

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

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE**

**Résumé du rapport de synthèse périodique N°4  
(Période du 08/03/2019 au 07/09/2019)**

Version 1.0 du 22/11/2019

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 quatrième rapport décrit les données des patients recueillies :

- entre le 8 mars 2019 et le 7 septembre 2019 pour la période considérée (Période 4),
- entre le 7 septembre 2017 (date de mise en place du PUT) et le 7 septembre 2019 (En cumulé).

### Sur la période considérée

- 30 nouveaux patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée. Parmi ces patients, 2 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 30 patients exposés,
- 100 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue sur la période,
- 4 patients ont arrêté le traitement.

### En cumulé :

- 205 patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée. Parmi ces patients, 112 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 204 patients exposés,
- 154 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue,
- 13 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 4 et 205 patients en cumulé.

	<u>Sur la période (N=30)</u>	<u>En cumulé (N=205)</u>
Homme :	15 (50,0%)	112 (54,6%)
Femme :	15 (50,0%)	93 (45,4%)
Age moyen $\pm$ SD (ans):	55,6 $\pm$ 11,8	56,7 $\pm$ 12,9
Poids moyen $\pm$ SD (kg)	112,0 $\pm$ 27,5	112,8 $\pm$ 27,4
IMC moyen $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> ) :	39,3 $\pm$ 8,3	39,4 $\pm$ 8,8

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

	<u>Sur la période (N=30)</u>	<u>En cumulé (N=205)</u>
Données manquantes	2	11
Diabète de type 2 :	26 patients (92,9%)	163 patients (84,0%)
Résistance à l'insuline d'origine génétique :	-	8 patients (4,1%)
Autre type de diabète/Diabète non-classifié :	2 patients (7,1%)	23 patients (11,9%)

### 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=205)</u>
Hba1c ± SD (%) :	10,04 ± 1,52 (N=24)	9,41 ± 1,78 (N=117)
Glycémie à jeun ± SD (mmol/l) :	12,82 ± 7,51 (N=10)	11,16 ± 6,63 (N=55)
Clairance créatinine ± SD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) :	90,14 ± 63,62 (N=17)	84,15 ± 39,10 (N=132)
Microalbuminurie ± SD (mg/g de créatinine) :	51,33 ± 49,79 (N=10)	160,0 ± 488,73 (N=78)

### 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=205)</u>
Données manquantes	1	12
>300 U/jour	8 patients (27,6%)	46 patients (23,8%)
Entre 250 et 300 U/jour	4 patients (13,8%)	45 patients (23,3%)
Entre 200 et 250 U/jour	10 patients (34,5%)	44 patients (22,8%)
Entre 150 et 200 U/jour	5 patients (17,2%)	37 patients (19,2%)
Entre 100 et 150 U/jour	2 patients (6,9%)	21 patients (10,9%)

*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 insulinaire 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=205)</u>
Nombre de patients déjà traités :	2 (6,7%)	112 (54,6%)
Durée moyenne depuis l'initiation du traitement ± SD (mois):	36,1 ± 8,6	26,5 ± 17,9
Modalité d'administration de l'insuline et dose journalière moyenne :		
- Pompe sous cutanée externe :	2 patients (100%)	104 patients (94,5%)
Débit basal moyen (U/jour) :	127,0	123,8
Bolus moyen (U/jour) :	132,5	142,9
- Multi injection :	0 patient	6 patients (5,5%)
Dose journalière moyenne (U/jour) :	-	171,2
Association à une autre insuline :	-	7 patients (6,6%)

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 :	28 (93,3%)	93 (45,4%)
Modalité d'administration de l'insuline :		
- Pompe sous cutanée externe	26 patients (100,0%)	76 patients (88,4%)
- Multi injection	-	9 patients (10,5%)
- Pompe sous-cutanée et Multi-injection	-	1 patient (1,2%)

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 94,5% respectivement pour la période et en cumulé pour les patients déjà traités avant la mise en place du PUT. 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=205)</u>
Metformine :	13 patients (46,4%) (N=28)	95 patients (48,7%) (N=195)
Agonistes du récepteur GLP-1 :	16 patients (57,1%) (N=28)	77 patients (40,5%) (N=190)
Inhibiteur DPP4 :	0 patient (0,0%) (N=26)	3 patients (1,6%) (N=183)

## 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 204 patients exposés, on dénombre 154 patients, dont 100 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 97 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 31,7 mois. Elle est de 11,7 mois pour les 38 patients non précédemment traités et de 48,8 mois pour les 59 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 (165 patients), est de 30,7 mois. Elle est de 13,8 mois pour les 57 patients non précédemment traités et de 42,9 mois pour les 108 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=11): le poids a diminué<sup>2</sup> de plus de 3 kg pour 3 patients (27,3 %), est stable<sup>1</sup> pour 6 patients (54,5 %) et a augmenté<sup>3</sup> de plus de 3 kg pour 2 patients (18,2 %),
- A la visite à 12 mois (N=12) : le poids a diminué<sup>2</sup> pour 3 patients (25,0 %), est stable<sup>1</sup> pour 3 patients (25,0 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 6 patients (50,0 %),
- A la visite à 18 mois (N=6) : le poids est stable<sup>1</sup> pour 3 patients (50,0 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 3 patients (50,0 %).

#### En cumulé

- A la visite à 6 mois (N=44) : le poids a diminué<sup>2</sup> pour 8 patients (18,2 %), est stable<sup>1</sup> pour 23 patients (52,3 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 13 patients (29,5 %).
- A la visite à 12 mois (N=17) : le poids a diminué<sup>2</sup> pour 4 patients (23,5 %), est stable<sup>1</sup> pour 6 patients (35,3 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 7 patients (41,2 %).
- A la visite à 18 mois (N=7) : le poids est stable<sup>1</sup> pour 3 patients (42,9 %) et a augmenté<sup>3</sup> pour 4 patients (57,1 %).

<sup>1</sup>: Différence entre le poids à la visite de suivi et à la visite d'inclusion  $\leq$  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

#### ○ Traitement du diabète

#### Sur la période

Parmi les 100 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue sur la période :

- Traitement non-insulinique :  
2 patients ont eu au moins une modification :
  - deux modifications de dose de Metformine,
  - une modification de dose 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 154 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue depuis la mise en place de l'ATU nominative protocolisée :

- Traitement non-insulinique :  
8 patients ont eu au moins une modification :
  - deux modifications de dose, une instauration et deux interruptions de Metformine
  - deux instaurations, une augmentation de dose et une interruption de traitement par agoniste du récepteur GLP-1.
- Traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 :
  - Changements de dose journalière moyenne : 47 patients dont 22 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 36 patients (20 diminutions de dose avec parfois une augmentation de la dose de basale et une diminution de la dose bolus et 14 augmentations de dose). Seul 2 patients ont changé de modalité d'administration, passant de la pompe externe à la multi-injection.

- 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 39 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 8,2% pour 9 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 5 patients (55,6%), était stable<sup>1</sup> pour 2 patients (22,2%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 2 patients (22,2%).
- A 12 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,0 % pour 12 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 9 patients (75,0%) et était stable<sup>1</sup> pour 3 patients (25,0%).
- A 18 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,4% pour 6 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 4 patients (66,7%) et augmenté<sup>3</sup> pour 2 patients (33,3%).

En cumulé

Parmi les 93 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 33 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 24 patients (72,7%), était stable<sup>1</sup> pour 5 patients (15,2%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 4 patients (12,1%).
- A 12 mois, le taux d'HbA1c médian était de 8,0 % pour 16 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué<sup>2</sup> pour 11 patients (68,8%), était stable<sup>1</sup> pour 4 patients (25,0%) et avait augmenté<sup>3</sup> pour 1 patient (6,3%).
- A 18 mois : idem données à 18 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 8,28 % et 8,60 % 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 4, 4 nouvelles fiches d'arrêt de traitement ont été reçues portant à 13 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 gastroplastie » et « n'est plus utile »,
- « Décès » pour 3 patients (« raison inconnue, dyspnée, sans relation avec Humulin 500 », « insuffisance cardiorespiratoire due à une pneumopathie » et « décès à domicile pour cause cardiopulmonaire probable »),
- « Souhait du patient d'interrompre le traitement » pour 4 patients.

## II.4. Données de Pharmacovigilance

- Données de tolérance

### Sur la période

Deux cas graves ont été rapportés :

- 1 cas initial grave de causalité inconnue concernant un nourrisson exposé à HUMULIN® R REGULAR U-500 par sa mère jusqu'au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. HUMULIN® R REGULAR U-500 a été arrêté 2 mois avant la naissance. Ce cas est lié au cas d'exposition maternelle pendant la grossesse décrit dans le précédent résumé. A la naissance, le nourrisson a été hospitalisé pour une « hypoglycémie néonatale » due à une « hyper insulinémie néonatale » et « détresse respiratoire ». L'« hypoglycémie néonatale » et l'« hyper insulinémie néonatale » ont été considérées comme non-reliées à HUMULIN® R REGULAR U-500 en revanche le médecin ne s'est pas prononcé sur la causalité de la « détresse respiratoire » et de l'évènement non-grave « macrosomie ».
- 1 cas d'issue fatale considéré comme non-relié au traitement, pour lequel le patient a présenté deux évènements graves « Décès » et « Dyspnée » et deux évènements non graves « Augmentation de la créatinine dans le sang » et « augmentation de l'HbA1c ».

### En cumulé

Un total de **11 cas a été rapporté**, dont 2 cas hors PUT et 1 cas prospectif grossesse relié au cas décrit ci-dessus, soit **8 cas inclus dans le PUT** correspondant à :

- 6 cas graves
  - dont 2 cas reliés :
    - 1 cas d'exposition in utéro décrit ci-dessus
    - 1 cas d'hépatocarcinome après 10 mois d'exposition
  - dont 4 cas non reliés :
    - 1 cas de défaillance multiviscérale (hospitalisation)
    - 1 cas de décès à domicile avec hypothèse de décompensation cardiorespiratoire
    - 1 cas d'arrêt cardiaque suite à une détresse respiratoire
    - 1 cas de décès à domicile suite à des plaintes de dyspnée
- 2 cas non graves reliés :
  - 1 cas de manque d'efficacité
  - 1 cas de contrôle insuffisant du diabète sucré et de glycémie anormale

Etant mentionné comme risque important potentiel dans le Plan de Gestion des Risques d'HUMULIN, les cas de cancer sont suivis depuis le début de l'ATU. Une analyse cumulative des cas d'hépatocarcinome sera présentée dans le prochain Periodic Safety Update Report (PSUR).

En conclusion, aucun fait marquant de pharmacovigilance n'a été observé concernant l'utilisation de l'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.