
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'Accès Compassionnel **HUMULIN REGULAR U-500 – Insuline humaine concentrée à 500 U/ml**
HUMULIN R U-500, solution injectable

Rapport n°2 – Période du 01/01/2023 au 01/02/2026

1- 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.

Fin 2025, INRESA a été informé de l'arrêt de commercialisation d'HUMULIN REGULAR U-500 sous forme de flacon par le fabricant. Une alternative sous forme de stylo prérempli de 3 mL a été mise à disposition par Lilly et distribuée en France à partir du 02/02/2026, il s'agit de la spécialité HUMULIN REGULAR U-500 KWIKPEN.

La fin de la période théorique est le 31/12/2025. Afin de couvrir la phase de transition entre la fin théorique de cette période, l'arrêt de commercialisation de la spécialité HUMULIN REGULAR U-500, solution injectable en flacon de 20 ml, et la mise à disposition effective de la spécialité HUMULIN R U-500 KWIKPEN, solution injectable en stylo prérempli, la période de ce rapport a été étendue jusqu'au 01/02/2026.

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.

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

Ce rapport décrit les données des patients recueillies :

- entre le 1er janvier 2023 et le 1^{er} février 2026 (période)
- entre le 7 septembre 2017 et le 1^{er} février 2026 (cumulé)

Sur la période considérée

- 82 nouveaux patients ont été inclus, pour lesquels une AAC a été accordée
- 77 patients ont été exposés (réception d'au moins une commande nominative)
- 169 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue sur la période
- 6 patients ont arrêté le traitement

En cumulé

- 385 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
- 311 patients pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue
- 29 patients ont arrêté le traitement

I. 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. Durant la période étudiée, aucune fiche de demande d'accès n'a été réceptionnée pour 16 patients, toutefois une fiche de suivi a été réceptionnée pour 6 d'entre eux, permettant de recueillir certaines informations démographiques. Concernant la période cumulée, aucune fiche de demande d'accès n'a été réceptionnée pour 35 patients, toutefois une fiche de suivi a été réceptionnée pour 22 d'entre eux, permettant de recueillir certaines informations démographiques.

	<u>Période (n=72)</u>	<u>Cumulé (n=372)</u>
Homme	35 (48,6%)	192 (51,6%)
Femme	37 (51,4%)	180 (48,4%)
Âge moyen (années)	52,5 (21-88)	55,5 (13-88)
Poids moyen (kg)	101,8 ± 30,8	109,7 ± 28,4

b. Données cliniques : indications de traitement

	<u>Période (n=82)</u>	<u>Cumulé (n=385)</u>
Diabète de type 2	56 patients (68,3%)	316 patients (81%)
Insulinorésistance d'origine génétique	5 patients (6,1%)	6 patients (1,6%)
DT 2 + origine génétique	1 patient (1,2%)	1 patient (0,3%)
Autre	4 patients (4,9%)	31 patients (8%)
Non déterminé	16 patients (19,5%)	35 patients (9,1%)

c. Bilans biologiques à l'inclusion

	<u>Période (n=82)</u>	<u>Cumulé (n=385)</u>
Hémoglobine glyquée	- Normal (≤ 7) : 6 patients (7,3%) - Anormal ($7,1$ à ≥ 10) : 59 patients (72%) - Non déterminé : 17 patients (20,7%)	- Normal (≤ 7) : 24 patients (6,2%) - Anormal ($7,1$ à ≥ 10) : 330 patients (85,7%) - Non déterminé : 31 patients (8,1%)
Glycémie à jeun	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 4 patients (4,9%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 22 patients (26,8%) - Non déterminé : 56 patients (68,3%)	- Normal ($< 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 39 patients (10,1%) - Anormal ($\geq 1,26$ g/l ou 7mmol/l) : 121 patients (31,4%) - Non déterminé : 225 patients (58,5%)
Clairance de la créatinine	- Normal (90 à ≥ 120) : 32 patients (39%) - Anormal (< 30 à 89) : 20 patients (24,4%) - Non déterminé : 30 patients (36,6%)	- Normal (90 à ≥ 120) : 147 patients (38,2%) - Anormal (< 30 à 89) : 153 patients (39,7%) - Non déterminé : 85 patients (22,1%)
Microalbuminurie	- Normal (< 30 mg/g ou 3mg/mmol) : 21 patients (25,6%) - Anormal (30 à > 300 mg/g ou 3 à > 30 mg/mmol) : 16 patients (19,5%) - Non déterminé : 45 patients (54,9%)	- Normal (< 30 mg/g ou 3mg/mmol) : 117 patients (30,4%) - Anormal (30 à > 300 mg/g ou 3 à > 30 mg/mmol) : 91 patients (23,6%) - Non déterminé : 177 patients (46%)

d. Initiation de traitement par HUMULIN R U-500

1. Posologie

	<u>Période (n=82)</u>	<u>Cumulé (n=385)</u>
> 300 U/j	18 patients (22%)	87 patients (22,6%)
Entre 250 et 300 U/j	7 patients (8,5%)	63 patients (16,4%)
Entre 200 et 250 U/j	17 patients (20,7%)	85 patients (22,1%)
Entre 150 et 200 U/j	16 patients (19,5%)	71 patients (18,4%)
Entre 100 et 150 U/j	8 patients (9,8%)	40 patients (10,4%)
< 100 U/j	0	4 patients (1%)
Non déterminé	16 patients (19,5%)	35 patients (9,1%)

2. Voie d'administration

	<u>Période (n=82)</u>	<u>Cumulé (n=385)</u>
Administration par pompe sous-cutanée externe	63 patients (76,8%)	320 patients (83,1%)
Administration en multi-injection	8 patients (9,8%)	47 patients (12,2%)
Non déterminé	11 patients (13,4%)	18 patients (4,7%)

3. Association à une autre insuline

	<u>Période (n=82)</u>		<u>Cumulé (n=385)</u>
	<u>6 patients</u>		<u>20 patients</u>
Lispro	5 patients (83,3%)	Lispro	11 patients (55%)
Isophane	1 patient (16,7%)	Glargine	3 patients (15%)
		Degludec	2 patients (10%)
		Asparte	2 patients (10%)
		Isophane	1 patient (5%)
		Détémir	1 patient (5%)

4. Traitement non insulinique

	<u>Période (n=86)</u>	<u>Cumulé (n=385)</u>
	<i>Jusqu'à 3 traitements</i>	<i>Jusqu'à 3 traitements</i>
Metformine	37 patients (43%)	182 patients (50%)
Agoniste du récepteur du GLP-1	27 patients (31,4%)	148 patients (40,8%)
Inhibiteur du SGLT-2	16 patients (18,6%)	21 patients (5,8%)
Inhibiteur de la DPP4	3 patients (3,4%)	8 patients (2,2%)
Sulfamides hypoglycémiant	1 patient (1,2%)	2 patients (0,6%)
Glinide	1 patient (1,2%)	1 patient (0,3%)
Autre	1 patient (1,2%)	1 patient (0,3%)

5. Spécialités des prescripteurs

	<u>Période (n=44)</u>	<u>Cumulé (n=142)</u>
Diabétologie-endocrinologie-métabolisme	43 médecins (97,7%)	136 médecins (95,8%)
Médecine interne	1 médecins (2,3%)	6 médecins (4,2%)

II. Données recueillies au cours du suivi

Une fiche de suivi doit être complétée à chaque renouvellement d'AAC. Durant la période, 343 fiches de suivis ont été réceptionnées concernant 169 patients. Depuis le début du recueil de données, 1238 fiches de suivis concernant 311 patients distincts ont été enregistrées.

a. Modification de l'insulinothérapie

	<u>Période (n=37)</u>
Modification de la posologie	36 patients (97,3%)
Changement de mode d'administration	1 patient (2,7%)

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=58)</u> <i>45 patients</i>	<u>Cumulé (n=149)</u> <i>93 patients</i>
Introduction d'un nouveau traitement	22 traitements (38%)	47 traitements (31,5%)
Arrêt	7 traitements (12,1%)	26 traitements (17,4%)
Augmentation de posologie	4 traitements (6,9%)	10 traitements (6,7%)
Diminution de posologie	2 traitements (3,4%)	6 traitements (4%)
Relai pour un autre traitement de la même famille	5 traitements (8,6%)	5 traitements (3,4%)
Non déterminé	18 traitements (31%)	55 traitements (37%)

c. Bilans biologiques après l'inclusion

	<u>Période (n=320)</u> <i>156 patients</i>	<u>Cumulé (n=1147)</u> <i>297 patients</i>
Hémoglobine glyquée	- Normal (≤ 7) : 65 bilans (20,3%) - Anormal ($7,1 \text{ à } \geq 10$) : 255 bilans (79,7%) Au moins un résultat anormal chez 134 patients	- Normal (≤ 7) : 180 bilans (15,7%) - Anormal ($7,1 \text{ à } \geq 10$) : 965 bilans (84,1%) - Non déterminé : 2 bilans (0,2%) Au moins un résultat anormal chez 278 patients
Glycémie à jeun	- Normal ($< 1,26\text{g/l}$ ou 7mmol/l) : 15 bilans (4,7%) - Anormal ($\geq 1,26\text{g/l}$ ou 7mmol/l) : 34 bilans (10,6%) - Non déterminé : 271 bilans (84,7%) Au moins un résultat anormal chez 27 patients	- Normal ($< 1,26\text{g/l}$ ou 7mmol/l) : 59 bilans (5,1%) - Anormal ($\geq 1,26\text{g/l}$ ou 7mmol/l) : 126 bilans (11%) - Non déterminé : 962 bilans (83,9%) Au moins un résultat anormal chez 88 patients

d. Durée de traitement

	<u>Période (n=6)</u> <i>Données disponibles pour 6 patients</i>	<u>Cumulé (n=24)</u> <i>Données disponibles pour 24 patients</i>
Médiane	1,7 années	1,2 années
Moyenne	2,8 années (1 jour à 5,3 années)	1,4 années (2 jours à 5,3 années)

III. Données recueillies à l'arrêt du traitement

Sur la période, 6 nouvelles fiches d'arrêt de traitement ont été reçues, portant à 29 le nombre de patients ayant arrêté le traitement depuis le début du recueil de données.

	Période (n=6)	Cumulé (n=29)
Souhait du patient	1 patient (16,7%)	6 patients (20,8%)
Décès non lié à HUMULIN R U-500	0	5 patients (17,2%)
Evolution défavorable	0	3 patients (10,3%)
Evolution favorable	1 patient (16,7%)	2 patients (6,9%)
Effet thérapeutique non satisfaisant	0	2 patients (6,9%)
Autre	2 patients (33,3%)	8 patients (27,6%)
Non déterminé	2 patients (33,3%)	3 patients (10,3%)

IV. Données de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Aucun cas de pharmacovigilance associé à des effets indésirables n'a été signalé.

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 :
 - 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
 - o 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
 - o Dont 2 cas reliés :
 - 1 cas de manque d'efficacité
 - 1 cas de contrôle insuffisant du diabète et de glycémie anormale
 - o 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.

3- 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.