

ATU nominative protocolisée

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)

Résumé du rapport de synthèse périodique

Période du 1^{er} décembre 2020 au 5 avril 2021

I. Introduction

a) Mécanisme d'action de risdiplam

Le déficit en protéine SMN est à l'origine de tous les types d'amyotrophie spinale (SMA). Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm du gène de survie du motoneurone 2 (SMN2). Il corrige l'épissage du pré-ARNm du gène SMN2 pour favoriser l'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit ARNm. Il en résulte une augmentation de l'expression de la protéine SMN fonctionnelle à partir du gène SMN2. Ainsi, risdiplam traite la SMA en augmentant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

b) Autorisations accordées à risdiplam

ATU nominatives (ATUn) : Risdiplam était disponible en France du 24 mars 2020 au 30 novembre 2020 dans le cadre d'ATUn sans protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Dans ce cadre, 61 patients ont été traités.

ATU nominatives protocolisées (ATUnp) : un PUT a ensuite été élaboré en collaboration entre le laboratoire Roche et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) encadrant les ATUnp pour risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/mL), du 1^{er} décembre 2020 au 5 avril 2021 : dans l'indication suivante : « *Amyotrophie spinale (SMA) de type 1 et 2 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus* ». Au total, 110 patients ont été traités dans le cadre de cette ATUnp.

ATU de cohorte (ATUc), en cours depuis le 6 avril 2021, dans l'indication suivante : « *traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus* ».

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable a été autorisé par la Commission Européenne le 26 mars 2021 dans l'indication suivante : « *traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2* ».

Ce rapport présente les données recueillies dans le PUT chez les patients traités dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée sur la période du 1^{er} décembre 2020 au 05 avril 2021.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative avec PUT

II.1. *Données cliniques et démographiques recueillies*

Au total, 38 médecins ont participé à l'ATUnp. Sur les 120 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été faite, 111 patients ont été inclus. Parmi eux, 110 patients ont reçu le traitement et une confirmation d'administration de traitement a été reçue pour 91 patients. L'analyse suivante porte sur les données des 110 patients traités.

II.2. *Description de la population*

1. Données démographiques

- 59 (53,6 %) patients étaient de sexe féminin et 51 (46,4 %) de sexe masculin ;
- L'âge médian était de 12,5 ans (1,1 – 55,1 ans), 26 patients (23,6%) avaient entre 3 et 10 ans et 61 patients (55,5 %) avaient entre 11 et 18 ans ;
- Le poids médian était de 32 kg (5 – 101 kg) ;
- 94 patients (85,5 %) avaient plus de 2 ans et pesaient 20 kg ou plus.

2. Histoire de la maladie

- La SMA était de type 1 pour 25 patients (22,7 %) et de type 2 pour 85 patients (77,3 %) ;
 - Le nombre médian de copies du gène SMN2 était de 3 (2 – 4) (information manquante pour 16 patients) ;
 - Les premiers symptômes sont apparus à un âge médian de 6 mois (0 – 18) (information manquante pour 4 patients) ;
 - Le diagnostic de SMA était génétiquement confirmé au moment de la demande d'accès au traitement depuis (médiane) 116,5 mois (1 – 446,7 mois) soit 9 ans et 8 mois (entre 1 mois et 37,2 ans) (information manquante pour 13 patients) ;
- Pour les 54 patients déjà traités par risdiplam dans le cadre des ATU nominatives dérogatoires ou d'essais cliniques, la durée médiane de traitement était de 2,7 mois (0 – 16,8).

3. Etat clinique et fonctionnel des patients

- L'alimentation était normale pour 61 patients (55,5 %), exclusivement par la bouche avec adaptation des textures pour 23 patients (20,9 %), mixte pour 14 patients (12,7 %) et entérale exclusive pour 12 patients (10,9 %) ;
- Concernant l'état respiratoire, la capacité vitale médiane par rapport à l'âge était de 37 % (0,3–114) (information manquante pour 30 patients) ;
- 70 patients étaient sous assistance respiratoire (63,6 %) : 60 (54,5%) sous ventilation non invasive [VNI] (< 12h pour 52 patients) et 10 (9%) sous ventilation invasive [VI] par trachéotomie ;
- 105 patients présentaient une scoliose (95,5 %) et 62 patients une arthrodèse (56,4 %). Un même patient pouvait présenter une scoliose et une arthrodèse ;
- Au moment de la demande d'accès, 27 patients (24,5 %) pouvaient tenir leur tête sans aide et 51 patients (46,4 %) pouvaient s'asseoir sans aide.

4. Traitements antérieurs

- 60 (54,5%) avaient reçu un traitement préalable par nusinersen (Spinraza®). Le nombre médian d'injections reçues était de 10 (4 – 15).

- 1 patient avait reçu un traitement préalable par onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). La raison de la demande d'accès au risdiplam était l'échappement thérapeutique.
- 49 patients étaient naïfs de traitement pour la SMA. Parmi ces 49 patients, aucun n'était éligible à un traitement par Spinraza®.

Aucun patient naïf n'était également éligible à un traitement par Zolgensma® en raison principalement de l'âge et/ou du poids.

5. Analyse du suivi du traitement

L'analyse du suivi de traitement a été réalisée chez les 38 patients pour lesquels la fiche de suivi n°1 a été renseignée, puis chez les 4 patients pour lesquels la fiche de suivi n°2 a été renseignée au cours de l'ATUnp. La dose médiane de risdiplam reçue était de 5 mg (1,28 mg – 5 mg).

Aucun arrêt de traitement n'a été rapporté au cours de l'ATU.

Evolution clinique au 1er suivi (2 mois après inclusion dans l'ATUnp) chez 38 patients :

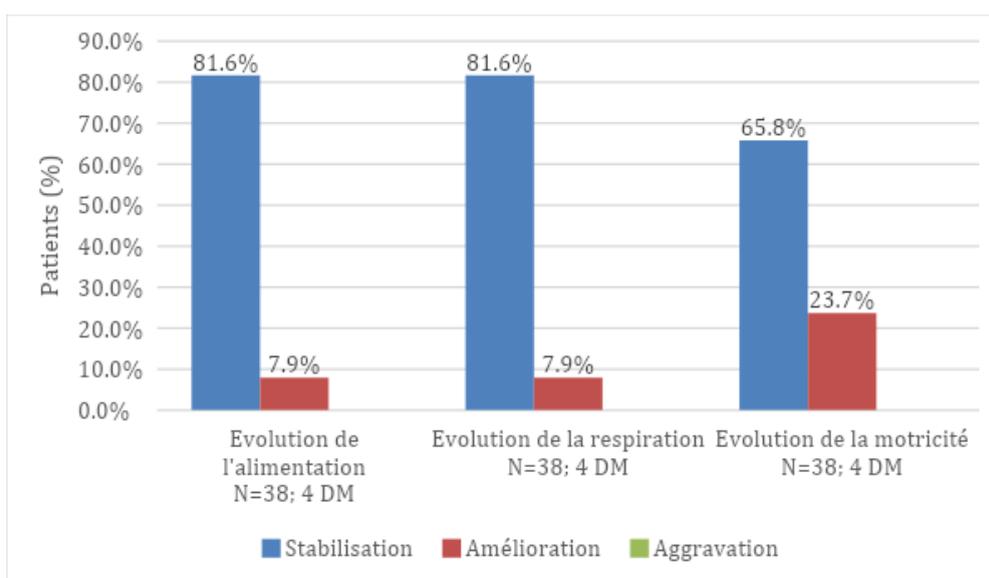


Figure 1 : Evolution de l'alimentation, la respiration et la motricité des patients exposés au suivi n°1

Evolution clinique au 2nd suivi (4 mois après inclusion dans l'ATUnp) chez 4 patients :

L'évolution de l'état clinique a été jugée pour 3 des 4 patients pour lesquels une 2nde visite de suivi a été réalisée. Pour 2 patients, les évolutions de l'alimentation, de la respiration et de la motricité ont été jugées stables. Pour 1 patient, les évolutions de l'alimentation et de la respiration ont été jugées stables, l'évolution de la motricité a été jugée améliorée.

II.3. Données de pharmacovigilance recueillies

Les données de pharmacovigilance présentées sont celles enregistrées dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche pendant la période : 1er décembre 2020 au 5 avril 2021.

Au total 7 cas ont été rapportés, comprenant 12 effets indésirables non-graves, tous médicalement confirmés.

Tableau 1 : Détail du nombre d'effets indésirables rapportés par PT et SOC

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Investigations						
Protéines urinaires présentes	0	0	0	2	0	2
Présence de glucose urinaire	0	0	0	1	0	1
Numération plaquettaire augmentée	0	0	0	1	0	1
PH urinaire anormal	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Investigations »	0	0	0	5	0	5
Affections gastro-intestinales						
Nausées	0	0	1	0	1	0
Distension abdominale	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Affections gastro-intestinales »	0	0	1	1	1	1
Affections oculaires						
Douleur oculaire	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Affections oculaires »	0	0	0	1	0	1
Affections musculo-squelettiques et systémiques						
Douleur de la mâchoire	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Affections musculo-squelettiques et systémiques »	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						
Erreur interceptée de préparation du produit	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures »	0	0	0	1	0	1
Interventions chirurgicales et /ou médicales						
Ventilation artificielle	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Interventions chirurgicales et /ou médicales »	0	0	0	1	0	1
Troubles neurologiques						
Vertiges	0	0	0	1	0	1
Total SOC « Troubles neurologiques »	0	0	0	1	0	1
Total	0	0	1	11	1	11

Analyse des EI par SOC :

ANSM – Roche

Résumé du rapport de synthèse final

Page 4 sur 5

V3.0 - 03/2022

CONFIDENTIEL

ATUnp Risdiplam

- 3 cas d'anomalies du test urinaire par bandelette (protéinurie à 0,33 g/L ; pH élevé ; glycosurie à 0,2 G/L),
- 1 cas d'anomalies biologiques de grade I (augmentation des plaquettes),
- 1 cas d'erreur interceptée (au moment de la reconstitution) sans administration au patient,
- 1 cas d'augmentation du temps de ventilation non-invasive (de 12h à 16h/jour),
- 1 cas de nausées et ballonnements, des vertiges, des douleurs furtives au niveau des tempes et des mâchoires, ainsi que des douleurs ophtalmiques. Les douleurs ophtalmiques ont été considérées sans gravité par le notificateur. L'évolution a été favorable pour les nausées et ballonnements. Les autres effets indésirables (vertiges, douleurs furtives au niveau des tempes et des mâchoires ainsi que les douleurs ophtalmiques) ont été considérés par le médecin comme non reliés au traitement par risdiplam, mais liés à la pathologie en cours de la patiente.

Aucun cas fatal n'a été rapporté sur la période de ce rapport.

Les données collectées à ce jour ne mettent pas en évidence de signal particulier.

Conclusion

Au cours de l'ATU nominative avec PUT, allant du 1er décembre 2020 au 5 avril 2021, 120 demandes d'accès ont été reçues et 111 patients ont été inclus. Parmi eux, 110 patients ont été traités. L'administration du traitement a été confirmée pour 91 patients et des données de suivi ont été renseignées pour 38 patients.

Sur la période de l'ATUnp, 7 cas non graves de pharmacovigilance ont été rapportés. Ces cas comprenaient 12 effets indésirables. Le traitement de l'ATU a été poursuivi dans la totalité des cas.

Au total, les données recueillies chez les 110 patients traités dans l'ATUnp sur la période (1^{er} décembre 2020 au 19 avril 2021) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.