



**HUMULIN®R regular U-500, solution injectable, flacon**

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE**

**Résumé du rapport de synthèse périodique N°3  
(Période du 08/09/2018 au 07/03/2019)**

Version 1 du 06/09/2019

Préparé par :

Lilly France  
24, boulevard Vital Bouhot – CS 50004  
92521 Neuilly-sur-Seine Cedex  
France

## I. INTRODUCTION

HUMULIN® R REGULAR U-500 est une solution injectable en flacon contenant de l'insuline humaine ordinaire biosynthétique (produite dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant) concentrée à 500 unités/ml. Elle est utilisée pour le traitement des patients diabétiques présentant une insulino-résistance marquée.

En France, HUMULIN® R REGULAR U-500 est disponible depuis 2007 dans le cadre d'une ATU nominative accordée par l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Depuis le 7 septembre 2017, un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) a été mis en place afin de préciser les modalités d'utilisation de HUMULIN® R REGULAR U-500 et de surveillance des patients.

## II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE PROTOCOLISEE

Ce troisième rapport décrit les données des patients recueillies :

- entre le 8 septembre 2018 et le 7 mars 2019 pour la période considérée (Période 3),
- entre le 7 septembre 2017 (date de mise en place du PUT) et le 7 mars 2019 (En cumulé).

### Sur la période considérée

- 30 nouveaux patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée. Parmi ces patients, 5 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 30 patients exposés,
- 93 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue sur la période,
- 6 patients ont arrêté le traitement.

### En cumulé :

- 175 patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée. Parmi ces patients, 110 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 174 patients exposés,
- 119 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue,
- 9 patients ont arrêté le traitement.

## **II.1. Données démographiques et cliniques des patients traités avant la mise en place du PUT**

### **II.1.1. Données démographiques**

Ces données sont relatives à la population incluse pour laquelle on dispose d'au moins une fiche de demande d'accès, à savoir 30 patients pour la période 3 et 175 en cumulé.

|   | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u> |
|---|------------------------------|--------------------------|
| Homme :                                   | 15 (50,0%)                   | 96 (54,9%)               |
| Femme :                                   | 15 (50,0%)                   | 79 (45,1%)               |
| Age moyen $\pm$ SD (ans) :                | 56,7 $\pm$ 13,9              | 56,9 $\pm$ 13,1          |
| Poids moyen $\pm$ SD (kg) :               | 121,3 $\pm$ 28,5             | 113,0 $\pm$ 27,5         |
| IMC moyen $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> ) : | 41,2 $\pm$ 8,3               | 39,4 $\pm$ 8,9           |

### **II.1.2. Situation clinique/Indication - Type de diabète**

|   | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u> |
|---|------------------------------|--------------------------|
| Données manquantes :                          | 2                            | 9                        |
| Diabète de type 2 :                           | 25 patients (89,3%)          | 137 patients (82,5%)     |
| Résistance à l'insuline d'origine génétique : | 1 patient (3,6%)             | 8 patients (4,8%)        |
| Autre type de diabète/Diabète non-classifié : | 2 patients (7,1%)            | 21 patients (12,7%)      |

### **II.1.3. Bilan biologique (derniers résultats disponibles au moment de la mise en place du PUT)**

|  | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u>   |
|--|------------------------------|----------------------------|
| Hba1c $\pm$ SD (%) :   | 9,68 $\pm$ 2,28 (N=25)       | 9,24 $\pm$ 1,80 (N=95)     |
| Glycémie à jeun $\pm$ SD (mmol/l) :                          | 9,10 $\pm$ 4,78 (N=16)       | 10,79 $\pm$ 6,46 (N=45)    |
| Clairance créatinine $\pm$ SD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) : | 81,93 $\pm$ 40,89 (N=21)     | 83,39 $\pm$ 34,51 (N=114)  |
| Microalbuminurie $\pm$ SD (mg/g de créatinine) :             | 347,55 $\pm$ 1011,83 (N=11)  | 176,08 $\pm$ 525,61 (N=67) |

### **II.1.4. Traitement du diabète avant initiation du traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 protocolisée**

#### **II.1.4.1 INSULINE : Dose totale journalière**

|                           | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u> |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Données manquantes :      | 1                            | 11                       |
| >300 U/jour :             | 5 patients (17,2%)           | 38 patients (23,2%)      |
| Entre 250 et 300 U/jour : | 9 patients (31,0%)           | 41 patients (25,0%)      |
| Entre 200 et 250 U/jour : | 7 patients (24,1%)           | 34 patients (20,7%)      |
| Entre 150 et 200 U/jour : | 6 patients (20,7%)           | 32 patients (19,5%)      |
| Entre 100 et 150 U/jour : | 2 patients (6,9%)            | 19 patients (11,6%)      |

*La dose totale journalière est sujette à caution, la donnée rapportée dans la fiche de demande d'accès pouvant dans certains cas correspondre à la dose d'insuline au moment de l'inclusion du patient dans le PUT pour les patients déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500.*

- Caractéristiques du traitement insulinique des patients déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant la mise en place du PUT :

|   | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u> |
|---|------------------------------|--------------------------|
| Nombre de patients déjà traités :                                     | 5 (16,7%)                    | 110 (62,9%)              |
| Durée moyenne depuis l'initiation du traitement ± SD (mois) :         | 50,1 ± 9,9                   | 26,4 ± 18,2              |
| Modalité d'administration de l'insuline et dose journalière moyenne : |                              |                          |
| - Pompe sous cutanée externe :  | 5 patients (100%)            | 102 patients (94,4%)     |
| Débit basal moyen (U/jour) :  | 122,2                        | 123,7                    |
| Bolus moyen (U/jour) :  | 114,0                        | 143,1                    |
| - Multi injection :   | 0 patient                    | 6 patients (5,6%)        |
| Dose journalière moyenne (U/jour) :                                   | -                            | 171,2                    |
| Association à une autre insuline :                                    | -                            | 7 patients               |

*La dose moyenne d'insuline est sujette à caution, les doses rapportées dans les formulaires pouvant dans certains cas correspondre à la dose affichée sur le dispositif d'administration qui est 5 fois inférieure à la dose réellement administrée; une sous-estimation ne peut être exclue.*

- Caractéristiques du traitement insulinique des patients non précédemment traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant la mise en place du PUT :

|   | <u>Sur la période</u> | <u>En cumulé</u>    |
|---|-----------------------|---------------------|
| Nombre de patients non précédemment traités : | 25 (41,8%)            | 65 (28,0%)          |
| Modalité d'administration de l'insuline :     |                       |                     |
| - Pompe sous cutanée externe                  | 20 patients (83,3%)   | 51 patients (83,6%) |
| - Multi injection                             | 3 patients (12,5%)    | 9 patients (14,8%)  |
| - Pompe sous-cutanée et Multi-injection       | 1 patient (4,2%)      | 1 patient (1,6%)    |

On observe que le traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 est administré en grande majorité par l'intermédiaire d'une pompe à insuline pour 100% et 94,4% respectivement pour la période et en cumulé pour les patients déjà traités avant la mise en place du PUT, et pour 83,3% et 83,6% respectivement pour la période et en cumulé pour les patients non précédemment traités. Cette voie d'administration n'est pas conseillée dans le PUT, en raison de l'absence de données établies sur la sécurité et l'efficacité.

#### II.1.5. Traitement non-insulinique associé avant la mise en place du PUT

|                                | <u>Sur la période (N=30)</u> | <u>En cumulé (N=175)</u>    |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Metformine :                   | 10 patients (34,5%) (N=29)   | 82 patients (49,1%) (N=167) |
| Agonistes du récepteur GLP-1 : | 11 patients (37,9%) (N=29)   | 61 patients (37,7%) (N=162) |
| Inhibiteur DPP4 :              | 0 patient (0,0%) (N=28)      | 3 patients (1,9%) (N=156)   |

## II.2. Données recueillies au cours du suivi

Selon le PUT, une fiche de suivi devait être complétée à chaque échéance de l'ATU nominative octroyée par l'ANSM. Depuis le début du PUT, sur les 174 patients exposés, on dénombre 119 patients, dont 93 sur la période, pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue.

Les données de suivi sont classées et présentées selon la durée de suivi à partir de la date d'inclusion du patient dans l'ATU nominative protocolisée.

### ○ Durée de suivi sous traitement des patients en suivi ou ayant arrêté le traitement

Sur la période, la durée médiane de suivi, calculée pour les 88 patients ayant reçu au moins une fiche de suivi et dont la date d'initiation au traitement est disponible (traités dans le cadre du PUT ou avant la mise en place du PUT), est de 24,3 mois. Elle est de 8,4 mois pour les 31 patients non précédemment traités et de 35,2 mois pour les 57 patients déjà traités avant la mise en place du PUT.

En cumulé, la durée médiane de suivi, calculée pour l'ensemble des patients inclus et dont la date d'initiation au traitement est disponible (147 patients), est de 27,8 mois. Elle est de 10,3 mois pour les 41 patients non précédemment traités et de 36,9 mois pour les 106 patients déjà traités.

### ○ Données cliniques – Evolution du poids

Afin d'avoir une meilleure analyse des valeurs rapportées lors du suivi, les données de suivi ont été regroupées tous les six mois. Par ailleurs, pour plus de pertinence sur l'efficacité du produit, seules les données des patients ayant initié le traitement dans le cadre de la mise en place du PUT sont présentées :

#### Sur la période

- A la visite à 6 mois (N=19): le poids a diminué<sup>2</sup> de plus de 3 kg pour 3 patients (15,8 %), est stable<sup>1</sup> pour 8 patients (42,1 %) et a augmenté<sup>3</sup> de plus de 3 kg pour 8 patients (42,1 %),
- A la visite à 12 mois (N=6) : le poids est stable<sup>1</sup> pour 5 patients (83,3 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 1 patient (16,7 %),
- A la visite à 18 mois (N=1) : le poids a augmenté<sup>3</sup> pour 1 patient (100 %).

#### En cumulé

- A la visite à 6 mois (N=33) : le poids a diminué<sup>2</sup> pour 5 patients (15,2 %), est stable<sup>1</sup> pour 17 patients (51,5 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 11 patients (33,3 %).
- A la visite à 12 mois (N=7) : le poids a diminué<sup>2</sup> pour 1 patient (14,3 %), est stable<sup>1</sup> pour 5 patients (71,4 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 1 patient (14,3 %).
- A la visite à 18 mois : idem données à 18 mois sur la période du rapport (cf. paragraphe précédent)

<sup>1</sup>: Différence entre le poids à la visite de suivi et à la visite d'inclusion ≤ 3kg

<sup>2</sup>: Diminution entre le poids à la visite de suivi et à la visite d'inclusion > 3 kg

<sup>3</sup>: Augmentation entre le poids à la visite de suivi et à la visite d'inclusion > 3 kg

On observe dans la majorité des cas une stabilité du poids, mais la faible quantité de données disponibles ne permet pas de conclure.

### ○ Traitement du diabète

#### Sur la période

Parmi les 93 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue sur la période :

- Traitement non-insulinique :

9 patients ont eu au moins une modification :

- une modification de dose, une instauration et deux interruptions de metformine,
  - une instauration, une augmentation de dose et une interruption de traitement par agoniste du récepteur GLP-1.
- Traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 (le détail des modifications est décrit en cumulé ci-dessous).

#### En cumulé

Parmi les 119 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue depuis la mise en place de l'ATU nominative protocolisée :

- Traitement non-insulinique : idem données de la période (cf. paragraphe précédent).
- Traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 :
  - Changements de dose journalière moyenne : 30 patients dont 20 sur la période. Les modifications concernent principalement des changements de dose chez les patients traités par pompe sous-cutanée externe. Des données plus précises sont disponibles pour 21 patients (14 diminution de dose avec parfois une augmentation de la dose de basale et une diminution de la dose bolus, et 6 augmentations de dose). Un seul patient a changé de modalité d'administration, passant de la pompe externe à la multi-injection.

#### o Données biologiques (HbA1c)

Pour plus de pertinence sur l'efficacité du produit, seules les données des patients ayant initié le traitement dans le cadre de la mise en place du PUT sont présentées.

#### Sur la période

Parmi les 34 patients non précédemment traités et pour lesquels une fiche de suivi a été reçue sur la période :

- A 6 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,1% pour 16 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 13 patients (81,3%), était stable<sup>1</sup> pour 1 patient (6,3%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 2 patients (12,5%).
- A 12 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,7 % pour 6 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 4 patients (66,7%), était stable<sup>1</sup> pour 1 patient (16,7%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 1 patient (16,7%).

#### En cumulé

Parmi les 44 patients non précédemment traités et pour lesquels une fiche de suivi a été reçue depuis la mise en place de l'ATU nominative protocolisée :

- A 6 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,2 % pour 24 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 19 patients (79,2%), était stable<sup>1</sup> pour 3 patients (8,5%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 2 patients (12,3%).
- A 12 mois : idem données à 12 mois sur la période du rapport (cf. paragraphe précédent)

<sup>1</sup>: Différence entre l'Hba1c à la visite de suivi et à la visite d'inclusion  $\leq 0,3\%$

<sup>2</sup>: Diminution entre l'Hba1c à la visite de suivi et à la visite d'inclusion  $> 0,3\%$

<sup>3</sup>: Augmentation entre l'Hba1c à la visite de suivi et à la visite d'inclusion  $> 0,3\%$

On observe un taux moyen d'HbA1c au cours de suivi entre 6,6 % et 10,5 % chez les patients non précédemment traités avec une majorité de diminutions observées par rapport au taux reporté à la visite de demande d'accès, cependant la faible quantité de données disponibles ne permet pas de conclure.

### **II.3. Données recueillies à l'arrêt du traitement**

Sur la période 3, 6 nouvelles fiches d'arrêt de traitement ont été reçues (dont une pour un patient ayant arrêté le traitement lors de la période précédente puis repris le traitement et arrêté à nouveau sur cette période) portant à 9 le nombre de patients ayant arrêté le traitement depuis le début de l'ATU nominative protocolisée.

Les raisons d'arrêt de traitement étaient :

- « Autre raison » pour 6 patients (« Souhait de l'équipe d'arrêter le traitement à cause d'une détérioration de l'état général », « Problèmes cognitifs ayant requis le retrait de la pompe », « Soins diététiques ayant permis une diminution radicale des besoins quotidiens en insuline, retour à Humalog 100 UI », « Augmentation de l'instabilité glycémique. Dégradation de l'équilibre du diabète », « Perte de poids par sleeve gastropastique » et « n'est plus utile »,
- « Décès » pour 2 patients (« insuffisance cardiorespiratoire due à une pneumopathie » et « décès à domicile pour cause cardiopulmonaire probable »),
- « Souhait du patient d'interrompre le traitement » pour 1 patient avec la précision « et inefficacité HbA1c 9,3 ».

### **II.4. Données de Pharmacovigilance**

- **Données de tolérance**

Sur la période

**Cinq cas** ont été rapportés, dont 3 considérés comme reliés à HUMULIN® R REGULAR U-500 :

- 2 cas initiaux non-graves et considérés comme reliés, le premier étant un cas décrivant une « glycémie anormale » résolue à l'arrêt du traitement et un « contrôle insuffisant du diabète sucré » (évolution non reportée) et le second cas étant un cas prospectif de grossesse (issue non encore connue)
- 1 cas initial grave et considéré possiblement relié concernant un hépatocarcinome diagnostiqué 10 mois après le début du traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500,
- 2 cas d'issue fatale considérés comme non-reliés au traitement, le premier étant un cas de « décompensation cardiaque respiratoire » et le second étant un cas d'« arrêt cardiaque » suite à une « détresse respiratoire ».

En cumulé

Un total de **neuf cas** a été rapporté correspondant à :

- deux cas non graves reliés, un cas grave relié et deux cas d'issue fatale non-reliés durant la 3<sup>ème</sup> période (mentionnés ci-dessus),
- un cas non grave de causalité inconnue et un cas grave relié durant la 2<sup>ème</sup> période,
- deux cas graves (un relié et un non relié) notifiés sur la 1<sup>ère</sup> période chez des patients non encore inclus dans le PUT.

En conclusion, aucun fait marquant de pharmacovigilance n'a été observé concernant l'utilisation d'HUMULIN® R REGULAR U-500 depuis le début de l'ATU nominative protocolisée.

## **III. CONCLUSION**



Aucun signal particulier n'a été mis en évidence au cours de l'ATU nominative protocolisée. En conclusion, le profil de tolérance et la balance bénéfice/risque de l'HUMULIN® R REGULAR U-500 demeurent inchangés.