n'a pas aidé les industriels à se lancer dans ce secteur.

Cependant, avec l'arrivée de plus en plus de biosimilaires, ce marché connaît une croissance effrénée, porté par les molécules à l'origine coûteuses, sources d'économies importantes.

En 2019, on comptait en effet 12 nouveaux biosimilaires en 2 ans, avec un chiffre d'affaire total de plus de 770 millions d'euros, soit une hausse de 50% par rapport à 2018. La demande des hôpitaux croît de 40% par an et représente maintenant 60% des ventes de biosimilaires. Ceux-ci représentaient 34% des ventes de médicaments biologiques (94,96). Les dépenses en villes liées aux biosimilaires s'élèvent à 306 millions d'euros et sont représentées par 22 biosimilaires, contre 471 millions à l'hôpital pour 31 biosimilaires, répartis en 15 groupes biologiques similaires (97).

L'enjeu du marché des biosimilaires se situe donc à tous les niveaux, en ville comme à l'hôpital.

Comme leurs molécules biologiques de référence, les biosimilaires soignent des pathologies lourdes dans des aires thérapeutiques où les traitements s'initient surtout à l'hôpital (rhumatologie, dermatologie, oncologie, gastrologie, diabétologie). Ils sont délivrés et renouvelés en ville pour partie d'entre eux. Une stratégie possible, adoptée par le gouvernement grâce à l'article 51 de la Loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017 est donc de cibler l'hôpital par les mesures incitatives à la prescription pour atteindre la ville, en misant sur l'effet source (cf partie 3.2.4.1).

Le taux de pénétration des biosimilaires est de plus en plus important. Cela s'explique d'une part par le recul et l'expérience que les acteurs de santé ont désormais de ce type de médicaments depuis près de 15 ans, et d'autre part par les incitations mises en place par les autorités pour les économies qu'ils représentent. Cependant, ces taux de pénétration, restent largement en deçà des objectifs ambitieux de 80% en 2022, que le gouvernement s'était fixé dans la Stratégie Nationale 2018-2022 (98).

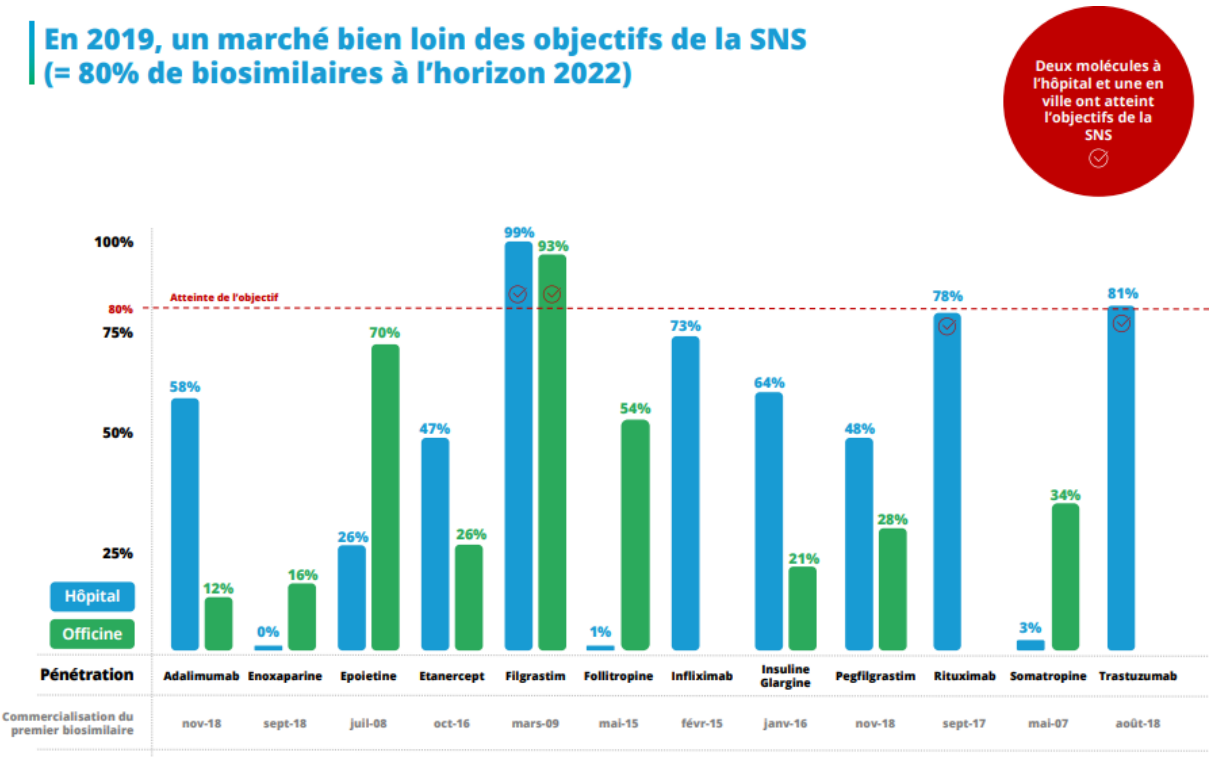


Figure 39: Taux de pénétration à l'hôpital et en ville des principaux biosimilaires en France, en 2019 (Dossier du Gemme, Janvier 2020) (97)

Seuls deux biosimilaires, le filgrastim et le trastuzumab ont atteint les 80% de taux de pénétration. On notera que l'insuline glargine est bien implantée à l'hôpital avec une présence à 64%.

Dans la partie 3.2.3.2, nous verrons que les biosimilaires ont été limités jusqu'en 2017 aux initiations de traitement, ce qui peut expliquer une vitesse de pénétration lente.

3.2.2 Admission au remboursement et prix

Jusqu'en 2019, tous les médicaments biosimilaires accédaient au marché en se soumettant à une évaluation complète comme toute nouvelle spécialité, contrairement aux génériques qui passaient directement à la négociation de prix après l'obtention de leur AMM.

Après l'obtention de l'AMM, la commission de la transparence (CT) procédait donc à l'évaluation clinique de chaque nouveau produit dont les biosimilaires, en attribuant un niveau de Service Médical Rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Pour les biosimilaires, le SMR a été dans tous les cas identique à celui du médicament de référence, et l'absence d'ASMR était conclue (ASMR V).

En accord avec cette politique d'évaluation clinique appliquée en France en 2015, Abasaglar® a obtenu un SMR important comme Lantus® et une ASMR V dans la prise en charge du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de deux ans. Sa place dans la stratégie thérapeutique est également identique à celle de Lantus® , tout comme sa population cible, estimée entre 811 400 et 813 200 patients (43,99).

Depuis la parution au JO du 3 août 2019 du décret n° 2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires, la procédure d'évaluation des biosimilaires par la CT est simplifiée et alignée sur celle des génériques. Les biosimilaires peuvent alors, directement après l'obtention de l'AMM, négocier leur prix avec le CEPS (100).

La politique de prix pour les biosimilaires est différente de celle des génériques qui applique une baisse systématique de 60% au générique versus le princeps, qui baisse lui-même de 20%.

Avant 2018, le prix hospitalier du médicament de référence était réduit de 10 % au moment de l'arrivée du biosimilaire. En 2018, cette baisse a été portée à 30 %. Le remboursement est effectué grâce au même « tarif de responsabilité » entre référence et biosimilaire et une révision de ces tarifs a lieu régulièrement en fonction de l'évolution des prix pratiqués.

En ville, le prix du médicament de référence est désormais automatiquement diminué de 20 % lors de l'arrivée de son premier biosimilaire. Elle est de 40 % pour les biosimilaires eux-mêmes avec révision à 18 et 24 mois des tarifs (101).

Ce n'était pas le cas lors de l'arrivée d'Abasaglar® sur le marché français, et son prix PFHT, publié Journal Officiel du 07/01/2016 avait été négocié avec le CEPS, et fixé à 34,92€, soit un prix public TTC

de 44,54€. Cela représentait une décote de près de 18% par rapport à Lantus® (vs son prix au 2 Janvier 2016) (102). Cela représentait une baisse de 8,8€ PPTTC par rapport à Lantus®.

A l'échéance du brevet de Lantus®, et donc de l'octroi de l'AMM d'Abasaglar®, deux décotes successives avaient été publiées au Journal Officiel du 22/09/2015 : une première de 12% effective au 01/10/2015 et une seconde de 3,4% effective au 02/01/2016, soit une décote totale de 15%. (103), ce qui porte la différence entre le prix d'Abasaglar® et le prix de Lantus® avant ces deux décotes à 30%.

Puis, à partir de Janvier 2018, Lantus® et Abasaglar® ont subi des baisses de prix successives parallèles.

Nom commercial et présentations	PFHT	PPTTC	Date d'application
ABASAGLAR® 100 U/mL cartouches et stylo pré-remplis KwikPen®	34,92€	44,54€	Janvier 2016
	34,92€	43,86€	Janvier 2018
	34,92€	41,75€	Janvier 2019
	33,17€	39,74€	2 Janvier 2019
	33,17€	38,40€	Janvier 2020
	33,17€	38,69€	30 Septembre 2020
	33,17€	**38,49€**	Février 2021
LANTUS® 100 U/mL cartouches et stylo pré-remplis Solostar™	52,50€	67,49€	Avril 2007
	49,88€	63,73€	Avril 2012
	49,88€	62,42€	Janvier 2015
	43,89€	55,38€	Octobre 2015
	43,89€	55,09€	1er janvier 2016
	42,40€	53,34€	2 Janvier 2016
	42,40€	52,66€	Janvier 2018
	42,40€	50,36€	Janvier 2019
	38,16€	45,48€	2 janvier 2019
	38,16€	44,12€	01 janvier 2020
	38,16€	44,45€	30 septembre 2020
	38,16€	**44,21€**	**2 janvier 2021**

Figure 40: Historique de l'évolution des prix des insulines glargine 100U/mL (Source : Base de données des médicaments et information tarifaire)

Depuis Février 2021, le prix de la boîte de cinq cartouches ou de cinq stylos jetables KwikPen® d'Abasaglar® est de 38,49€ PPTTC, (JO du 12 janvier 2021) soit une réduction de 13% par rapport à Lantus®, vendu à 44,21€ PPTTC la boîte cinq cartouches ou stylos jetables Solostar®, à partir de Janvier 2021.

3.2.3 Interchangeabilité et substitution

3.2.3.1 Définitions préalables :

Interchangeabilité : L'interchangeabilité est un acte à responsabilité médicale qui permet de prescrire en continuité de traitement un biosimilaire en lieu et place de son médicament biologique de référence et inversement.

Substitution : Acte de délivrance pharmaceutique qui permet au pharmacien de remplacer le médicament biologique de référence prescrit par le médecin par son biosimilaire.

Dans les deux cas, l'EMA ne donne pas de recommandation et laisse les pays membres de l'UE établir leur propre législation au niveau local.

3.2.3.2 Positionnement général en France :

Bien que le premier biosimilaire autorisé en France date de 2006, l'ANSM (anciennement Afssaps) publie son premier rapport d'expertise à ce sujet en 2011. Dans cette première entrée en matière, la distinction entre générique et biosimilaire est affirmée et le principe d'interchangeabilité et de substitution est écarté, par manque encore de visibilité des effets indésirables potentiels sur le long terme sur le plan de l'immunogénicité (104).

En 2013, l'ANSM publie un deuxième état des lieux plus fourni et insiste sur la notion de sécurité : l'ANSM recommande, après une première administration, de ne pas modifier le produit administré au patient afin de limiter les risques d'immunogénicité et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance. » Elle écarte donc à nouveau la notion d'interchangeabilité et réserve donc la prescription des biosimilaires aux initiations de traitement (105).

En 2016, l'ANSM publie un troisième état des lieux sur les biosimilaires qui reprend à nouveau la définition, le contexte et les exigences applicables aux biosimilaires. Elle revient sur la notion d'interchangeabilité qu'elle encourage mais à trois conditions (106) :

- informer le patient et recueillir son accord ;
- assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient).

Toutefois, ces conditions interpellent les prescripteurs dans leur mise en œuvre concrète et ne permettent finalement pas d'augmenter la confiance dans les biosimilaires et leur nombre de prescriptions.

Il faudra attendre, d'une part la publication de la liste des groupes de biosimilaires par l'ANSM en juillet 2016, suite à leur création par la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, et d'autre part l'instruction de la DGOS n°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 03 août 2017 destinée directement aux ARS et aux établissements de santé, pour que l'interchangeabilité prenne toute son ampleur. Cette instruction avance le fait que les études cliniques et précliniques menées ne sont pas superposables à ce qui est pratiqué avec le générique puisqu'une bioéquivalence pharmacocinétique ne suffit pas. Une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques, et de nouveaux essais cliniques, dans le but de fournir des données de qualité, sécurité et efficacité solides sont nécessaires. De plus, et surtout, elle fixe un nouveau cadre législatif applicable à leur prescription en clarifiant ainsi : un médicament biosimilaire peut être prescrit à tout moment du traitement et la prescription des médicaments biosimilaires devient comparable à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit à l'initiation ou au cours d'un traitement. De même que la prescription d'un médicament biosimilaire induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques de référence, mais aucune obligation supplémentaire(107). Cette instruction facilite l'interchangeabilité entre référence et biosimilaire et encourage ainsi la prescription des biosimilaires, devenus des acteurs thérapeutiques et économiques incontournables.

Enfin, en Novembre 2017, la HAS publie un document de « Bon usage des médicaments biosimilaires ». Elle y résume la définition d'un biosimilaire et les exigences réglementaires nécessaires à son développement ; la notion d'interchangeabilité possible à tout moment par le médecin prescripteur dans le respect de la liste publiée par l'ANSM ; les bénéfices patients et économiques engendrés par la prescription (108).

Compte-tenu de cet historique, Abasaglar® a commencé son introduction sur le marché en étant recommandé plutôt à des patients naïfs de traitement d'insuline. Puis petit à petit, l'interchangeabilité avec Lantus® a été admise et de plus en plus pratiquée.

Règles de prescription d'un biosimilaire (Article L5125-23-2 CSP) :

« Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse "non substituable, en continuité de traitement". Dans tous les cas, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. »

- **Substitution par le pharmacien**

Elle est d'abord inscrite dans la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 à l'article 47 (article L5125-23-3 CSP) et soumise à conditions :

-elle peut avoir lieu lorsque le biosimilaire délivré appartient au même groupe biologique similaire mentionné par le code la sécurité sociale à l'article L-5121-1 ;

-uniquement lors de l'initiation du traitement biologique (patient naïf) ou bien pour assurer la continuité de traitement déjà initié ;

-si le prescripteur n'a pas exclu cette possibilité.

Le pharmacien doit inscrire le nom du biosimilaire délivré sur l'ordonnance.

Faute de décret d'application encadrant cette substitution, elle n'a jamais pu être appliquée. La loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la Sécurité Sociale pour 2020 supprime définitivement, dans son article 42 alinéa 6°, cette possibilité au pharmacien pour les produits biologiques pour des raisons de traçabilité difficile à établir.

3.2.3.3 En diabétologie

3.2.3.3.1 Recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Les recommandations en vigueur en diabétologie sont celles publiées en Janvier 2013. Elles sont donc antérieures à la mise sur le marché du 1er biosimilaire de l'insuline. La nouvelle note de cadrage édictée en 2020 ne fait pas mention des biosimilaires. Cependant on peut noter que la HAS accorde une grande importance à l'efficience de la prise en charge du patient et donc au coût du traitement (7,109). La reconnaissance de l'efficience d'un traitement par un biosimilaire de l'insuline, aussi sûr et efficace que l'insuline de référence sera peut-être intégrée à la prochaine version.

3.2.3.3.2 Prise de position de la Société Francophone du diabète (SFD)

La Société Francophone du diabète (SFD) est la société savante référente dans la discipline en France. Parmi les missions qu'elle s'est donnée, la rédaction de référentiels, consensus ou recommandations occupe une part importante. Elle est très écoutée par ses pairs ainsi que les médecins généralistes.

En 2017, elle publie sa première prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2, intégrant les nouvelles données, en vue de clarifier une démarche devenue complexe et de personnaliser les parcours thérapeutiques selon les situations cliniques et le rapport bénéfices/risques, sans oublier les aspects pharmaco-économiques de la prise en charge globale. De ce fait, la SFD recommande le recours au biosimilaire de l'insuline

glargine 100 U /mL, dès que le choix de traitement se porte sur une insulinothérapie basale par insuline glargine, pour des raisons médico-économiques assumées.(6)

Dans le paragraphe 16 (Choix de l'insuline) de sa version de décembre 2019, la SFD réaffirme qu'il faut préférer dès que possible le recours à un biosimilaire de l'insuline glargine 100 U/mL à d'autres analogues de l'insuline, réservés pour des situations spécifiques, afin de diminuer le coût de traitement.(110)

Cela montre que quatre ans après la mise sur le marché d'Abasaglar®, les diabétologues sont devenus familiers avec le biosimilaire de l'insuline.

3.2.4 Mesures incitatives

La pénétration des médicaments biosimilaires sur le marché constitue un enjeu important d'efficience et de la qualité de prise en charge des patients dans les années à venir. Le développement de ce type de médicaments apporte un bénéfice double :

-diversifier l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée et donc réduire les risques de rupture de stock

-trouver des marges d'efficience sûres en bénéficiant de la baisse des prix due à la concurrence entre les laboratoires.

Afin de tirer parti de l'arrivée des biosimilaires, les autorités françaises ont mis en place des mesures financières visant à inciter les prescripteurs à utiliser les biosimilaires.

Comme l'insuline glargine est le premier biosimilaire pouvant être prescrit et délivré en ville, ce secteur est tout autant incité que celui de l'hôpital à avoir davantage recours au biosimilaire.

3.2.4.1 A l'hôpital

L'insuline glargine fait partie des médicaments de prescription hospitalière exécutée en ville (PHMEV), c'est-à-dire prescrits à l'hôpital au moment de la sortie et délivrés dans les officines de ville. Cela entraîne un « effet source » de l'hôpital sur la ville, puisque la prescription des médecins hospitaliers a un impact sur les prescriptions des médecins de ville, généralistes principalement, qui s'approprient petit à petit les médicaments utilisés à l'hôpital.

Pour obtenir un « effet source d'économies » global (ville et hôpital), les autorités ont mis en place des mécanismes d'incitation financière successifs.

Le premier mécanisme, élaboré en 2018 par l'Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale, consiste en la rémunération des établissements hospitaliers qui prescrivent des biosimilaires en PHMEV, à la condition d'avoir préalablement signé un contrat d'amélioration de la

qualité et de l'efficience des soins (CAQES) avec l'ARS. L'objectif de ce contrat est d'améliorer les pratiques en matière de régulation des prescriptions médicamenteuses et dispositifs médicaux, la pertinence et la sécurité des soins. Applicable à compter du 1er janvier 2018, il lie l'Agence Régionale de Santé (ARS), la Caisse Primaire d'Assurance Maladie locale (CPAM) et l'établissement de santé. Des objectifs de performance dans plusieurs domaines sont contractualisés et l'évaluation annuelle de ces objectifs peut donner lieu soit à une sanction s'ils ne sont pas atteints soit à un intéressement en cas d'économies réalisées. C'est le cas pour la progression de la prescription des biosimilaires : trois produits étaient concernés par cette mesure incitative dont l'insuline glargine. Le dispositif consistait en la rémunération de l'établissement de santé par l'ARS de 20% de la différence entre le prix du médicament biologique de référence et son biosimilaire, soit 1,75€ pour chaque boîte d'insuline glargine prescrite à l'hôpital et délivrée en ville et pour chaque prescription en ville renouvelée à la suite de cette prescription hospitalière. Le contrat est signé pour une durée maximale de cinq ans (111,112).

Le second mécanisme élaboré est inclus dans l'Article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2018 (Loi n°2017-1836 du 30 décembre 2017). Il s'agit d'une expérimentation auprès de 40 établissements ayant candidaté à l'appel à projet. Le mécanisme consiste à reverser aux établissements 30% des économies générées en ville par la prescription hospitalière de médicaments biosimilaires des groupes étanercept et insuline glargine par l'établissement de santé. Elle est conditionnée au fait que l'établissement mette en place un schéma incitatif à destination du ou des services hospitaliers qui y participent, c'est-à-dire que les services prescripteurs ayant recours aux biosimilaires toucheront directement 30% de la différence entre le prix du médicament de référence et de son biosimilaire. Le calcul se décline de la manière suivante :

Rémunération= V2019 * R* t2019

où: – V2019 représente le volume de prescription de l'établissement pour l'année 2019. Pour chaque établissement, ce volume de prescription correspond au nombre de boîtes (le cas échéant ajusté) délivrées en ville pour les patients rattachés à cet établissement. Il inclut les boîtes de médicaments biosimilaires et les boîtes de médicaments référents ;

– R est la rémunération marginale correspondante, c'est-à-dire la rémunération incitative pour une boîte de médicament biosimilaire délivrée à la place d'une boîte de médicament référent. Le niveau de cette rémunération marginale est de 30 % pour cette expérimentation, soit 2,63€ pour l'insuline glargine ;

– t2019 est le taux de recours réalisé pour l'année 2019 aux médicaments biosimilaires de la classe. Pour l'insuline glargine, le taux de recours au biosimilaire Abasaglar® se calcule en fonction du recours au groupe de références Lantus® et Toujéo®.

L'expérimentation est en place jusqu'au 1er octobre 2021. L'objectif est d'augmenter de 15 points le taux de prescription des biosimilaires dans les établissements participant, en comparaison avec d'autres établissements hospitaliers comparables participant soit au CAQES soit à aucune incitation.

Les deux expérimentations (CAQES et Article 51) ne sont pas cumulables (113).

Cette augmentation de part de marché des biosimilaires à l'hôpital aura automatiquement un impact sur les prescriptions de la ville et entrainera in fine des économies pour l'assurance maladie.

3.2.4.2 En ville, la ROSP

La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP), créée en 2011, est un dispositif qui s'adresse à certaines spécialités médicales exercées en libéral : médecin traitant de l'adulte, médecin traitant de l'enfant, cardiologue libéral, gastro-entérologue et hépatologue libéral, endocrinologue, diabétologue et nutritionniste libéral. Cette rémunération est basée sur un système d'indicateurs sur lesquels des objectifs quantitatifs sont fixés. Chaque indicateur représente un certain nombre de points, qui lorsque le médecin atteint l'objectif correspondant est valorisé financièrement. Le but de ce système est de faire évoluer les pratiques pour atteindre les objectifs de santé définis par convention avec l'assurance maladie. Les indicateurs ont été revus à plusieurs reprises depuis sa création et balayent plusieurs thématiques : le suivi des pathologies chroniques, la prévention, l'efficience des prescriptions.

Pour le médecin traitant de l'adulte, la ROSP repose sur 29 indicateurs représentant un maximum de 940 points, la valeur d'un point étant de 7€.

L'indicateur « prescription de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine » est apparu dans le dispositif de 2017. Il est composé de trois critères clés : le seuil minimal en nombre de patients, l'objectif intermédiaire et l'objectif cible. Cet indicateur « prescription de biosimilaire de la glargine » a évolué au cours des différentes évolutions de la ROSP(114).

Année	Objectif intermédiaire	Objectif cible	Seuil minimal	Nombre de points
2017(115)		≥20%		30
2018(116)	5%	≥10%	10 boîtes	39
2020(117)	4%	≥40%	10 boîtes	30

Figure 41: Evolution des indicateurs de prescription du biosimilaire de l'insuline glargine au sein de la ROSP (source pré-citées dans le tableau)

Le rapport charges et produits de l'Assurance Maladie de 2019 indique une amélioration continue de l'indicateur « Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine ». De 0,2% en 2016, il passe à 2,8% en 2017, puis à 9,1% en 2018 et 14,1% en 2019, affichant une augmentation respective de 2,6, puis 6,3 puis 5,2 points (118–120). Ces résultats encourageants montrent l'impact des politiques incitatives concernant les biosimilaires en ville.

En 2020, le dénominateur du ratio devient « nombre de boîtes de médicaments appartenant au groupe biologique similaire d'insuline glargine de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'ANSM, prescrites par le Médecin Traitant à ses patients », en lieu et place de « parmi les prescriptions d'insuline glargine », ce qui signifie que le pourcentage de biosimilaire de la glargine se calcule par rapport aux prescriptions totales d'insuline glargine 100U/mL et non plus d'insuline glargine en général (100 U/mL et 300 U/mL).

3.3 Perspectives

3.3.1 Dans le coût du diabète

3.3.1.1 Coût du diabète dans le monde et en Europe

Le diabète représente un poids économique énorme dans tous les pays du monde.

Les coûts totaux liés au diabète comprennent les coûts directs : traitements, prise en charge des complications, des hypoglycémies, hospitalisations… et les coûts indirects : décès prématurés, invalidité liés au diabète, diminution de la population active, mortalité, absentéisme et présentéisme…

La fédération internationale du diabète estime les dépenses de santé liées aux coûts directs du diabète à 760 milliards de dollars au niveau mondial. Ce chiffre est en augmentation constante et les projections sont impressionnantes (845 milliards d'Euros pour 2045).

L'Europe se classe au troisième rang parmi les pays où les dépenses liées au diabète sont les plus importantes, avec un total de 161 milliards de dollars, soit 21 % des dépenses mondiales (4)

La part des médicaments est variable selon les systèmes de santé des pays et présente une grande disparité.

3.3.1.2 Coût du diabète en France et répartition des dépenses

La Fédération Internationale du Diabète estime que 16,9 milliards USD ont été dépensés à cause du diabète en 2019, plaçant la France en septième position pour le total des dépenses de santé dues au diabète (4).

Le rapport charges et produits 2020 de l'Assurance maladie estime que le diabète est le septième poste de dépenses de l'assurance maladie, avec un montant de 7,2 milliards d'euros pour le régime général (soit 8,5 milliards d'euros pour l'ensemble des régimes) (119).

Toutefois, il est important de noter que les soins de ville concentrent 84% de l'ensemble des dépenses dues au diabète.

Même si la part des médicaments parmi les postes de dépenses remboursées aux patients diabétiques oscille entre 20 et 29% selon les études (119,121,122), les rapports charges et produits de 2019 à 2021 montrent que le montant des celles-ci reste constant autour de 2 500 millions d'euros.

Année	Pathologie	Ensemble des dépenses remboursées	Ensemble des soins de ville	*Dont* soins de médecins	*Dont* médicaments	Ensemble des hospitalisations	Ensemble des prestations en espèces
2016	Diabète	8120	6763	722	2468	814	543
2017	Diabète	8290	6950	764	2449	803	537
2018	Diabète	8487	7132	714	2470	798	557

Figure 42 : Evolution des dépenses de l'AM (en millions d'euros) remboursées par le régime général extrapolées à l'ensemble des régimes de 2016 à 2018 pour le diabète (Source : Rapports charges et produits de 2019 à 2021)

Les autres postes de dépenses engendrées pour les patients diabétiques sont les hospitalisations pour 42%, les soins de villes pour 31%, les indemnités journalière et pensions d'invalidité pour les 6% restants (21% pour le médicament) (122).

3.3.1.3 Coût de l'insulino-thérapie et de l'insuline glargine

Les patients diabétiques de type 2 représentent la majorité des patients diabétiques. Ceux traités par insuline sont les patients diabétiques qui consomment le plus de soins.

Le passage à l'insuline est accompagné d'une augmentation des montants totaux moyens annuels présentés au remboursement de 5 025 € tous schémas d'insuline confondus et de 3650 € en cas de traitement par insuline basale seule sur la base de la comparaison effectuée avec les projections des dépenses observées sur les années antérieures.

La comparaison des remboursements moyens des personnes traitées pour le diabète, selon le type de diabète, conduite lors de l'étude ENTRED de 2007, montrait que ce montant s'élevait à 10 413 € par patient par an pour les patients diabétiques de type 2 insulino-traités contre 6 927 €/an pour les patients diabétiques de type 1 et 3 625 € pour les diabétiques de type 2 non traités par insuline. Une étude plus récente conduite à partir des données de l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) a évalué la consommation annuelle moyenne de soins d'un patient DT2 traité par insuline (toute l'année) à 12 509 € (± 14462) en 2013 (121). Cette consommation était augmentée de 8 630 € en moyenne par rapport à une population non diabétique de même âge, sexe et aire géographique(123).

Cependant, l'augmentation du coût par patient traité par insuline versus les patients non traités par insuline ne peut s'expliquer que par l'insuline elle-même. En effet, les patients qui nécessitent une prise en charge par l'insuline sont des patients qui sont à un stade avancé de la maladie, chez qui les complications commencent à apparaître et qui ont recours régulièrement aux soins de santé. De plus, la moyenne d'âge des patients qui instaurent de l'insuline étant élevée, le recours aux soins infirmiers à domicile est très fréquent et s'ajoute au coût de l'insulinothérapie (123).

3.3.1.4 Economies réalisées en ville grâce à Abasaglar® depuis 2016

Néanmoins, les dépenses présentées au remboursement 2020 pour l'insuline, dont l'insuline glargine, restent élevées pour la société. En 2020, elles s'élevaient à 367 735 702 €, d'après la somme des montants remboursés imputés à toutes les insulines dans le rapport Médic'AM 2020 (consulté le 12 mai 2021). Les leviers pour réduire ces coûts sont donc tous bienvenus.

Comme déjà mentionné plus haut, les dépenses dues aux traitements, dont l'insuline, sont essentiellement des dépenses de ville.

Dans le tableau suivant sont présentées les économies engendrées par Abasaglar® en ville depuis son lancement en France, en Janvier 2016. Elles ont été calculées de la manière suivante : le total des dépenses obtenu par le nombre de boîtes remboursées d'Abasaglar® chaque année, multiplié par le prix d'une boîte d'Abasaglar® pour la période donnée comparé au total que cela aurait représenté si chaque boîte d'Abasaglar® avait été une boîte de Lantus®, vendue au prix en vigueur à la même période. Les prix pris en compte sont ceux décrits à la figure 40. Les variations de prix en cours d'année ont été prises en compte par un calcul des totaux mois par mois.

Année	2016	2017	2018	2019	2020	2021 (janvier et février)
Nombre d'unités d'Abasaglar® prescrites et délivrées en ville (toutes présentations confondues)	13 238	117 190	350 118	556 153	741 514	125 890
Total Abasaglar® pour l'année (en €)	589 621	5 219 643	15 356 175	22 101 520	32 458 031	4 858 382
Projection de total pour Lantus® (en €)	706 115	6 250 915	18 437 214	25 293 838	37 292 127	5 565 597
Différence = économies réalisées (en €)	**116 494**	**1 031 272**	**3 081 038**	**3 192 318**	**4 834 096**	**707 215**
Total des économies réalisées depuis janvier 2016 (en €)						**12 962 434**

Figure 43 : Economies réalisées par Abasaglar® si chaque boîte vendue d'Abasaglar® avait été une boîte Lantus® (calculs réalisés sur la base des données Médic'AM de 2016 à 2021, prescriptions de ville, tous régimes confondus)

Le total calculé des économies réelles réalisées en ville grâce à Abasaglar® serait de **12 962 434** Euros, sur la période Janvier 2016 à Février 2021. Cette somme élevée permet de mesurer l'importance du recours au biosimilaire de l'insuline glargine. Pour une tolérance et une efficacité similaires, l'utilisation d'Abasaglar® permet d'engendrer des économies pour la collectivité.

Il est difficile de calculer les économies qu'Abasaglar® a permis à l'hôpital puisque l'achat de médicaments à l'hôpital repose sur un système d'appel d'offres et de marchés, permettant à l'hôpital ou au groupement d'achat de bénéficier de prix négociés. Aussi, on peut supputer que les économies réalisées à l'hôpital sont également substantielles.

En miroir, on peut évaluer la réserve d'économies qui auraient pu être réalisées si 100% des boîtes de stylos jetables et de cartouches Lantus® vendus entre Janvier 2016 et Février 2021 avaient été des

boîtes d'Abasaglar®. Pour ce calcul, on considère le nombre de boîtes de Lantus® (stylos jetables et cartouches uniquement) à son prix en vigueur au 1er janvier de l'année citée et on compare ce volume de boîtes avec le prix d'Abasaglar® en vigueur à cette même période. On obtient un total estimé à **130 895 510** Euros, que l'on peut considérer comme réserve d'économies potentielles grâce à Abasaglar®. Ceci chiffre impressionnant permet de mesurer le potentiel d'Abasaglar® et l'opportunité économique qu'il représente pour le système de santé.

Toutefois, il est à supposer qu'avec le renforcement des mesures incitatives mises en place, l'augmentation de la notoriété d'Abasaglar®, auprès des prescripteurs et des patients, et l'aisance qu'ils acquièrent de plus en plus avec l'interchangeabilité, les économies réelles seront toujours en hausse dans les années à venir, pour une même qualité, que ce soit en ville comme à l'hôpital.

De plus, l'arrivée prochaine probable d'un autre biosimilaire de l'insuline glargine entraînera automatiquement une concurrence des prix et de facto une baisse de ceux-ci.

3.3.2 Les autres biosimilaires de l'insuline

A ce jour, deux autres laboratoires sont titulaires d'autorisations de mise sur le marché valides pour des biosimilaires de l'insuline : Mylan et Sanofi. Les biosimilaires, possédant une AMM européenne sont :

-**Semglee®**, insuline glargine, (Mylan)

-**Kixelle®**, insuline asparte (Mylan)

et

-Insuline lispro Sanofi,

-Insuline Asparte Sanofi

Les programmes de développement de ces insulines sont différents de celui d'Abasaglar®, pionnier des biosimilaires de l'insuline.

- **Semglee®, insuline glargine (Mylan)** (124)

Ce biosimilaire de l'insuline glargine a été autorisé en Europe le 23 mars 2018. Il est produit dans Pichia pastoris (levure).

Le programme de développement non-clinique de Semglee® est en ligne avec la directive de l'EMA concernant les études in vivo, fournissant d'ailleurs des données supplémentaires. Bien que certains tests aient été effectués par comparaison indirecte, tous les résultats supportent la preuve de biosimilarité de Semglee® par rapport à Lantus®.

Le programme de développement clinique repose sur deux études pivots et deux études supportives, menées au Japon.

La première étude est une étude de phase 1, dont l'objectif est la comparaison des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Semglee® et Lantus®. Cette étude de clamp euglycémique de 30h, monocentrique, randomisée, en double aveugle a inclus 114 patients DT1. Les résultats pharmacocinétiques confirment la notion de biosimilarité cependant des incidents techniques et statistiques n'ont pas permis d'obtenir des données de qualité et de montrer la similarité sur le plan pharmacodynamique. Toutefois n'étant pas considérés comme obligatoires dans la guideline de l'EMA, les résultats de pharmacodynamie supportent simplement les données pharmacocinétiques.

La seconde étude (INSTRIDE 1) est une étude de phase 3, pivot pour la sécurité mais supportive pour l'efficacité.

Il s'agit d'une étude dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du biosimilaire par rapport à Lantus®. Cet essai randomisé de 52 semaines a inclus 558 patients de type 1. Le critère primaire de jugement était de montrer la non-infériorité en termes de réduction de l'HbA1c à 24 semaines, en association avec l'insuline prandiale lispro. Les critères secondaires étaient les critères classiquement testés au cours d'une étude d'insuline. Les données de sécurité sont disponibles à 52 semaines. Au final, la non-infériorité a été démontrée sur le critère primaire et les critères secondaires. Le profil de tolérance était comparable, il n'y avait pas de différences cliniquement significatives entre les deux groupes en terme d'hypoglycémies totales et nocturnes, de réactions locales allergiques ou d'immunogénicité.

Cette étude a été complétée par deux autres études de phase 3, non versées au dossier : INSTRIDE 2 et 3, démontrant la non-infériorité sur l'HbA1c chez des patients DT2 en association avec des ADOs d'une part, et une efficacité similaire en cas de switch entre les deux produits chez des patients DT1.

- **Kixelle®, Insuline asparte, (Mylan).**(125)

Ce biosimilaire MYL-1601D a obtenu son AMM le 5 février 2021. Elle est produite dans la levure Pichia pastoris, à la différence de son insuline de référence NovoRapid®/NovoLog® (Novo Nordisk), leader du marché des analogues de l'insuline rapide. Son plan de développement repose sur 12 essais non-cliniques, de comparabilité, incluant la liaison au récepteur de l'insuline, l'activité métabolique, mitogénique et la toxicité, d'une part, et sur deux essais cliniques d'autre part.

Le premier est un essai pivot de phase 1, testant la bioéquivalence de Kixelle® avec son insuline de référence NovoRapid® et NovoLog®chez 71 volontaires sains, à la dose de 0,2 U/kg. Il s'agit d'un clamp de 12h mené en double aveugle avec trois périodes de cross over. Les critères de jugement sont, conformément à la directive européenne applicable, la pharmacocinétique (C_{max} et $AUC_{(0-12h)}$) et la pharmacodynamie (critères secondaires). Tous les résultats, sauf 1, sont compris dans l'intervalle préspécifié [0,80-1,25], confirmant ainsi la bioéquivalence de Kixelle® avec son/ses insulines de référence.

Le second essai est un essai supportif de phase 3, multicentrique, mené en ouvert et incluant près de 500 patients DT1. L'objectif de l'étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de Kixelle® en comparaison avec NovoLog®. Le critère de jugement principal concerne l'immunogénicité. Il est mesuré à 24 semaines, par le taux d'anticorps anti-insuline asparte dans les deux groupes de

traitement. La mesure des critères d'efficacité comme l'HbA1c ou la glycémie à jeun sont des critères secondaires.

Il n'y a pas de différences significatives mises en évidence dans cette étude entre les deux insulines en termes d'immunogénicité, d'efficacité, de tolérance et de sécurité, conduisant ainsi à l'approbation de Kixelle®.

- **Insuline lispro Sanofi** (126)

Ce biosimilaire a été autorisé le 18 mai 2017 par le CHMP. Son exercice de comparabilité non-clinique se compose de 15 études explorant la liaison au récepteur de l'insuline, l'activité biologique dont la mitogénicité et la toxicologie, conformément à la guideline européenne sur l'insuline. Les résultats de ces études ont conduit à la preuve de la similarité de l'insuline lispro Sanofi avec son biomédicament référent Humalog® 100 U/mL sur le plan non clinique

Le programme de développement clinique de la molécule SAR342434 comprend deux études de phase 1 et deux études de phase 3.

La première étude de phase 1 a pour objectif de démontrer la bioéquivalence sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique du biosimilaire vs Humalog® (EU et US). Ce clamp euglycémique, mené chez 30 patients DT1 en double aveugle évaluait les critères pharmacocinétiques en premier lieu puis les critères pharmacodynamiques. Les résultats primaires de pharmacocinétiques et de pharmadynamie sont tous à 90% dans l'intervalle de confiance [0,80-1,25], ce qui atteste de la biosimilarité de SAR342434 vs Humalog®. Seuls les résultats secondaires de pharmacodynamie apparaissent hors de cet intervalle de confiance. Toutefois, cela n'est pas considéré comme délétère.

La deuxième étude de phase 1 est une courte étude de sécurité qui évalue SAR342434 dans les pompes. Menée en ouvert chez 27 patients DT1, porteurs de pompe pendant 2x4 semaines, le critère primaire de jugement était la fréquence des occlusions de pompe. Les résultats sont apparus en défaveur du biosimilaire mais le faible effectif et des incidents ayant eu lieu chez deux patients permettent de considérer la différence de fréquence comme cliniquement non-significative.

Enfin, l'efficacité de SAR3424334 a été étudiée dans deux études de phase 3 de 26 semaines, l'une chez des patients DT1 (SORELLA 1), l'autre chez des patients DT2 (SORELLA 2), versus Humalog®. Les deux études étaient multicentriques, randomisées, en ouvert, comportant deux bras de traitement parallèles et incluant au total 1012 patients, en association avec l'insuline glargine 100 U/mL. Dans les deux études, SAR342434 a prouvé sa non-infériorité versus Humalog® en terme de réduction de l'HbA1c à 26 semaines et viennent ainsi renforcer les données précédentes de similarité entre les deux produits. Les résultats à 12 mois confirment également ces données. Enfin, le profil de tolérance et de sécurité de l'insuline lispro Sanofi est comparable à celui d'Humalog®, bien que de petites différences de taux d'anticorps anti-insuline aient été relevées, considérées comme négligeables et n'affectant pas l'efficacité et la sécurité du produit.

- **Insuline asparte Sanofi** (127)

Le plan de développement de ce biosimilaire de l'insuline asparte, autorisé le 25 juin 2020 a suivi les recommandations de l'EMA concernant les insulines (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues' (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1)). La partie non-clinique a fourni des résultats satisfaisants concernant la liaison au récepteur, et l'activité métabolique. Toutefois les résultats originaux de deux études non-cliniques n'avaient pas montré de résultats satisfaisants de biosimlilarité. Les déviations ayant été notifiées, les tests ont été effectués à nouveau. Au final, le dossier non-clinique a été jugé satisfaisant pour prouver la biosimilarité de l'insuline asparte Sanofi versus NovoRapid®.

Les études cliniques menées sont au nombre de quatre: deux études de pharmacocinétique/pharmacodynamie de phase 1, une étude de sécurité avec les pompes et une étude de phase 3.

La première étude de phase 1 était un clamp euglycémique, randomisé en double aveugle, incluant 30 patients DT1 dont l'objectif était d'établir la biosimilarité sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Les résultats de cette étude ont été contrastés et hétérogènes par endroits mais au final la biosimilarité a été reconnue. Les résultats de la deuxième étude était construite sur le même principe mais incluant 40 volontaires sains uniquement au Japon ont permis de supporter cette affirmation.

De même que pour l'insuline lispro Sanofi, une courte étude de sécurité de l'insuline asparte Sanofi dans les pompes a été menée, montrant une sécurité similaire en termes de fréquence d'occlusion de pompe.

Pour soutenir les résultats de bioéquivalence montrés dans les études de phase 1, une seule étude de phase 3 a été présentée au dossier. L'originalité de cette étude est d'avoir inclus des patients DT1 et DT2 pour comparer l'efficacité, le profil de tolérance et l'immunogénicité de l'insuline asparte Sanofi versus NovoRapid®.

Cet essai randomisé, en deux bras parallèles a duré six mois, avec une période d'extension de 6 mois supplémentaires pour étudier l'immunogénicité et la tolérance. Près de 500 DT1 et 100 DT2 ont été randomisés. Au final, les résultats ont montré que SAR341402 était non-inférieure à NovoLog®/NovoRapid® en terme d'amélioration du contrôle glycémique à la semaine 26, traduisant sur le plan clinique la bioéquivalence déjà prouvée précédemment et apportant un argument fort supplémentaire de la preuve de la comparabilité des deux produits. En terme d'incidence et de taux d'hypoglycémies, y compris les hypoglycémies sévères, d'effets indésirables en cours de traitement, dont les réactions allergiques et au site d'injection, les profils sont comparables entre les deux produits. Dans cette étude, aucune augmentation de l'immunogénicité n'a été relevée, renforçant la notion de biosimilarité de l'insuline asparte Sanofi.

Cependant, hormis l'insuline asparte Sanofi, récemment introduite sur le marché, aucune de ces insulines ne sont encore commercialisées en France. Les titulaires de ces AMM n'ont pas encore soumis ces biosimilaires au CEPS.

❖ **Cas de Lusduna®** (128,129)

Le biosimilaire de l'insuline glargine Lusduna®, développé par Merck Sharp and Dohme (MSD) a obtenu une AMM le 4 janvier 2017. Il comportait un plan de développement solide, basé sur dix études non cliniques in vitro et in vivo et sur six études cliniques : quatre études de phase 1 et deux études de phase 3. Les études non-cliniques ont satisfait aux exigences du régulateur et ont montré la biosimilarité de MK-1293 sur le plan non-clinique.

Le programme d'essais cliniques de phase 1 a inclus deux études pivotales de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Dans les deux études MK-IGlar (MK-1293) et ses métabolites M1 et M2 ont été testés. Les critères primaires de jugement PK et PD étaient les critères classiques attendus par l'EMA ($AUC_{0–24h}$ and C_{max} ; $GIR_{(AUC0–24h)}$, $GIR_{(AUC0–12h),}$ and $GIR_{(AUC12–24h)}$ et GIR_{max}). La première étude était un clamp euglycémique de 24h, à dose unique, en double aveugle, comportant trois périodes de crossover, comparant les critères de PK/PD de MK-Glar versus l'insuline glargine Lantus®-US et EU chez 109 volontaires sains. La deuxième étude était menée chez 76 patients DT1 et a été complétée par un clamp euglycémique de 30h pour comparer la durée d'action des deux molécules, à la dose de 0,4 U/kg.

Les critères de biosimilarité ont été atteints, et la similarité de la durée d'action a été confirmée par analyse post-hoc. Une étude additionnelle pilote et une dernière étude comparant la PK des formulations dans les cartouches et dans les flacons ont également été conduites.

Les deux études de phase 3 étaient de design très proches de celles menées pour Abasaglar®, avec une étude de 52 semaines avec des patients DT1 et une étude de 24 semaines avec des patients DT2. L'objectif était de montrer un contrôle glycémique similaire à la même dose, ainsi qu'une sécurité comparable avec un focus sur l'immunogénicité. Elles étaient toutes deux en ouvert, randomisées et multicentriques.

Elles ont montré un contrôle glycémique comparable entre les deux glargines, supportant ainsi de façon cohérente les résultats des études de phase 1. La sécurité, et la tolérance, et notamment l'immunogénicité étaient également comparables, aboutissant à la preuve complète de la biosimilarité de MK-1293 et Lantus®.

Cependant, MSD, allié à Biocon pour ce développement, n'a jamais lancé son biosimilaire en Europe, estimant sans doute le bénéfice commercial trop limité sur un marché peinant à laisser la place aux biosimilaires. Ce constat a entraîné le laboratoire à demander le retrait de son AMM le 29 octobre 2018.

On peut noter que parmi tous les plans de développement de biosimilaires de l'insuline, celui d'Abasaglar® inclut le plus grand nombre d'études pouvant être considéré comme le plus complet.

CONCLUSION

L'insuline glargine s'inscrit dans la longue histoire du diabète et de l'insuline, fruit de la recherche et de l'innovation de l'industrie pharmaceutique. Au fur et à mesure des années, elle s'est imposée comme le gold standard des insulines basales et est devenue un « blockbuster ». Avec la chute de son brevet dans le domaine public, une nouvelle page s'est ouverte, permettant l'arrivée de son premier biosimilaire, Abasaglar®.

Abasaglar®, lui, s'inscrit d'une part, dans la lignée des biosimilaires autorisés par l'EMA, qui bénéficient d'un cadre juridique spécifique, lié à la variabilité de leur matière première, et d'autre part, dans l'engagement de Lilly en diabétologie avec ses succès dans le domaine des insulines. Il fallait bien un laboratoire expert en fabrication de produits biologiques et en particulier d'insulines pour développer un biosimilaire répondant aux exigences des autorités de santé européennes et d'ailleurs, en matière de règlementation et de fabrication. En effet, Abasaglar® bénéficie du plan de développement le plus complet et solide de tous les biosimilaires de l'insuline autorisés eu Europe. Il a montré sa bioéquivalence sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie ainsi que sa similarité avec Lantus® sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

Malgré des débuts difficiles, Abasaglar® a, grâce à ses données robustes, peu à peu gagné la confiance des professionnels de santé et des patients pour devenir le biosimilaire de référence en diabétologie, atteignant un taux de pénétration de 64% à l'hôpital et générant plus de 13 millions d'économies en ville depuis son lancement.

Les pouvoirs publics, depuis quelques années, ayant identifié une réserve d'économies potentielles via la prescription des biosimilaires, encouragent largement leur prescription et ont désormais un discours rassurant quant à l'interchangeabilité avec le médicament biologique de référence. Dans ce cadre, Abasaglar® a été largement accompagné par les autorités pour favoriser le recours à ce biosimilaire, qui faisait figure de pionnier en diabétologie. La volonté de continuer à intégrer davantage dans les modes de rémunération des professionnels de santé des éléments d'incitation à la prescription des biosimilaires est clairement affichée dans le rapport charges et produits 2020 pour 2021.

Les économies substantielles que l'utilisation de ceux-ci en lieu et place de leur produit biologique de référence génère en effet pour la collectivité, représentent également un levier de financement des médicaments innovants, permettant ainsi l'accès aux traitements de pointe à tous les patients le nécessitant.

L'intérêt d'Abasaglar® est certes principalement économique, mais il permet aussi d'augmenter les options de traitement par analogue lent de l'insuline et de limiter les éventuelles ruptures de stock. Ainsi, le patient a aussi désormais le choix de son stylo pour une même insuline.

Avec Abasaglar®, l'histoire de l'insuline glargine continue et son avenir sera connecté, grâce aux innovations du « connected care ». Le stylo connecté Tempo Pen™ et son Tempo Smart Button™ communiquant avec une application enregistrant les heures et la dose injectée sera bientôt sur le marché français (130).

BIBLIOGRAPHIE

1. Jouzier É. Bulletin de la société de pharmacie de Bordeaux, Diabète et philatélie, Historique. 2007;20.

2. Ligue marocaine de lutte contre le diabète [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: http://www.lmlcd.com/index.php/diabete/histoire

3. Les 90 ans de la découverte de l'insuline | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline

4. Atlas du diabete de la FID 9ème édition 2019 [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/fr/

5. HAS, Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète – Octobre 2014 [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf

6. Darmon P. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. 2017;11:17.

7. HAS-Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Janvier 2013 [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf

8. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet Lond Engl. 9 juill 2011;378(9786):169-81.

9. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2

10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. août 2019;42(8):1593-603.

11. Widmaier E, Raff H, Strang K. Regulation of Organic Metabolism and Energy Balance. Vander's Human Physiology. 12e éd. McGraw Hill: 2008; chap. 16. Vander's Human Physiology. 2008;chap 16.

12. Melmed S, Williams RH. Williams textbook of endocrinology (12th ed.). 12ème Ed [Internet]. Disponible sur: Melmed, S., & Williams, R. H. (2011). Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders

13. Kedia N. Treatment of severe diabetic hypoglycemia with glucagon: an underutilized therapeutic approach. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 2011;4:337-46.

14. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. janv 2017;40(1):155-7.

15. American Diabetes Association. Erratum. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1);S48-S56. Diabetes Care. juill 2017;40(7):985.

16. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. déc 2014;10(12):711-22.

17. Standards of Medical Care in Diabetes (Supplement 1). Diabetes Care [Internet]. 1 janv 2017 [cité 15 janv 2021];40(Supplement 1). Disponible sur: https://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1

18. Comment faire face à l'hyperglycémie ? Gestion du traitement au quotidien [Internet]. Fédération française des diabétiques. 2021 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org

19. Santé publique France [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete

20. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, et al. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. Diabetes Metab. nov 2020;46(6):472-9.

21. PRÉVALENCE DU DIABÈTE TRAITÉ PHARMACOLOGIQUEMENT (TOUS TYPES) EN FRANCE EN 2015. DISPARITÉS TERRITORIALES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES / PREVALENCE OF PHARMACOLOGICALLY-TREATED DIABETES (ALL TYPES) IN FRANCE IN 2015. TERRITORIAL AND SOCIO-ECONOMIC DISPARITIES [Internet]. Disponible sur: santepubliquefrance.fr

22. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010

23. Prix Nobel Frederick Banting [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/facts/

24. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. J Cell Biol. 2 juill 2018;217(7):2273-89.

25. Base de données Pubchem. [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/70678557

26. Les insulines_Pharmaétudes [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-insulines-preparation-galeniques.pdf

27. Brange J, Langkjœr L. Insulin Structure and Stability. In: Wang YJ, Pearlman R, éditeurs. Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs: Case Histories [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1993 [cité 15 janv 2021]. p. 315-50. (Pharmaceutical Biotechnology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1236-7_11

28. Qu'est ce que l'insuline | Son histoire | Ses modes d'injection [Internet]. World Diabetes Tour. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://worlddiabetestour.org/fr/diabete/l-insuline-notre-vie

29. MONNIER L, Colette C. Préparations insuliniques au cours de la dernière décennie. EM-Consulte. 12(2):113-27.

30. Magaji V, Johnston JM. Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. Clin DIABETES. 2011;29(1):7.

31. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. Endocr Rev. 1 oct 2020;41(5).

32. BITIL A. Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulinodépendant. Rouen; 2015.

33. Notre histoire, Novo Nordisk [Internet]. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: novonordisk.fr

34. Umuline® (insuline humaine) | Lilly France [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.lilly.fr/nos-medicaments/liste-medicaments/umuline-lilly

35. Résumé des caratéristiques du produit Actrapid [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_fr.pdf

36. Résumé des caractéristiques du produit Insuman [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200408147783/anx_147783_fr.pdf

37. Résumé des caractéristiques du produit Mixtard [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mixtard-epar-product-information_fr.pdf

38. Tibaldi JM. Evolution of Insulin: From Human to Analog. Am J Med. 1 oct 2014;127(10):S25-38.

39. Résumé des caractéristiques du produit Lantus [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_fr.pdf

40. Résumé des caractéristiques du produit Abasaglar [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abasaglar-previously-abasria-epar-product-information_fr.pdf

41. Résumé des caractéristiques du produit Toujéo [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_fr.pdf

42. EPAR Lantus [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf

43. Avis de transparence LANTUS [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/lantus_sapub_ct12976.pdf

44. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemen M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab. avr 2015;17(4):386-94.

45. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A

Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care. déc 2015;38(12):2217-25.

46. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care. oct 2014;37(10):2755-62.

47. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care. déc 2014;37(12):3235-43.

48. Funnell MM. Insulin detemir: a new option for the treatment of diabetes. J Am Acad Nurse Pract. oct 2007;19(10):508-15.

49. Résumé des caractéristiques du produit LEVEMIR [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_fr.pdf

50. Résumé des caractéristiques du produit Tresiba [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_fr.pdf

51. Résumé des caractéristiques du produit Humalog [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_fr.pdf

52. Résumé des caractéristiques du produit NovoRapid [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_fr.pdf

53. Résumé des caractéristiques du produit APIDRA [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_fr.pdf

54. Résumé des caractéristiques du produit Fiasp [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_fr.pdf

55. Résumé des caractéristiques du produit Lyumjev [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information_fr.pdf

56. Résumé des caractéristiques du produit NovoMix [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information_fr.pdf

57. Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. J Diabetes Sci Technol. 1 juill 2012;6(4):728-42.

58. Goodman LS, Gilman A, Hilal-Dandan R, Brunton LL.Goodman and Gilman's. Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2nd Edition. 2014.

59. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf

60. FDA/CDER/"Purdie FP. FDA - Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product Guidance for Industry. 2015 p. 27.

61. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033621108/2017-07-01

62. Altman J-J, Chevalier N, Delemer B, Travert F, Benabbad I. [LY2963016 insulin glargine: The first biosimilar insulin approved in the European Union]. Presse Medicale Paris Fr 1983. oct 2018;47(10):854-66.

63. Sekhon B, Saluja V. Biosimilars: An overview. Biosimilars. 1 mars 2011;1:1-11.

64. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2017;34(10):1340-53.

65. Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations--a cause for concern? Diabetes Technol Ther. nov 2012;14(11):989-96.

66. ARGENTIN L. PRODUCTION, CONTROLE DE LA QUALITE ET REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : UN CHALLENGE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2014.

67. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en

68. EMA. Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance: Quality Issues (Revision 1) [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf

69. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. :13.

70. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. :12.

71. Anonymous. Biosimilar medicines: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview

72. DeVries JH, Gough SCL, Kiljanski J, Heinemann L. Biosimilar insulins: a European perspective. Diabetes Obes Metab. mai 2015;17(5):445-51.

73. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. Endocr Rev. oct 2001;22(5):706-17.

74. Pipeline Lilly [Internet]. lilly.fr. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: www.lilly.fr

75. EPAR Abasaglar [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf

76. The in vitro pharmacology of LY IGlar (LY2963016): a new insulin glargine product - Virtual Meeting | EASD. In [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/the-in-vitro-pharmacology-of-ly-iglar-ly2963016-a-new-insulin-glargine-product--2

77. Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Tan LH, et al. LY2963016 Insulin Glargine and Insulin Glargine (Lantus) Produce Comparable Pharmacokinetics and Pharmacodynamics at Two Dose Levels. Clin Pharmacol Drug Dev. nov 2017;6(6):556-63.

78. Linnebjerg H, Lam ECQ, Zhang X, Seger ME, Coutant D, Chua L, et al. Duration of action of two insulin glargine products, LY2963016 insulin glargine and Lantus insulin glargine, in subjects with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2017;19(1):33-9.

79. Linnebjerg H, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, et al. Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and EU- and US-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. Diabetes Care. déc 2015;38(12):2226-33.

80. Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab. août 2015;17(8):726-33.

81. ANNEX TO GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING BIOTECHNOLOGY-DERIVED PROTEINS AS ACTIVE SUBSTANCE: NON-CLINICAL AND CLINICAL ISSUES GUIDANCE ON SIMILAR MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING RECOMBINANT HUMAN SOLUBLE INSULIN. 2006;6.

82. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab. août 2015;17(8):734-41.

83. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. Diabetes Obes Metab. avr 2016;18(4):425-9.

84. Ilag LL, Costigan TM, Deeg MA, Pollom RK, Chang CL, Konrad RJ, et al. Clinical Outcomes of Patients with Diabetes Who Exhibit Upper-Quartile Insulin Antibody Responses After Treatment with LY2963016 or Lantus® Insulin Glargine. Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord. juin 2017;8(3):545-54.

85. Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, et al. Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. févr 2016;18(2):159-68.

86. Pollom RK. Efficacité et tolérance similaires de l'insuline glargine LY2963016 et de l'insuline glargine (Lantus(R)) chez les patients diabétiques de type 2 dans les groupes d'âge (< 65 ans et >= 65 ans). Poster présenté à; 2017 mars; Congrès de la SFD, Lille.

87. Pollom RK, Ilag LL, Lacaya LB, Morwick TM, Ortiz Carrasquillo R. Lilly Insulin Glargine Versus Lantus® in Insulin-Naïve and Insulin-Treated Adults with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial (ELEMENT 5). Diabetes Ther. 1 févr 2019;10(1):189-203.

88. Eli Lilly and Company. Relative Bioavailability of LY2963016 to LANTUS® After Single-Dose Subcutaneous Administration in Healthy Chinese Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 17 mars 2021]. Report No.: NCT03555305. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03555305

89. Eli Lilly and Company. A Prospective, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog LY2963016 to Lantus® in Adult Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 avr [cité 17 mars 2021]. Report No.: NCT03338010. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338010

90. Eli Lilly and Company. A Prospective, Randomized, Open-Label Comparison of a Long-Acting Basal Insulin Analog, LY2963016, to Lantus® in Combination With Mealtime Insulin Lispro in Adult Chinese Patients With Type 1 Diabetes Mellitus [Internet]. 2020 avr [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338023

91. Eli Lilly and Company. A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase 4 Study to Assess the Safety of Basaglar in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus in India [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 17 mars 2021]. Report No.: NCT04153981. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153981

92. Eli Lilly and Company. Bioequivalence Study Comparing the Pharmacokinetics and Glucodynamics of LY2963016 U-200 Formulation With LY2963016 U-100 Formulation in Healthy Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 mars [cité 17 mars 2021]. Report No.: NCT02955953. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955953

93. Les biosimilaires en 15 questions, C LE PEN, 2014 [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf

94. Leem-Biosimilaires : des médicaments comme les autres ? [Internet]. Leem.org. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/100-questions/biosimilaires-des-medicaments-comme-les-autres

95. Marché français [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/marche-francais

96. Xerfi. Xerfi canal, Philippe Gattet, Le marché des biosimilaires à l'horizon 2022 - Stratégies et marchés. [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.xerficanal.com/strategie-management/emission/Philippe-Gattet-Le-marche-des-biosimilaires-a-l-horizon-2022_3747774.html

97. dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf

98. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La stratégie nationale de santé 2018-2022 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022

99. Avis de transparence Abasaglar [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14408_ABASAGLAR_PIS_INS_Avis2_CT14408.pdf

100. Décret n° 2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires - Légifrance [Internet]. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038873188

101. Lechat P. [Biosimilar medicines: Regulatory issues and medico-economic impacts]. Bull Acad Natl Med. oct 2020;204(8):877-83.

102. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0005 du 07/01/2016 [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=RBVPfKuRUAr5C-ptLPevS92zup93I6QTVIOrDQLksWk=

103. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0219 du 22/09/2015 [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=oVKRGmwQgkEf9Bxhtw3mcfaib6Ml9xQU-us85fgyoEk=

104. Moreau A, Demolis P. Rapport d'expertise des medicaments issus des biotechnologies aux medicaments biosimilaires - Etat des lieux. 2011;20.

105. ANSM. Les médicaments biosimilaires, Etat des lieux. Septembre 2013 [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf

106. ANSM. Rapport : « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, Mai 2016 [Internet]. [cité 24 juill 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf

107. Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements. [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=42638

108. HAS Bon usage des médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf

109. Stratégie thérapeutique du diabète du type 2 : Fiche mémo et Parcours de soins intégrés - Note de cadrage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-diabete-du-type-2-fiche-memo-et-parcours-de-soins-integres-note-de-cadrage

110. Darmon P. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. Médecine Mal Métaboliques. 2019;13:22.

111. Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES) [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/le-contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficience-des-soins-caqes-2

112. Instruction interministérielle n° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins - APHP DAJDP [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/instruction-interministerielle-n-dssa1cnamts2017234-du-26-juillet-2017-relative-a-la-mise-en-oeuvre-du-contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficience-des-soins/

113. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [Internet]. [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf

114. Rosp médecin traitant de l'adulte [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte

115. Reynaud et al. - Contacts presse Caisse nationale d'Assurance Malad.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_bilan_ROSP_2016_du_21_avril_def.pdf

116. Arrêté du 1er août 2018 portant approbation de l'avenant no 6 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016 [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/451403/document/avenant_6_-_texte.pdf

117. Décision du 23 avril 2020 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la modification du dispositif de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) des médecins libéraux conventionnés - Légifrance [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041841455

118. Rapport charges et produits 2018 de l'Assurance Maladie pour l'année 2019 [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2019-web.pdf

119. Rapport charges et produits Assurance maladie 2020 pour 2021 [Internet]. [cité 25 mars 2021]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie_1.pdf

120. Rapport charges et produits de l'Assurance maladie de 2019 pour 2020 [Internet]. [cité 12 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_Charges_et_produits_pour_2020.pdf

121. Detournay B, Bureau I, Gourmelen J. Le coût de l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2, en France. Médecine Mal Métaboliques. 1 mai 2015;9(3, Supplement 1):3S30-3.

122. de Lagasnerie G, Aguadé A-S, Denis P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C. The economic burden of diabetes to French national health insurance: a new cost-of-illness method based on a combined medicalized and incremental approach. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. mars 2018;19(2):189-201.

123. Hanaire H, Attali C, Lecointre B, Fraysse M, Gouet D, Babel M-R, et al. Déterminants des coûts du passage à l'insuline en France chez le patient diabétique de type 2 : quelles pistes d'optimisation ? Sante Publique (Bucur). 29 déc 2016;Vol. 28(6):781-9.

124. EPAR Semglee Assessment Report [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/semglee-epar-public-assessment-report_en.pdf

125. EPAR Kixelle assessment report [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kixelle-epar-public-assessment-report_en.pdf

126. EPAR Insuline lispro Sanofi [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-lispro-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf

127. EPAR insuline asparte Sanofi [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-aspart-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf

128. EPAR Lusduna Assessment Report [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lusduna-epar-public-assessment-report_en.pdf

129. Lusduna, Withdrawal public statement [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-lusduna-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf

130. Lilly collaborates internationally with leading diabetes technology companies to integrate connected insulin pen solutions for people with diabetes | Eli Lilly and Company [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-collaborates-internationally-leading-diabetes-technology

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Objectifs glycémiques personnalisés selon les recommandations de la HAS 2013

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 %[1]
	DT2 : • avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) • ou avec des complications macrovasculaires évoluées • ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : • infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque • atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) • atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) • artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique • accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A[2] et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases).
2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m².

ANNEXE 2 :

Principaux textes encadrant le développement des biosimilaires en Europe (Source EMA)

Nature du texte	Année de la publication de la 1ere version et de la dernière révision	Nom de la guideline en vigueur	Objectif
Directive	2001	Section 3.2.1.1, Part I, Annex I to Directive 2001/83/EC	1ère citation du concept de biosimilaire au niveau de l'EMA.
Guideline principale	2004 revisée en 2014	Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 rev 1	Description des grands principes généraux applicables pour le développement des biosimilaires. Elle traite notamment de la revendication de la biosimilarité, du choix du médicament innovateur de référence et des principes de l'établissement de la biosimilarité
Guideline Qualité	2006, révisée en 2014	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues EMA/CHMP/BWP/247713/2012 (revision 1)	Description des exigences sur le plan de la qualité: procédé de fabrication, exercice de comparabilité pour la qualité, choix de la reference, méthodes analytiques, caractérisation physico-chimique, activité biologique, caractéristiques importantes concernant la pureté et la qualité des biosimilaires
Guideline non-clinique et Clinique	2005, puis 2011 révisée en 2015	Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and	Description des exigences non-cliniques et cliniques pour établir un dossier

		clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 (Revision 1)	de biosimilarité: -Etudes non-cliniques : Evaluation de la nécessité de données pharmaco-toxicologiques -Etudes cliniques: exigences requises pour les études de pharmacocinétique, pharmacodynamie et d'efficacité -Sécurité: exigencies requises pour les données de sécurité Clinique, incluant l'immunogénicité, le plan de gesion de risqué et la pharmacovigilance.
Guideline Annexe, spécifique au produit (exemple des insulines)	2005 révisée en 2015	Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1	Description des études requises et des paramètres à évaluer pour obtenir la comparabilité entre l'insuline biosimilaire et son insuline de référence
Exemples d'autres guidelines utiles pour le développement d'un biosimilaire			
Guideline bioéquivalence	1998, 2002 révisée en 2010	Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr	Phase 1
Guideline pharmacocinétique	2007	Guideline on the clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins. CHMP/EWP/89249/2004	Phase 1
Guideline immunogénicité	2008 révisée en 2017	Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006	Description des exigences pour les études d'immunogénicité à mener (Phase 3)
Guideline biosimilarité	Mise à jour 2020	Biosimilars - What are the key pharmacokinetic considerations in the assessment of biosimilarity?	Recommandations pour les essais de PK dans le but de prouver la biosimilarité
Guideline de marge non-infériorité	2005	Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99	Instructions pour l'élaboration des essais cliniques de non-infériorité de 2 ou 3 bras parallèles, choix de la marge

			d'infériorité.
Guidelines Process de fabrication	2007	Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process non-clinical and clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006	Recommandations sur les exigences de comparabilité clinique et non-clinique après un changement de process de fabrication pour s'assurer que ce changement n'a pas affecté la sécurité et l'efficacité du produit.
	2005	ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products CPMP/ICH/5721/03	

ANNEXE 3

Paysage des biosimilaires en France, en Europe et aux Etats-Unis (d'après Davies et al 2017, mise à jour par les sites officiels EMA, FDA et ANSM)



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

RESUME

En 2015, le brevet de l'insuline glargine Lantus®, analogue lent de l'insuline humaine, d'une durée de 24h, et blockbuster des années 2000 est arrivé à expiration et a permis au laboratoire Lilly d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le premier biosimilaire de l'insuline glargine : Abasaglar®. Le processus de fabrication d'un biosimilaire, tout comme celui d'un médicament biologique de référence issu du vivant, est complexe et nécessite une expertise. Différents des génériques, les biosimilaires bénéficient d'une règlementation spécifique en Europe, exigeant de fournir un dossier complet de biosimilarité incluant des études de comparabilité avec le médicament biologique de référence sur le plan non-clinique d'une part, puis clinique d'autre part. Ainsi, Abasaglar® a bénéficié d'un plan de développement très complet et solide, conforme aux exigences de l'Agence européenne , constitué d'études non-cliniques, puis de six études cliniques de Phase 1 et deux études cliniques de Phase 3. Il a ainsi montré qu'il était hautement similaire à Lantus®, tant sur le plan de la tolérance que de l'efficacité, pour le traitement du diabète de type 1 et de type 2.

L'arrivée des biosimilaires, médicaments biologiques à moindre coût que les molécules de références, devrait permettre de réaliser des économies pour le système de santé mais aussi d'augmenter les options thérapeutiques pour les prescripteurs et les patients, tout en limitant les risques de ruptures de stock. Abasaglar®, premier biosimilaire d'une insuline commercialisé en France, a peiné à se faire une place en diabétologie mais les mesures incitatives mises en place par les autorités françaises pour encourager son utilisation ont porté leurs fruits, cinq ans après sa mise sur le marché en Janvier 2016.

Dans ce travail, nous développerons l'histoire du diabète et des insulines, puis le plan de développement d'Abasaglar®, ainsi que les enjeux que représente l'arrivée du premier biosimilaire en diabétologie.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLES

Diabète, Insulines, insuline glargine, biosimilaire, Abasaglar®, plan de développement, économie

---

INTITULE et ADRESSE de L'UFR:

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex