

# AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL AVEC PUT RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2 RADICUT 30mg/100mL, solution injectable pour perfusion

Période du 01/09/2021 au 31/08/2022

## I. Introduction

RADICUT (édaravone), 30mg/100mL, solution injectable pour perfusion bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative puis d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) depuis juillet 2018, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : "Inhibition de la progression du trouble fonctionnel chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)".

Il s'agit du résumé du second rapport de synthèse de l'AAC pour RADICUT qui couvre la période du 01 septembre 2021 au 31 août 2022.

Le 24 mai 2019, Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH a retiré sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour édaravone dans l'indication SLA auprès du comité des médicaments à usage humain (CHMP). Au moment du retrait, le CHMP avait des réserves et estimait à ce stade qu'édaravone n'aurait pas pu être approuvé.

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

### II.1. *Données cliniques et démographiques*

	<b>Données de la période (01/09/2021 au 31/08/2022)</b>	<b>Données cumulées (01/09/2020 au 31/08/2022)</b>
<b>Inclusions</b>		
Nombre de patients	6 patients	19 patients
Confirmation de commande	12 patients (100 %)	19 patients (100 %)
<b>Arrêt de traitement</b>		
Nombre de patients	9 patients	10 patients
Motifs arrêts	Effet thérapeutique non satisfaisant : 8 patients Décès non lié à RADICUT : 1 patient	Effet indésirable : 1 patient Effet thérapeutique non satisfaisant : 8 patients Décès non lié à RADICUT : 1 patient
<b>Caractéristiques patients</b>		
Age à l'inclusion	Médiane : 67,5 ans (56 à 76 ans) Moyenne : 66,2 ans	Médiane : 67 ans (30 à 76 ans) Moyenne : 62,8 ans
Sexe	5 hommes, 1 femme Ratio (H/F %) : 83/17	13 hommes, 6 femmes Ratio (H/F %) : 68/32
Diagnostic El Escorial	Défini : 1 patient (17 %) Probable : 3 patients (50 %) Probable, avec EMG : 2 patients (33 %)	Défini : 6 patients (50 %) Probable : 4 patients (33 %) Probable, avec EMG : 2 patients (17 %)
Score ALSFRS-R	Au diagnostic : ≥ 46 : 4 patients Entre 41 et 45 : 1 patient Non déterminé : 1 patient  A l'inclusion : ≥ 46 : 1 patient	Au diagnostic : ≥ 46 : 6 patients Entre 41 et 45 : 2 patients Entre 36 et 40 : 1 patient Non déterminé : 3 patients  A l'inclusion :

	Entre 41 et 45 : 2 patients Entre 31 et 35 : 1 patient Entre 26 et 30 : 1 patient Entre 21 et 25 : 1 patient	≥ 46 : 3 patients Entre 41 et 45 : 2 patients Entre 36 et 40 : 1 patient Entre 31 et 35 : 2 patients Entre 26 et 30 : 1 patient Entre 21 et 25 : 3 patients
Capacité Vitale Forcée	Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 5 patients Non déterminé : 1 patient  A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 3 patients Anormal ≤ 80 % : 2 patients Non déterminé : 1 patient	Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 8 patients Anormal ≤ 80 % : 1 patient Non déterminé : 3 patients  A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 8 patients Anormal ≤ 80 % : 3 patients Non déterminé : 1 patient
Siège du premier symptôme	Membres supérieurs : 1 patient Membres inférieurs : 3 patients Bulbaire : 2 patients	Membres supérieurs : 4 patients Membres inférieurs : 4 patients Bulbaire : 4 patients
Signes de dénervation ENMG dans le ou les territoires atteints	6 patients	12 patients
<b>Traitements concomitants pour 100 % des patients</b>		
DCI	Dans l'indication de la SLA : Riluzole + Tocophérol : 5 patients Riluzole : 1 patient  Symptomatiques : Atropine : 1 patient Baclofène : 1 patient	Dans l'indication de la SLA : Riluzole + Tocophérol : 17 patients Riluzole : 2 patients  Symptomatiques : Atropine : 1 patient Baclofène : 1 patient Venlafaxine : 1 patient Paracétamol : 1 patient Alimentation entérale : 1 patient Lansoprazole : 1 patient
<b>Données de suivi</b>		
Surveillance des fonctions rénale et hépatique	Aucun bilan anormal	Aucun bilan anormal
Evaluation globale de l'état clinique	Stable : 2 suivis Peu évolutif : 9 suivis Aggravé : 8 suivis	Stable : 11 suivis Peu évolutif : 15 suivis Aggravé : 11 suivis
Score ALSFRS-R	Diminution : 11 suivis Augmentation : 3 suivis Inchangé : 5 suivis	Diminution : 17 suivis Augmentation : 6 suivis Inchangé : 7 suivis Non déterminable : 7 suivis
Capacité vitale forcée	12 tests pour 8 patients comparables et analysables : Diminution : 8 patients Pas de changement : 4 patients	18 tests pour 11 patients comparables et analysables : Augmentation : 2 suivis Diminution : 11 suivis Pas de changement : 5 suivis
<b>Poursuite du traitement</b>		
Justification	Stabilité clinique, traitement efficace : 10 suivis Bonne tolérance : 6 suivis Aucune autre alternative thérapeutique : 3 suivis	Stabilité clinique, traitement efficace : 18 suivis Bonne tolérance : 10 suivis Aucune autre alternative thérapeutique : 6 suivis Non communiqué : 3 suivis

Les données de suivi de 7 patients ont été obtenues sans que leurs données cliniques à l'inclusion ne soient disponibles, ces patients ayant été inclus dans le PUT avant qu'INRESA ne soit désigné exploitant/distributeur de RADICUT 30mg/100mL en France (c'est-à-dire durant la période de juillet 2018 au 31/08/2020).

## ***II.2. Données de pharmacovigilance***

### **Sur la période considérée**

Aucun cas de pharmacovigilance lié au RADICUT et associé à un effet indésirable n'a été réceptionné.

Cependant, huit cas d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été réceptionnés et font suite à un mailing adressé aux prescripteurs concernant les patients dont nous n'avons pas réceptionné de commande nominative depuis plusieurs mois. Ces arrêts de traitement surviennent entre 4 mois et 28 mois après l'instauration du traitement. Un des patients est décédé 25 jours après l'arrêt de traitement par RADICUT pour effet thérapeutique non satisfaisant.

Un cas d'issue fatale a été rapporté mais le décès n'a pas été considéré comme relié à la prise de RADICUT par le déclarant.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'AAC avec PUT.

### **En cumulé**

Un cas non-grave lié au RADICUT et associé à un effet indésirable inattendu a été notifié : bouffées de chaleur chez une patiente de 66 ans. Le traitement a été suspendu pour une durée de trois mois, puis a été repris car les effets indésirables ne sont pas jugés comme liés à la prise de RADICUT par le déclarant.

Huit cas d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été réceptionnés depuis le début de la période étudiée.

## ***II.3. Données de la littérature***

La revue bibliographique effectuée à partir des bases PubMed et LiSSa sur la période a retrouvé 6 articles rapportant des informations sur la sécurité de l'édaravone [1-6]. Les données de sécurité issues de cette recherche bibliographique ne modifient pas la balance bénéfique/risque de l'édaravone dans l'indication de l'AAC avec PUT.

## **Conclusion**

Depuis l'exploitation de l'AAC avec PUT par le laboratoire INRESA, un seul cas de pharmacovigilance non-grave associé à un effet indésirable a été déclaré et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'AAC avec PUT.

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'AAC avec PUT RADICUT et de la littérature ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de l'édaravone dans l'indication et les conditions d'utilisation de l'AAC avec PUT.

## Références :

- [1] Verma S, Lim J, Buscemi-Kimmins T, Brose SW. Isolated pulmonary recovery in a veteran with late stage bulbar ALS following edaravone treatment and cessation. *J Spinal Cord Med.* 2022 Jan 4:1-5. doi: 10.1080/10790268.2021.1943249. Epub ahead of print. PMID: 34982644.
- [2] Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, Petri S, Günther R, Wolf J, Hermann A, Prudlo J, Cordts I, Lingor P, Löscher WN, Kohl Z, Hagenacker T, Ruckes C, Koch B, Spittel S, Günther K, Michels S, Dorst J, Meyer T, Ludolph AC; German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022 Jan 10. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4893. Epub ahead of print. PMID: 35006266.
- [3] Tomar S, Gupta S, Singal A, Soni R. Efficacy and Safety of Edaravone in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in Indian Population. *J Assoc Physicians India.* 2022 Apr;70(4):11-12. PMID: 35443425.
- [4] Brooks BR, Heiman-Patterson T, Wiedau-Pazos M, Liu S, Zhang J, Apple S. Edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis with reduced forced vital capacity: Post-hoc analysis of Study 19 (MCI186-19) [clinical trial NCT01492686]. *PLoS One.* 2022 Jun 14;17(6):e0258614. doi: 10.1371/journal.pone.0258614. PMID: 35700157; PMCID: PMC9197041.
- [5] Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Yoshida K, Hirai M, Matsuda M, Nakamaru Y, Kato Y, Kondo K. Bioequivalence Study of Oral Suspension and Intravenous Formulation of Edaravone in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021 Oct;10(10):1188-1197. doi: 10.1002/cpdd.952. Epub 2021 May 6. PMID: 33955162.
- [6] Park JM, Park D, Kim HJ, Park JS. Long-term outcomes of edaravone in amyotrophic lateral sclerosis in South Korea: 72-week observational study. *BMC Neurol.* 2022 Jul 14;22(1):260. doi: 10.1186/s12883-022-02788-x. PMID: 35836136; PMCID: PMC9281019.