

INSULINE GLARGINE, TOUJEO®

Date de l'évaluation: décembre 2022

L'insuline représente le traitement de choix dans le cadre d'un traitement du diabète type 1 (DM1) et parmi les molécules très efficaces de contrôle de la glycémie dans le diabète type 2 (DM2), malgré les effets indésirables, comme l'hypoglycémie, la prise pondérale et l'administration par voie parentérale (intraveineuse/sous-cutané). L'insuline diminue la glycémie en stimulant l'absorption périphérique de glucose dans les muscles et le tissu adipeux et en inhibant la production de glucose par le foie (1). Afin de mieux reproduire le schéma de sécrétion d'insuline endogène observé chez les sujets non diabétiques tout en ayant le moins d'hypoglycémies possible, différentes formulations d'insuline sont utilisées. Selon leur profil pharmacologique après administration sous-cutanée, les différentes préparations d'insuline sont classées sur la base de leur durée d'action comme insuline à action courte et très courte (insulines prandiales), à action intermédiaire (NPH), à action prolongée (insulines basales) ou en formulations pré mélangées (1).

Parmi les insulines à action prolongée, nous retrouvons l'insuline glargine (Gla). L'insuline glargine est une insuline recombinée, qui se distingue de l'insuline humaine par substitution de l'asparagine avec la glycine en position A21 et par deux arginines supplémentaires à l'extrémité C-terminale de la chaîne β (figure 1), ce qui déplace le point isoélectrique d'un pH de 5,4 à 6,7, rendant la molécule plus soluble à un pH légèrement acide et moins soluble au pH physiologique du tissu sous-cutané (1,2). Injectée par voie sous-cutanée, la Gla, qui est une solution limpide, forme un microprécipité au pH neutre de l'espace sous-cutané. En raison de sa stabilité, l'absorption de l'insuline glargine à partir du site d'injection sous-cutané est retardée. Après l'injection sous-cutanée de l'insuline glargine (M0), le métabolite M1 est formé suite à l'élimination enzymatique des deux arginines à l'extrémité C-terminal. Le M1 est le métabolite prédominant présent circulant, responsable des effets métaboliques comme démontré pour le Gla-100 (insuline glargine Lantus® 100U/ml) chez les personnes atteintes de DM1 et DM2 (3,4). Suite à la perte de thréonine en position 30B, le métabolite M2 est formé. Les deux M1 et M2 se lient spécifiquement au récepteur de l'insuline (du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1)) avec les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine mais avec une affinité plus faible comparée à l'insuline humaine in vitro (5).

Toujeo® (insuline glargine 300U/ml)

Toujeo® est une insuline glargine 3 fois plus concentrée (300U/ml), ou Gla-300 que l'insuline glargine Lantus® (100U/ml, ou Gla-100). Des études de bioéquivalence puis de pharmacocinétique/pharmacodynamique ont été effectuées (1). La concentration de la solution injectée semble avoir une influence sur la précipitation puis la re-dissolution de l'insuline glargine. Ce phénomène spécifique à la glargine peut entraîner une libération qui est dépendante à la surface de dépôt, proportionnelle au volume et donc à la surface du précipité. Par rapport au Gla-100, le volume d'injection sous-cutanée de Gla-300 pour le même nombre d'unités d'insuline est réduit de deux tiers créant ainsi un dépôt sous-cutané plus compact dont la surface est d'environ la moitié de celle du Gla-100. En conséquence, la vitesse de dissolution du précipité sous-cutané est diminuée et l'inactivation enzymatique par les peptidases tissulaires plus longue permettant une libération plus progressive et prolongée de Gla-300 par rapport à Gla-100 (Figure 1).

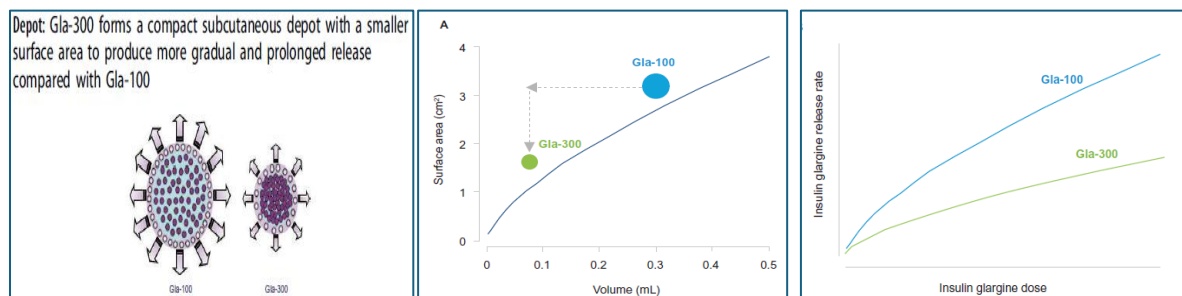


Figure 1 : Surface de Gla-300 et Gla-100, Courbe illustrant le rapport volume d'injection/surface d'injection, Courbe illustrant que la capacité de libération du Gla-300 est plus lente que celle du Gla-100

Pharmacocinétique

Les données pharmacologiques sur le Gla-300 sont basées sur six études de phase I randomisées (Tableau 1), comprenant une étude sur l'administration d'une dose unique chez des sujets sains et cinq chez des patients avec DM1 (deux études à dose unique et trois études à doses multiples). Les études ont utilisé le clamp euglycémique sur une période de 24 à 36 h après la dernière dose (1). Le clamp euglycémique hyperinsulinémique est le test de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline et se base sur le principe du rétrocontrôle « glucose-insuline »

L'étude de Shiramoto a été réalisée chez des patients DM1 (6). Les patients ont reçu, en double aveugle, une injection sous-cutanée unique de Gla-300 (0.4, 0.6 et 0.9 U/kg dans l'étude européenne et 0.4 et 0.6 U/kg dans l'étude japonaise) ou de Gla-100 (0.4 U/kg). Les besoins en glucose ont été analysés sur la base du «clamp euglycémique» de 36 heures, en plus d'une mesure répétée des concentrations plasmatiques d'insuline (étude PK). Tant les concentrations plasmatiques d'insuline que les débits de perfusion de glucose s'élevaient de façon plus progressive avec Gla-300 qu'avec Gla-100, pour atteindre des niveaux plus constants et plus prolongés, avec une exposition et une activité détectées jusqu'à 36 heures après l'injection. Dans l'étude européenne, des doses de Gla-300 (0.4, 0.6 et 0.9 U/kg) ont produit un profil de concentration d'insuline glargine (INS) plus plat et plus prolongée par rapport à Gla-100 (0.4 U/kg). La concentration maximale sérique (C_{max}) était plus tardive qu'avec Gla-100 (12–16 h vs. 8–12 h), avec une exposition globale réduite ($AUC_{0-36 h}$: 318+/- 10 vs 195+/- 89 $\mu U \cdot h/ml$). Les résultats dans l'étude japonaise étaient comparables (tableau 2). Dans les deux études, l'exposition et l'activité hypoglycémiant de la formulation Gla-300 à 0.4 et 0.6 U/kg ont été un peu moindres que celles mesurées avec la formulation Gla-100 à 0.4 U/kg, parlant en faveur d'une biodisponibilité légèrement réduite à partir du site d'injection sous-cutanée. Les études de doses répétées ont confirmé ces résultats.

Le tableau suivant récapitule les paramètres pharmacocinétiques (8),(2),(9) et pharmacodynamiques :

Paramètres PK / Insulines	Glargine (Toujeo®) 300U/ml	Glargine (Lantus®) 100U/ml
Absorption	Tmax : 12h pour doses de 0.4U/kg et 0.6U/kg	Tmax : 3-5 h
Distribution	La distribution de l'insuline glargine semble ne pas être significativement différente de celle de l'insuline humaine. L'insuline glargine et l'insuline humaine sont structurellement similaires, de même que leurs produits de biodégradation actifs respectifs. L'insuline humaine ne devrait pas se lier aux protéines plasmatiques. Par conséquent la liaison de l'insuline glargine aux protéines plasmatiques est susceptible d'être similaire à l'insuline humaine. de même pour	

	métabolites de l'insuline glargine(8).	
Métabolisme	Après injection sous-cutanée de glargine, l'insuline est rapidement métabolisée, au niveau de l'extrémité carboxyle de la chaîne bêta avec la formation de deux métabolites actifs M1 (21A-Gly-Insuline) et M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insuline). Dans le plasma, M1 est le principal métabolite circulant. L'exposition à M1 augmente avec la dose de l'insuline glargine. L'insuline glargine et le métabolite M2 ne sont pas détectables chez la vaste majorité des sujets et, quand ceux-ci étaient détectables, leurs concentrations étaient indépendantes de la dose de l'insuline glargine administrée.	
Excrétion	Le composé est supposé être recyclé sous forme d'acides aminés. Aucun métabolite n'a été détecté dans l'urine de rat. Dans l'urine de chien, moins de 1% d'une dose donnée pourrait être récupérée sous forme des métabolites d'insuline glargine (8).	
T1/2	19.0 ± 6.4 heures	12-13 heures
État d'équilibre	4 jours	2 jours
Adaptation des doses en cas d'un switch	<u>De la Toujeo® à la Lantus®</u> réduire les doses de 20 %, afin de diminuer le risque d'hypoglycémies et selon les consignes du spécialiste	<u>De la Lantus® à la Toujeo®</u> La transition peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de 10-18% approximativement de Toujeo® est recommandée et ceci selon les consignes du spécialiste

Efficacité chez des patients avec DM1

L'efficacité et la sécurité de la Gla-300 vs la Gla-100 ont été évaluées dans l'étude EDITION 4 consacrée au DM1 (10). Il s'agissait d'une étude de phase 3a multicentrique, randomisée, ouverte, parallèle, avec 4 groupes : Gla-300 ou Gla-100, administrés matin ou soir (ratio 1 :1 :1 :1). Au total, 549 patients (hémoglobine glyquée (HbA1c) moyenne de 8,1 %) ont été inclus et suivis pendant 6 mois. Aucune différence significative en termes de diminution de l'HbA1c (critère principal) (différence : 0,04 % [95 % CI: -0,10 à 0,19]) n'a été mesurée, ce qui démontre la non-infériorité de l'insuline Gla-300 par rapport à la Gla-100 U/ml.

De même, dans une étude exploratoire de phase 2 ouverte sur l'utilisation de Gla-300 vs la Gla-100 (groupes parallèles) matin versus soir (cross-over) pendant 16 semaines chez 59 adultes avec un DM1 bien contrôlé sous CGM (mesure continue de glycémie), les auteurs ont suggéré qu'un meilleur contrôle de la glycémie sur 24 h était possible avec beaucoup moins de fluctuation de glucose quel que soit le moment de la journée où les injections sont faites (11). Ils se basaient sur une augmentation moindre de glycémies les dernières 4 heures de l'intervalle de 24 heures depuis la dernière injection (résultats de l'analyse post-hoc), des profils de glucose moyens sur 24h plus lisses, et une réduction de l'hypoglycémie nocturne. Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les traitements en termes de temps passé dans la cible (environ 30 %, le résultat principal), de nombreuses autres mesures indiquent un profil de glycémie beaucoup plus lisse sous Gla-300. Dans l'étude EDITION JUNIOR (12), l'essai de non-infériorité de phase 3b, randomisée ouverte, à deux bras, en groupes parallèles, les 463 participants âgés de 6-17 ans ont été randomisés 1: 1 pour Gla-300 ou Gla-100. Le dosage a été titré pour atteindre des glycémies à jeun entre 5,0 et 7,2 mmol /L. La Gla-300 s'est montré non-inférieure à la Gla-100 sur le critère d'évaluation principal, à savoir la modification de l'HbA1c à 26 semaines. L'incidence d'hypoglycémies était comparable entre les 2 groupes.

Efficacité chez des patients avec DM2

Au total, 2474 patients DM2 ont été inclus dans le programme de développement clinique, traités par antidiabétiques oraux (ADO) (naïfs à l'insuline) dans l'EDITION 3 (13), déjà traités par insuline basale et ADO dans l'EDITION 2 (14) ou traités par un schéma basal-bolus dans l'EDITION 1 (15), et ce, pendant une durée de 6 mois, suivie d'une extension de 6 autres mois. Les résultats ont été résumés dans une méta-analyse (16). La réduction des taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun, depuis l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude, était comparable entre la Gla-300 et la Gla-100, que l'injection soit réalisée le matin ou le soir. Dans la prolongation de l'étude EDITION 1 où les résultats à un an ont été publiés (17), bien que la réduction de l'Hb1Ac était comparable dans les deux groupes à 6 mois, une diminution plus prononcée de l'HbA1c de

0.17% (95% IC -0.30 à -0.05) a été mise en évidence sous Gla-300. Selon l'EDITION 2, l'HbA1c a été réduit de façon similaire pour les deux groupes et ceci a été maintenu sur 12 mois (14). Dans l'EDITION 3, les patients ont été randomisés à Gla-300 ou Gla-100 tout en arrêtant les sulfonylurées ; à la fin de l'étude de 6 mois, l'HbA1c moyen a diminué à un degré similaire avec Gla-300 et Gla-100 (13). Sur la base de la méta-analyse de ces études, malgré l'augmentation de la dose de 10 à 18 % dans le groupe Gla-300 par rapport au groupe Gla-100, une diminution moyenne de l'HbA1c de 1,02 % chez les patients traités avec Gla-100 (n = 1235) ou Gla-300 (n = 1239) sur 6 mois a été noté avec une réduction plus importante de l'HbA1c à 12 mois avec Gla-300 (différence moyenne de 0,10% [95% IC -0,18 à -0,02]).

Sécurité

Dans l'étude EDITION 4 (10), la fréquence d'hypoglycémies n'étaient pas différente entre les deux formulations, sauf durant les 8 premières semaines où les hypoglycémies nocturnes confirmées ou sévères ont été significativement moins fréquentes avec Gla-300 qu'avec Gla-100 (rapport de fréquence: 0,69 ;IC 95 % : 0,53 à 0,91). Les hypoglycémies avec Gla-300 ne différaient pas suivant le moment de l'injection, matin ou soir. La dose d'insuline basale a été légèrement supérieure dans le groupe Gla-300 que dans le groupe Gla-100 (0,47 versus 0,40 U/kg/jour) tandis que la prise de poids a été un peu moins importante dans le groupe Gla-300 (différence de 0,6 kg ;IC 95 % : -1.1 à -0.03).

Dans une méta-analyse de trois études phase III de 6 mois (19) impliquant une étude internationale (EDITION 4), une étude japonaise (EDITION JP 1) et une étude pédiatrique (EDITION JUNIOR), une diminution du risque d'hypoglycémie sévère (HS) a été obtenue avec Gla-300 avec des réductions similaires de l'HbA1c d'environ 0,4 % et à des profils de sécurité globaux similaires, dans les deux groupes de traitement.

Dans les 3 études EDITION, le critère secondaire principal évalué en termes de sécurité était le pourcentage de patients présentant ≥ 1 hypoglycémie nocturne confirmée ou grave entre la semaine 9 et le suivi à 6 mois (≤ 70 mg/dL/ 3.9mmol/l). Dans EDITION 1, la Gla-300 était associée à une réduction du risque relatif de 21 % pour ce critère (P = 0,0045). Le risque relatif était également plus faible par rapport au baseline à la semaine 8, au mois 6, et au mois 12 (0,94 [IC à 95 % = 0,89 à 0,99]). Dans EDITION 2, la Gla-300 a entraîné une réduction de 23 % du risque relatif pour ce critère secondaire principal (P = 0,038). Le risque relatif a également été réduit entre le baseline et la semaine 8 et le mois 6. Dans EDITION 3, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes (P = 0,45). Cette fréquence moindre des hypoglycémies (confirmées ≤ 70 mg/dL/ 3.9mmol/l ou sévères) sous Gla-300 par rapport aux patients traités par insuline Gla-100 a été confirmée dans la méta-analyse de 2015 sur les études EDITION 1, 2 et 3 (16), à n'importe quel moment de la journée et nocturnes, surtout chez les patients avec un DM2 et ce, quel que soit l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la durée du diabète. De même, la prise pondérale était un peu moindre (-0,28 kg).

CONCLUSION

La Gla-300 (Toujeo®) est une formulation d'insuline glargine qui délivre la même quantité d'insuline que la Gla-100 (Lantus®) dans un tiers de volume d'injection. La Gla-300 (Toujeo®) est relâchée plus progressivement que la Gla-100 (Lantus®) avec une demi-vie d'environ 19 h et donc une durée d'action plus longue, permettant un profil glycémique plus lisse par rapport la Gla-100. Chez les patients avec un DM, une diminution du risque d'hypoglycémies avec une moindre prise pondérale a été relevée sous Gla-300 (Toujeo®) malgré un dosage plus élevée de cette dernière. Une augmentation du dosage d'insuline de 10-18% lors d'un passage de Gla-100 à la Gla-300 est nécessaire en raison d'une diminution de sa biodisponibilité.

Références

1. Owens DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2 août 2016;12(8):977-87.
2. Swissmedic. 2022; Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch>
3. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, Dahmen R, Becker RHA. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. sept 2014;16(9):873-6.
4. Bolli GB, Hahn AD, Schmidt R, Eisenblatter T, Dahmen R, Heise T, et al. Plasma Exposure to Insulin Glargine and Its Metabolites M1 and M2 After Subcutaneous Injection of Therapeutic and Supratherapeutic Doses of Glargine in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2626-30.
5. Pierre-Eugene C, Pagesy P, Nguyen TT, Neuillé M, Tschank G, Tennagels N, et al. Effect of Insulin Analogues on Insulin/IGF1 Hybrid Receptors: Increased Activation by Glargine but Not by Its Metabolites M1 and M2. *PLOS ONE*. 26 juill 2012;7(7):e41992.
6. Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. mars 2015;17(3):254-60.
7. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New Insulin Glargine 300 Units·mL⁻¹ Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 Units·mL⁻¹. *Diabetes Care*. 22 août 2014;38(4):637-43.
8. EMA. SCIENTIFIC DISCUSSION . Lantus. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/lantus-epar-scientific-discussion_en.pdf
9. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND. APPLICATION NUMBER 206538Orig1s000. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206538Orig1s000CrossR.pdf
10. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer 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.
11. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemer M, Guo H, Muehlen-Bartmer I, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in Adults With Type 1 Diabetes: Continuous Glucose Monitoring Profiles and Variability Using Morning or Evening Injections. *Diabetes Care*. avr 2017;40(4):554-60.
12. Danne T, Tamborlane WV, Malievsy OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6–17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 19 mai 2020;43(7):1512-9.
13. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer 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.
14. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer 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.
15. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. 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.
16. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, Glezer S, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. sept 2015;17(9):859-67.
17. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including. *Diabetes Obes Metab*. sept 2015;17(9):835-42.
18. A.J. Scheen. Le médicament du mois: Insuline glargine 300 U/mL (Toujeo®). *Rev Med Liège* 2016 71 2 101-107.
19. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 1 oct 2020;22(10):1880-5.
20. ANSM. Insuline glargine. toujeo. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/insuline-glargine>
21. Stylos préremplis et rechargeables. Conseils pour la prise en charge des patients diabétiques. In. Disponible sur: https://www.diabetevaud.ch/wp-content/uploads/2019/02/S5.3_Stylos_preremplis_rechargeables-2018-1.pdf
22. Liste de spécialités. Disponible sur: <https://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/ShowPreparations.aspx>

