



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

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

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

Version du 10/05/2019

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.

Le PUT a été mis à jour sur la période de ce rapport. Les principales modifications sont les suivantes :

- Mise à jour des fiches et des notes d'informations pour se conformer au Règlement Général sur la Protection des Données
- Modification des annexes D1 et D2 pour ajouter des précisions sur la dose totale journalière d'insuline à reporter sur les fiches.

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

Ce second rapport décrit les données des patients recueillies :

- entre le 8 mars 2018 et le 7 septembre 2018 pour la période considérée (Période 2)
- entre le 7 septembre 2017 (date de mise en place du PUT) et le 7 septembre 2018 (En cumulé).

Sur la période considérée :

- 56 nouveaux patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée dont 1 patient pour lequel aucune fiche de recueil de données n'a été reçue. Parmi les 55 patients avec une fiche, 32 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 53 patients exposés,
- 57 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue sur la période,
- 3 patients ont arrêté le traitement.

En cumulé :

- 145 patients ont été inclus dans l'ATU nominative protocolisée dont 2 patients pour lesquels aucune fiche de recueil de données n'a été reçue. Parmi les 143 patients avec une fiche, 103 étaient déjà traités par HUMULIN® R REGULAR U-500 avant leur inclusion dans l'ATU nominative protocolisée,
- 141 patients exposés,
- 60 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue,
- 4 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 55 patients pour la période 2 et 143 en cumulé.

	<u>Sur la période (N=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
○ Homme :	32 (58,2%)	81 (56,6%)
○ Femme :	23 (41,8%)	62 (43,4%)
- Age moyen ± SD:	57,9 ± 10,9 ans	56,9 ± 13,0 ans
- Poids moyen ± SD :	116,8 ± 26,6 kg	111,3 ± 27,3 kg
- IMC moyen ± SD :	40,4 ± 8,9 kg/m ²	39,0 ± 9,0 kg/m ²

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

	<u>Sur la période (N=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
Données manquantes	4	8
-Diabète de type 2	44 patients (86,3%)	109 patients (80,7%)
- Résistance à l'insuline d'origine génétique	0 patient (0,0%)	7 patients (5,2%)
- Autre type de diabète/Diabète non-classifié	7 patients (13,7%)	19 patients (14,1%)

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

	<u>Sur la période (N=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
Hba1c ± SD (en %)	9,25 ± 1,55 (N=28)	9,17 ± 1,61 (N=68)
Glycémie à jeun ± SD (en mmol/l)	10,05 ± 7,58 (N=12)	11,74 ± 6,93 (N=30)
Clairance créatinine ± SD en ml/min/1,73m ²	79,22 ± 28,06 (N= 39)	81,91 ± 33,81 (N=96)
Microalbuminurie ± SD en mg/g de créatinine	147,10 ± 321,69 (N=21)	103,20 ± 245,25 (N=56)

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

II.1.4.1 INSULINE : Dose totale journalière

	<u>Sur la période (N=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
Données manquantes	5	12
>300 U/jour	10 patients (20,0%)	32 patients (24,4%)
Entre 250 et 300 U/jour	14 patients (28,0%)	32 patients (24,4%)
Entre 200 et 250 U/jour	9 patients (18,0%)	27 patients (20,6%)
Entre 150 et 200 U/jour	12 patients (24,0%)	24 patients (18,3%)
Entre 100 et 150 U/jour	5 patients (10,0%)	16 patients (12,2%)

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=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
Nombre de patients déjà traités	32 patients (58,2%)	103 patients (72,0%)
Durée moyenne depuis l'initiation du traitement ± SD	29,5 ± 15,6 mois	24,2 ± 17,0 mois
Modalité d'administration de l'insuline et dose journalière moyenne :		
- Pompe sous cutanée externe :	30 patients (96,8%)	96 patients (95,0%)
- Débit basal moyen	110,3 U/jour	120,1 U/jour
- Bolus moyen	118,7 U/jour	132,5 U/jour
- Multi injection :	1 patient (3,2%)	5 patients (5,0%)
- Dose journalière moyenne	120 U/jour	127,4 U/jour
Association à une autre insuline	2 patients	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	23 patients (41,8%)	40 patients (28,0%)
Modalité d'administration de l'insuline :		
- Pompe sous cutanée externe	17 patients (73,9%)	31 patients (83,8%)
- Multi injection	6 patients (26,1%)	6 patients (16,2%)

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 96,8 % et 95 % 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.1.4.2 Traitement non-insulinique associé avant la mise en place du PUT :

	<u>Sur la période (N=55)</u>	<u>En cumulé (N=143)</u>
Metformine	30 patients (58,8%) (N=51)	70 patients (52,2%) (N=134)
Agonistes du récepteur GLP-1	20 patients (43,5%) (N=46)	49 patients (38,3%) (N=128)
Inhibiteur DPP4	0 patient (0,0%) (N=42)	3 patients (2,5%) (N=121)

II.2. Données recueillies au cours du suivi

Selon le Protocole d'Utilisation Thérapeutique, 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 141 patients exposés, on dénombre 60 patients, dont 57 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 57 patients ayant reçu au moins une fiche de suivi (traités dans le cadre du PUT ou avant la mise en place du PUT), est de $23,8 \pm 17,7$ mois. Elle est de $6,6 \pm 1,9$ mois pour les 18 patients non précédemment traités et de $32,0 \pm 15,8$ mois pour les 39 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 (116 patients), est de $28,3 \pm 18,1$ mois. Elle est de $6,9 \pm 2,0$ mois pour les 20 patients non précédemment traités et de $32,7 \pm 16,7$ mois pour les 96 patients déjà traités.

○ Données cliniques – Evolution du poids

Sur la période :

- A la visite à 1 mois : le poids reste stable¹ pour 3 patients et augmente³ de plus de 3 kg pour 1 patient.
- A la visite à 3 mois : le poids a diminué² pour 3 patients, est stable¹ pour 11 patients et a augmenté³ pour 3 patients.
- A la visite à 6 mois : le poids a diminué² pour 5 patients, est stable¹ pour 13 patients et a augmenté³ pour 4 patients.
- A la visite à 9 mois : sur 2 patients, le poids a diminué² pour un patient et est stable¹ pour l'autre patient.

En cumulé N=143 :

- A la visite à 1 mois : données connues pour 4 patients : poids stable (3) ,augmenté (1)
- A la visite à 3 mois , données connues pour 22 patients : poids diminué² (5),stable (13) ,augmenté (4).
- A la visite à 6 mois , données connues pour 24 patients : poids (5), stable (15) ,augmenté (4).
- A la visite à 9 mois , données connues pour 4 patients : poids diminué² (1) ,augmenté (1).

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

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

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

On observe dans plus de la moitié 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 57 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue sur la période :

- Traitement non-insulinique : 2 patients ont eu au moins une modification :
 - une diminution de dose de Metformine,
 - une instauration d'un traitement par agoniste du récepteur GLP-1.
- Traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 :
 - changements de dose journalière moyenne : 9 patients (des données plus précises sont disponibles pour 3 patients : 2 diminutions et 1 augmentation).

En cumulé :

Parmi les 60 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue depuis la mise en place de l'ATU nominative protocolisée :

- Traitement non-insulinique : idem ci-dessus.
- Traitement par HUMULIN® R REGULAR U-500 :
 - changements de dose journalière moyenne : 11 patients dont 9 sur la période (décrits ci-dessus). Des données plus précises sont disponibles pour 4 patients (3 diminutions et 1 augmentation).

- Données biologiques

Sur la période :

Parmi les 57 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue sur la période :

- HbA1c :
 - A 1 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 7,6 % pour 4 patients. La valeur a diminué² pour 3 patients et était stable¹ pour 1 patient par rapport à l'inclusion.
 - A 3 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 8,2 % pour 16 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué² pour 9 patients, était stable¹ pour 5 patients et avait augmenté³ pour 2 patients.
 - A 6 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 8,4 % pour 17 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué² pour 7 patients, était stable¹ pour 4 patients et avait augmenté³ pour 6 patients.
 - A 9 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 7,7 % pour 2 patients. La valeur était stable¹ pour 1 patient et a diminué² pour l'autre patient.

En cumulé :

Parmi les 60 patients pour lesquels une fiche de suivi a été reçue depuis la mise en place de l'ATU nominative protocolisée :

- HbA1c :
 - A 1 mois : idem ci-dessus.
 - A 3 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 8,1 % pour 18 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué² pour 11 patients, était stable¹ pour 5 patients et avait augmenté³ pour 2 patients.
 - A 6 mois, le taux d'HbA1c moyen était de 8,3 % pour 19 patients. Par rapport à l'inclusion, la valeur d'HbA1c a diminué² pour 8 patients, était stable¹ pour 5 patients et avait augmenté³ pour 6 patients.
 - A 9 mois : idem ci-dessus.

¹: Différence entre l'HbA1c à la visite de suivi et à la visite d'inclusion $\leq 0,3\%$

²: Diminution entre l'HbA1c à la visite de suivi et à la visite d'inclusion $> 0,3\%$

³: 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 7,63 % et 8,27 % avec une majorité de diminution observée par rapport au taux reporté à la visite de demande d'accès, cependant la faible quantité de données disponibles ne permet pas de conclure.

- **Données recueillies à l'arrêt du traitement**

Sur la période 2, 3 nouvelles fiches d'arrêt de traitement ont été reçues portant à 4 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 3 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 » et « perte de poids ») et « Souhait du patient d'interrompre le traitement » pour un patient avec la précision « et inefficacité HbA1c 9,3 ».

II.3. Données de Pharmacovigilance

- **Données de tolérance**

Sur la période :

Deux cas ont été rapportés :

- 1 cas initial grave et considéré non relié (incluant 4 événements : « Augmentation de l'HbA1c », « Grippe », « Syndrome de défaillance multi-viscérale » et « Perte de poids ») avec une évolution favorable.
- 1 cas non grave et de causalité inconnue (« Inefficacité du traitement »).

En cumulé :

Un total de 4 cas a été rapporté correspondant à un cas grave relié et un cas non grave durant la 2^{ème} période (mentionnés ci-dessus), et deux cas graves (un relié et un non relié) notifiés sur la 1^{ère} période chez des patients non encore inclus dans le PUT. Le cas grave relié de la 1^{ère} période avait été décrit dans le 1^{er} rapport périodique.

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 bénéfique/risque de l'HUMULIN® R REGULAR U-500 demeurent inchangés.