

ATUs protocolisées risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/mL)

Résumé du rapport de synthèse périodique final

Période du 1^{er} décembre 2020 au 25 juin 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 dérogatoires (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), faisant suite à l'ATUnp du 6 avril au 25 juin 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.* »

c) Historique d'inclusion des patients dans les 3 types d'ATU

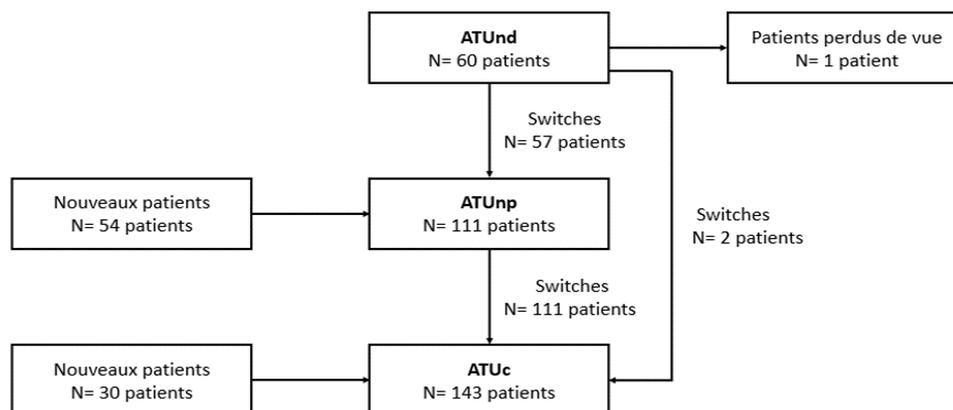


Figure 1 : Inclusions des patients dans les 3 types d'ATU: ATUnd, ATUnp et ATUc

Ce résumé présente les données recueillies dans le PUT chez les 143 patients traités dans le cadre des ATU protocolisées sur la période du 1^{er} décembre 2020 au 25 juin 2021.

II. Données recueillies dans le cadre des ATUs protocolisées

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Au total, 47 médecins ont participé aux ATUs avec protocole. Sur les 153 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été faite, 141 patients ont reçu le traitement avec une confirmation d'administration de traitement. L'analyse suivante porte sur les données des 141 patients traités.

II.2. Description de la population

1. Données démographiques

- 73 (51,8 %) étaient de sexe féminin et 68 (48,2 %) de sexe masculin ;
- L'âge médian était de 13,1 ans (1,1 – 55,1 ans), 37 patients (26,2 %) avaient entre 3 et 10 ans et 70 patients (49,6 %) avaient entre 11 et 18 ans ;
- Le poids médian était de 33 kg (5 – 101 kg) ;
- 119 patients (84,4 %) avaient plus de 2 ans et pesaient au moins 20 kg.

2. Histoire de la maladie

- La SMA était de type 1 pour 31 patients (22 %), de type 2 pour 105 patients (74,5 %) et de type 3 pour 5 patients (3,5 %) ;
- Le nombre médian de copies du gène SMN2 était de 3 (2 – 4) (information manquante pour 18 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) 9 ans et 6 mois (entre 1 mois et 39,1 ans) (information manquante pour 13 patients).

3. Etat clinique et fonctionnel des patients

- L'alimentation était normale pour 80 patients (56,7 %), exclusivement par la bouche avec adaptation des textures pour 30 patients (21,3 %), mixte pour 18 patients (12,8 %) et entérale exclusive pour 13 patients (9,2 %) ;
- Concernant l'état respiratoire, la capacité vitale médiane par rapport à l'âge était de 37 % (0,3 – 114) (information manquante pour 38 patients) ;
- 90 patients étaient sous assistance respiratoire (63,8 %) : 79 (87,8 %) sous ventilation non invasive [VNI] et 11 (12,2 %) sous ventilation invasive [VI] par trachéotomie ;
- 135 patients présentaient une scoliose (95,7 %) et 81 patients une arthroïdèse (57,4 %). Un même patient pouvait présenter une scoliose et une arthroïdèse ;
- Au moment de la demande d'accès, 38 patients (27 %) pouvaient tenir leur tête sans aide et 64 patients (45,4 %) pouvaient s'asseoir sans aide.

4. Traitements antérieurs

- 75 patients (53,2 %) avaient reçu un traitement préalable par nusinersen (Spinraza®). Le nombre médian d'injections reçues était de 10 (4 – 18).
- 1 patient avait reçu un traitement préalable par onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). La raison de la demande d'accès au risdiplam était l'échappement thérapeutique.
- 65 patients étaient naïfs de traitement pour la SMA. Parmi ces 65 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 82 patients pour lesquels la fiche de suivi n°1 a été renseignée, puis chez les 44 patients pour lesquels la fiche de suivi n°2 a été renseignée et enfin les 7 patients pour lesquels la fiche de suivi n°3 a été renseignée au cours de l'ATU.

La dose médiane de risdiplam reçue était de 5 mg (1,28 mg – 5 mg).

Cinq arrêts de traitement ont été rapportés au cours de l'ATU pour les raisons suivantes : effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement chez 4 patients et décès chez 1 patient.

Evolution clinique au 1er suivi chez 82 patients

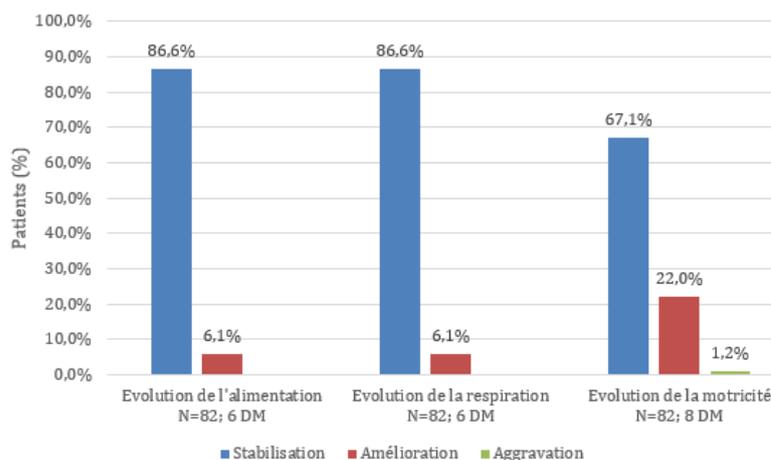


Figure 3 : Evolution de l'alimentation, la respiration et la motricité des patients exposés au suivi n°1

Evolution clinique au 2^{ème} suivi chez 44 patients

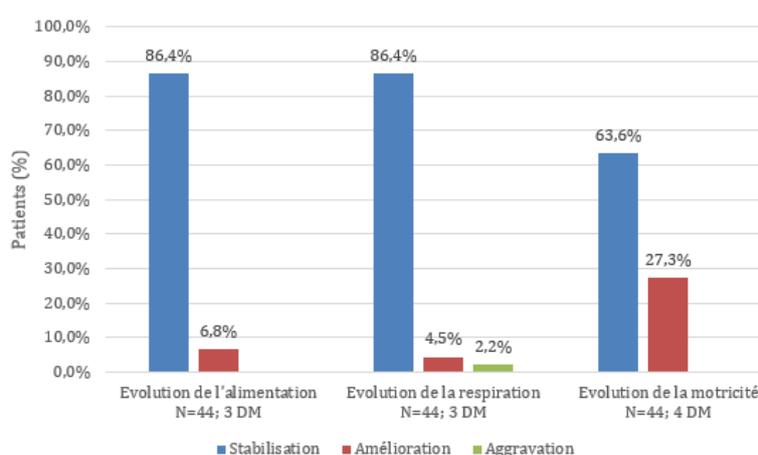


Figure 2 : Evolution de l'alimentation, la respiration et la motricité des patients exposés au suivi n°2

Evolution clinique au 3^{ème} suivi chez 7 patients

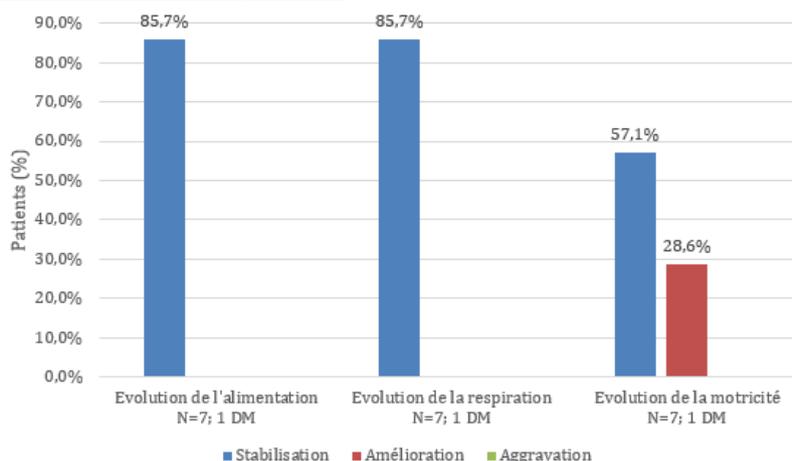


Figure 4 : Evolution de l'alimentation, de la respiration et de la motricité des patients exposés au suivi n°3

II.3. Données de pharmacovigilance recueillies

Sur la période du 1er décembre 2020 au 25 juin 2021, un total de 34 cas comprenant 55 effets indésirables ont été rapportés dans le cadre des ATUs avec PUT.

a) ATUnp

Parmi les 110 patients inclus dans l'ATUnp, 21 cas (37 effets indésirables) ont été identifiés dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche :

- Sur la période du 1er décembre 2020 au 5 avril 2021, 8 cas non graves de pharmacovigilance ont été rapportés (analysés dans le précédent rapport couvrant cette période). Ces cas comprenaient 13 effets indésirables rapportant majoritairement des anomalies biologiques de grade 1. Le traitement de l'ATU a été poursuivi dans la totalité des cas.
- Sur la période du 6 avril 2021 au 25 juin 2021, 13 autres cas ont été identifiés. Ils comprenaient 24 effets indésirables dont 10 graves, tous médicalement confirmés et concernaient principalement les SOCs :
 - o " Investigations " notamment des anomalies biologiques principalement de grade 1, sans répercussion clinique. Ces effets sont inattendus selon le RCP.
 - o " Troubles neurologiques " : céphalées, effet attendu selon le RCP, et des effets isolés pouvant être également reliés à la pathologie traitée.

Un cas fatal a été rapporté sur la période: il s'agit d'une progression de la maladie chez un patient ayant présenté par ailleurs une déshydratation avec hyponatrémie qui avait été résolue. Les autres effets sont isolés et leur analyse ne met pas en évidence de signal particulier.

b) ATUc

Les données de pharmacovigilance présentées sont celles enregistrées dans la base de données internationale de pharmacovigilance du laboratoire Roche pendant la période du 6 avril 2021 au 25 juin 2021. 141 patients ont été traités dans le cadre de cette ATU.

13 cas ont été rapportés, comprenant 18 effets indésirables dont 4 graves, tous médicalement confirmés.

La plupart des effets indésirables appartiennent au SOC " Affections du rein et des voies urinaires " : 3 cas d'anomalies biologiques à type de "protéinurie" de grade 1 sont rapportés. Les valeurs de la protéinurie ne dépassaient pas 0,18 g/L (grade 1 selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0), sans aucune manifestation clinique et sans impact sur le traitement de l'ATU qui a pu être poursuivi. L'analyse des données internationales sur la même période ne met en évidence aucun signal lié à cet événement.

Les autres effets sont isolés et leur analyse ne met pas en évidence de signal particulier. Aucun cas de toxicité rétinienne n'a été rapporté durant l'ATUc. Aucun cas fatal n'a été rapporté dans le cadre de l'ATUc.

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

Table 1 : Effets indésirables rapportés par PT et SOC chez les patients inclus dans l'ATU_{np} et l'ATU_c

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Investigations				
Poids diminué	0	0	0	1
Protéines urinaires présentes	0	0	0	1
Présence sang dans les urines	0	0	0	1
Cétones urinaires présentes	0	0	0	1
Taux anormal d'éosinophiles	0	0	0	1
Taux anormal de neutrophiles	0	0	0	2
Amylase augmentée	0	1	0	0
Taux d'ALAT augmenté	0	0	0	1
Taux bicarbonate sanguin augmenté	0	0	0	1
Analyse d'urine anormale	0	0	0	1
Total SOC « Investigations »	0	1	0	10
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	0	0	0	1
Déshydratation	0	1	0	0
Total SOC « Troubles du métabolisme et de la nutrition »	0	1	0	1
Affections oculaires				
Aggravation de la myopie	0	1	0	0
Total SOC « Affections oculaires »	0	1	0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Spasmes musculaires	0	0	0	1
Total SOC « Affections musculo-squelettiques et systémiques »	0	0	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytose	0	2	0	0
Total SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique »	0	2	0	0
Troubles neurologiques				
Etourdissement	0	1	0	0
Céphalées	0	0	4	0
Encéphalopathie hypoxo-ischémique	0	1	0	0
Vertiges	0	1	0	0
Troubles de l'attention	0	1	0	0

Total SOC « Troubles neurologiques »	0	4	4	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Glycosurie	0	1	0	0
Protéinurie	0	3	0	0
Hématurie	0	0	0	1
Douleur rénale	0	0	0	1
Total SOC « Affections du rein et des voies urinaires	0	4	0	2
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Erreur de stockage de produit interceptée	0	0	0	3
Erreur médicamenteuse	0	0	0	1
Sous-dosage	0	0	0	1
Total SOC « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	0	0	0	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Détérioration générale de l'état de santé	0	0	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	0	1
Total SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »	0	0	0	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Insuffisance respiratoire	0	1	0	0
Total SOC « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales »	0	1	0	0
Troubles psychiatriques				
Insomnie de début de nuit	0	0	0	1
Total SOC « Troubles psychiatriques »	0	0	0	1
Infections infestations				
Infection des voies urinaires	0	0	1	0
Total SOC « Infections infestations »	0	0	1	0
Caractéristiques socio-environnementales				
Perte d'indépendance dans les activités quotidiennes	0	0	0	1
Total SOC « Caractéristiques socio-environnementales »	0	0	0	1
TOTAL	0	14	5	23

Conclusion

Dans le cadre des ATUs avec PUT sur la période du 1^{er} décembre 2020 au 25 juin 2021, 153 demandes d'accès ont été reçues, 143 patients ont été inclus et 141 patients ont été traités. Des données de suivi ont été renseignées pour 82 patients.

Sur la période du 1^{er} décembre 2020 au 25 juin 2021, 34 cas (55 effets indésirables dont 14 effets graves) ont été rapportés dans le cadre des ATUs avec PUT. Ces cas sont répartis comme suit :

ATUnp : 21 cas comprenant 37 effets indésirables, principalement des anomalies biologiques de grade 1 sans manifestation clinique. Un cas fatal a été rapporté et a été imputé à la progression de la maladie.

ATUc : 13 cas (18 effets indésirables) ont été rapportés sur la période du 6 avril 2021 au 25 juin 2021. Le traitement de l'ATU a été poursuivi dans la majorité des cas (10 cas).

Au total, 14 effets indésirables graves dont 3 protéinuries de grade 1 n'ayant pas conduit à l'arrêt du traitement et un cas fatal d'insuffisance respiratoire qui serait lié à la progression de la maladie. La protéinurie fait l'objet d'une surveillance particulière dans les essais en cours et dans le recueil des données post-marketing (PSUR).

Concernant la toxicité rétinienne, identifiée comme un risque potentiel important durant le développement préclinique, aucun cas n'a été rapporté dans le cadre de l'ATUnp et de l'ATUc.

Au total, les données recueillies chez les 141 patients traités dans le cadre des ATUs (du 1^{er} décembre 2020 au 25 juin 2021) ne modifient pas le bénéfice-risque de risdiplam dans le cadre des ATU.