

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL AVEC PUT ET RECUEIL DE DONNEES (AAC AVEC PUT-RD)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°1

HUMULIN REGULAR U-500, solution injectable

(01/01/2020 – 31/12/2022)

I. Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament HUMULIN REGULAR U-500, insuline humaine concentrée, solution injectable, dans l'indication « diabète insulino dépendant avec insulino résistance sévère ».

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 07/09/2017 et était assurée par Lilly. Le 1er janvier 2020, la distribution et l'exploitation de l'AAC avec PUT-RD de HUMULIN REGULAR U-500, solution injectable ont été transférées à INRESA.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

II. Données recueillies dans le cadre de l'AAC avec PUT-RD

Ce rapport décrit les données des patients recueillies :

- entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2022 (période)
- entre le 7 septembre 2017 et le 31 décembre 2022 (cumulé)

Sur la période considérée

- 86 nouveaux patients ont été inclus
- 73 patients ont été exposés (réception d'au moins une commande nominative)
- 202 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue sur la période
- 5 patients ont arrêté le traitement

En cumulé

- 303 patients ont été inclus
- Les commandes n'étant pas gérées par INRESA avant le 01/01/2020, le nombre de patients traités durant la période cumulée n'est pas connu
- 260 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue
- 23 patients ont arrêté le traitement

1. Données démographiques et cliniques des patients traités

a. Données démographiques

Ces données sont relatives à la population incluse pour laquelle nous disposons de la fiche de demande d'accès au traitement. Pour 3 patients parmi les 303 inclus durant la période cumulée, aucune fiche de demande d'accès au traitement n'est disponible.

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=300)</u>
Homme	43 (50%)	157 (52,3%)
Femme	43 (50%)	143 (47,7%)
Âge moyen (années)	56,1 (18-74)	55,9 (13-82)
Poids moyen (kg)	108,5 ± 27,7	111,7 ± 27,6

b. Données cliniques

1. Indications cliniques

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=303)</u>
Diabète de type 2	72 patients (83,7%)	256 patients (84,5%)
Insulinorésistance d'origine génétique	0	1 patient (0,3%)
Autre	8 patients (9,3%)	27 patients (8,9%)
Non déterminé	6 patients (7%)	19 patients (6,3%)

c. Bilans biologiques à l'inclusion

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=303)</u>
Hémoglobine glyquée	- Normal (≤ 7) : 2 patients (2,3%) - Anormal (7,1 à ≥ 10) : 79 patients (91,9%) - Non déterminé : 5 patients (5,8%)	- Normal (≤ 7) : 18 patients (6%) - Anormal (7,1 à ≥ 10) : 271 patients (89,4%) - Non déterminé : 14 patients (4,6%)
Glycémie à jeun	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 3 patients (3,5%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 38 patients (44,2%) - Non déterminé : 45 patients (52,3%)	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 35 patients (11,5%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 99 patients (32,7%) - Non déterminé : 169 patients (55,8%)
Clairance de la créatinine	- Normal (90 à ≥ 120) : 41 patients (47,7%) - Anormal (< 30 à 89) : 30 patients (34,9%) - Non déterminé : 15 patients (17,4%)	- Normal (90 à ≥ 120) : 115 patients (38%) - Anormal (< 30 à 89) : 133 patients (43,9%) - Non déterminé : 55 patients (18,1%)
Microalbuminurie	- Normal (< 30 mg/g ou 3mg/mmol) : 28 patients (32,6%) - Anormal (30 à > 300 mg/g ou 3 à > 30 mg/mmol) : 19 patients (22,1%) - Non déterminé : 39 patients (45,3%)	- Normal (< 30 mg/g ou 3mg/mmol) : 94 patients (31%) - Anormal (30 à > 300 mg/g ou 3 à > 30 mg/mmol) : 77 patients (25,4%) - Non déterminé : 132 patients (43,6%)

d. Initiation de traitement par HUMULIN

1. Posologie

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=303)</u>
> 300 U/j	23 patients (26,7%)	69 patients (22,8%)
Entre 250 et 300 U/j	10 patients (11,6%)	56 patients (18,5%)
Entre 200 et 250 U/j	17 patients (19,8%)	68 patients (22,4%)
Entre 150 et 200 U/j	17 patients (19,8%)	55 patients (18,1%)
Entre 100 et 150 U/j	13 patients (15,1%)	32 patients (10,6%)
< 100 U/j	0	4 patients (1,3%)
Non déterminé	6 patients (7%)	19 patients (6,3%)

2. Voie d'administration

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=303)</u>
Administration par pompe sous-cutanée externe	61 patients (71%)	257 patients (84,8%)
Administration en multi-injection	21 patients (24,4%)	39 patients (12,9%)
Non déterminé	4 patients (4,6%)	7 patients (2,3%)

3. Association à une autre insuline

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=303)</u>
Lispro	6 patients (54,5%)	9 patients (53%)
Degludec	2 patients (18,2%)	2 patients (11,7%)
Glargine	2 patients (18,2%)	3 patients (17,6%)
Asparte	1 patient (9,1%)	2 patients (11,7%)
Détémir	0	1 patient (6%)

4. Traitement non insulinique

	<u>Période (n=86)</u> <i>Jusqu'à 3 traitements</i>	<u>Cumulé (n=303)</u> <i>Jusqu'à 3 traitements</i>
Metformine	47 patients (52,2%)	145 patients (52,3%)
Agoniste du récepteur du GLP-1	37 patients (41,1%)	121 patients (43,7%)
Inhibiteur du SGLT-2	5 patients (5,6%)	5 patients (1,8%)
Inhibiteur de la DPP4	1 patient (1,1%)	5 patients (1,8%)
Sulfamides hypoglycémiant	0	1 patient (0,4%)

5. Spécialités des prescripteurs

	<u>Période (n=51)</u>	<u>Cumulé (n=124)</u>
Diabétologie-endocrinologie-métabolisme	46 médecins (90%)	118 médecins (95%)
Médecine interne	5 médecins (10%)	6 médecins (5%)

2. Données recueillies au cours du suivi

Une fiche de suivi doit être complétée à chaque renouvellement d'AAC. Durant la période, 484 fiches de suivis ont été réceptionnées concernant 202 patients. Depuis le début du recueil de données, 882 fiches de suivis concernant 260 patients distincts ont été enregistrées.

a. Modification de l'insulinothérapie

	<u>Période (n=48)</u>	<u>Cumulé (n=153)</u>
Modification de la posologie	47 patients (97,9%)	n/d*
Changement de mode d'administration	1 patient (2,8%)	n/d*

*Les modalités de recueil de données de ces modifications ne permettent pas d'effectuer une analyse précise pour la période cumulée.

b. Modification des traitements non insuliniques anti-diabétique

	<u>Période (n=66)</u> <i>45 patients</i>	<u>Cumulé (n=91)</u> <i>52 patients</i>
Introduction d'un nouveau traitement	16 traitements (24,1%)	22 traitements (24,2%)
Arrêt	13 traitements (19,7%)	20 traitements (22%)
Augmentation de posologie	4 traitements (6,1%)	6 traitements (6,6%)
Diminution de posologie	2 traitements (3%)	4 traitements (4,4%)
Relai pour un autre traitement de la même famille	1 traitement (1,5%)	3 traitements (3,3%)
Non déterminé	30 traitements (45,5%)	36 traitements (39,5%)

c. Bilans biologiques après l'inclusion

	<u>Période (n=457)</u> 199 patients	<u>Cumulé (n=810)</u> 260 patients
Hémoglobine glyquée	- Normal (≤ 7) : 58 bilans (12,7%) - Anormal (7,1 à ≥ 10) : 397 bilans (86,9%) - Non déterminé : 2 bilans (0,4%) Au moins un résultat anormal chez 184 patients	- Normal (≤ 7) : 108 bilans (13,3%) - Anormal (7,1 à ≥ 10) : 702 bilans (86,7%) Au moins un résultat anormal chez 236 patients
Glycémie à jeun	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 20 bilans (4,4%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 41 bilans (9%) - Non déterminé : 396 bilans (86,6%) Au moins un résultat anormal chez 37 patients	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 44 bilans (5,4%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 90 bilans (11,1%) - Non déterminé : 676 bilans (83,5%) Au moins un résultat anormal chez 69 patients

d. Durée de traitement

	<u>Période (n=5)</u>	<u>Cumulé (n=20)</u> Données disponibles pour 20 patients
Médiane	3,4 années / 40,8 mois	1 an / 12,15 mois
Moyenne	2,7 années / 32,4 mois (0,2 à 3,8 années)	1,25 années / 15 mois (0,11 à 3,79 années)

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

Sur la période, 5 nouvelles fiches d'arrêt de traitement ont été reçues, portant à 23 le nombre de patients ayant arrêté le traitement depuis le début du recueil de données.

	<u>Période (n=5)</u>	<u>Cumulé (n=23)</u>
Evolution favorable	1 patient (20%)	1 patient (4,4%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	1 patient (20%)	2 patients (8,7%)
Evolution défavorable	0	3 patients (13%)
Souhait du patient	1 patient (20%)	5 patients (21,7%)
Décès non lié à HUMULIN R U-500	2 patients (40%)	5 patients (21,7%)
Autre	0	6 patients (26,1%)
Non déterminé	0	1 patient (4,4%)

4. *Données de pharmacovigilance*

Sur la période considérée

Un cas de pharmacovigilance lié à HUMULIN REGULAR U-500 a été notifié sur le territoire français :

- 1 cas grave associé à 2 effets indésirables dans un contexte de surdosage : hypoglycémie, coma hypoglycémique

Aucune situation particulière, exposition durant la grossesse ou au cours de l'allaitement et aucun décès liés au traitement n'ont été signalés.

Sur la période cumulée

Un total de 14 cas a été rapporté, donc 2 cas hors PUT et 1 cas prospectif de grossesse, soit 11 cas provenant de patients inclus dans le PUT :

- 7 cas graves
 - o Dont 3 cas reliés :
- Résumé du rapport de synthèse n°1 AAC avec PUT-RD HUMULIN REGULAR U-500

- 1 cas d'exposition *in utero*
- 1 cas d'hépatocarcinome après 10 mois d'exposition
- 1 cas de coma hypoglycémique dans une situation de surdosage
- Dont 4 cas non reliés :
 - 1 cas de défaillance multiviscérale avec hospitalisation
 - 1 cas de décès avec décompensation respiratoire
 - 1 cas d'arrêt cardiaque à la suite d'une détresse respiratoire
 - 1 cas de décès à la suite de plaintes de dyspnée
- 4 cas non graves
 - Dont 2 cas reliés :
 - 1 cas de manque d'efficacité
 - 1 cas de contrôle insuffisant du diabète et de glycémie anormale
 - Dont 2 cas non reliés :
 - 1 cas d'œdème de la lèvre après la première administration
 - 1 cas de recrudescence des douleurs neuropathiques

Aucun signal de pharmacovigilance et aucune nouvelle information importante relative à la sécurité n'ont été rapportés pour HUMULIN REGULAR U-500.

III. Conclusion

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'AAC avec PUT-RD HUMULIN REGULAR U-500 sur la période considérée ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de cette spécialité dans l'indication et les conditions d'utilisation de l'AAC avec PUT-RD.

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).