

**AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL AVEC PUT
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°3
RADICUT 30 mg/100 mL, solution injectable pour perfusion**

Période du 01/09/2022 au 31/08/2023

I. Introduction

RADICUT (édaravone) 30 mg/100 mL, 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 troisième rapport de synthèse de l'AAC pour RADICUT qui couvre la période du 01 septembre 2022 au 31 août 2023.

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).

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

II.1. Données cliniques et démographiques

| | Données de la période (01/09/2022 au 31/08/2023) | Données cumulées (01/09/2020 au 31/08/2023) |
|----------------------------------|--|--|
| Inclusions | | |
| Nombre de patients | 6 patients | 25 patients |
| Confirmation de commande | 12 patients | 25 patients, dont une patiente n'ayant jamais débuté le traitement |
| Arrêt de traitement | | |
| Nombre de patients | 6 patients | 16 patients |
| Motifs arrêts | Effet thérapeutique non satisfaisant : 2 patients Patient perdu de vue : 2 patients Aggravation de la maladie : 1 patient Décès non lié à RADICUT : 1 patient | Effet thérapeutique non satisfaisant : 10 patients Patient perdu de vue : 2 patients Effet indésirable non lié à RADICUT : 1 patient Aggravation de la maladie : 1 patient Souhait du patient : 1 patient Décès non lié à RADICUT : 1 patient |
| Caractéristiques patients | | |
| Age à l'inclusion | Médiane : 68 ans (50 à 72 ans) Moyenne : 65 ans | Médiane : 65 ans (30 à 76 ans) Moyenne : 61,2 ans |
| Sexe | 4 hommes, 2 femmes Ratio (H/F %) : 66,7/33,3 | 17 hommes, 8 femmes Ratio (H/F %) : 68/32 |
| Diagnostic El Escorial | Défini : 1 patient (16,66 %) Probable : 1 patient (16,66 %) Probable, avec EMG : 3 patients (50 %) Non déterminé : 1 patient (16,66 %) | Défini : 7 patients (38,9 %) Probable : 5 patients (27,8 %) Probable, avec EMG : 5 patients (27,8 %) Non déterminé : 1 patient (5,5 %) |
| Score ALSFRS-R | Au diagnostic : ≥ 46 : 1 patient | Au diagnostic : ≥ 46 : 7 patients |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>Entre 41 et 45 : 2 patients Entre 36 et 40 : 3 patients</p> <p>A l'inclusion : Entre 41 et 45 : 2 patients Entre 36 et 40 : 4 patients</p> | <p>Entre 41 et 45 : 4 patients Entre 36 et 40 : 4 patients Non déterminé : 3 patients</p> <p>A l'inclusion : ≥ 46 : 3 patients Entre 41 et 45 : 4 patients Entre 36 et 40 : 5 patients Entre 31 et 35 : 2 patients Entre 26 et 30 : 1 patient Entre 21 et 25 : 3 patients</p> |
| Capacité Vitale Forcée | <p>Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 5 patients Non déterminé : 1 patient</p> <p>A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 4 patients Anormal < 80 % : 1 patient Non déterminé : 1 patient</p> | <p>Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 13 patients Anormal < 80 % : 1 patient Non déterminé : 4 patients</p> <p>A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 12 patients Anormal < 80 % : 4 patients Non déterminé : 2 patients</p> |
| Siège du premier symptôme | <p>Membres supérieurs : 2 patients Membres inférieurs : 2 patients Bulbaire : 2 patients</p> | <p>Membres supérieurs : 6 patients Membres inférieurs : 6 patients Bulbaire : 4 patients Thoracique : 2 patients</p> |
| Signes de dénervation ENMG dans le ou les territoires atteints | 5 patients | 17 patients Non déterminé : 1 patient |
| Traitements concomitants pour 100 % des patients | | |
| DCI | <p>Dans l'indication de la SLA : Riluzole + Tocophérol : 5 patients Riluzole : 1 patient</p> <p>Symptomatiques : Aucun traitement rapporté</p> | <p>Dans l'indication de la SLA : Riluzole + Tocophérol : 22 patients Riluzole : 3 patients</p> <p>Symptomatiques : Atropine : 1 patient Baclofène : 1 patient Venlafaxine : 1 patient Paracétamol : 1 patient Alimentation entérale : 1 patient Lansoprazole : 1 patient</p> |
| Données de suivi | | |
| Surveillance des fonctions rénale et hépatique | 15 bilans normaux 1 bilan avec claire de la créatinine anormale | 52 bilans normaux 1 bilan avec claire de la créatinine anormale |
| Evaluation globale de l'état clinique | Stable : 3 suivis Peu évolutif : 8 suivis Aggravé : 4 suivis Non déterminé : 1 suivi | Stable : 14 suivis Peu évolutif : 23 suivis Aggravé : 15 suivis Non déterminé : 1 suivi |
| Score ALSFRS-R | Diminution : 5 suivis Augmentation : 0 suivi Inchangé : 10 suivis | Diminution : 22 suivis Augmentation : 6 suivis Inchangé : 17 suivis Non déterminable : 8 suivis |
| Capacité vitale forcée | 12 tests pour 7 patients comparables et analysables : Diminution : 7 patients Pas de changement : 5 patients | 29 tests pour 17 patients comparables et analysables : Augmentation : 2 suivis Diminution : 18 suivis Pas de changement : 9 suivis |

| Poursuite du traitement | | |
|--------------------------------|---|---|
| Justification | Bonne tolérance : 14 suivis Souhait du patient : 1 suivi Aucune : 1 suivi | Stabilité clinique, traitement efficace : 18 suivis Bonne tolérance : 24 suivis Aucune autre alternative thérapeutique : 6 suivis Souhait du patient : 1 suivi Autre : 1 suivi 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

Un cas de pharmacovigilance associé à un effet indésirable a été rapporté. Il s'agit d'un patient de 58 ans présentant une infection du cathéter (picc line) ayant entraîné un choc septique. Le traitement par RADICUT a été arrêté. Cependant, les effets indésirables décrits ne sont pas liés à la prise de RADICUT d'après le prescripteur.

Un cas d'effet thérapeutique non satisfaisant a été réceptionné durant la période. Le traitement a été stoppé 3 mois après l'initiation.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de la mise à disposition de RADICUT par le dispositif des AAC.

En cumulé

Depuis le début de la distribution et l'exploitation du PUT de RADICUT par INRESA, 2 cas de pharmacovigilance non-graves et associés à des effets indésirables inattendus ont été réceptionnés. La survenue de ces effets indésirables n'est pas liée au traitement par RADICUT d'après les médecins prescripteurs. Le résumé succinct de ces cas est présenté ci-dessous :

| N° cas PV Données du patient | Dosage Durée de traitement | Effet(s) indésirable(s) | Action |
|---|---|--|---|
| PV-20230608-1 H, 58 ans | 30mg/100mL Traité depuis 1 mois et demi | Infection du cathéter Choc septique | Les effets indésirables sont jugés comme non liés au RADICUT. Le traitement a été arrêté pour aggravation de la maladie. |
| PV-20210804-1 F, 66 ans | 30mg/100mL Traité depuis 30 mois | Bouffées de chaleur nocturnes entravant le sommeil | Le traitement est suspendu pour une durée de trois mois. Les effets indésirables n'étant pas jugés liés au RADICUT, le traitement a été réinstauré. |

Neuf cas d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été réceptionnés depuis de 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 4 articles rapportant des informations sur la sécurité de l'édaravone [1-4]. 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, deux cas de pharmacovigilance associés à des effets indésirables non-graves ont été rapportés, considérés non reliés à RADICUT par les médecins prescripteurs.

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

Références :

- [1] Nouredin AZ, Kamal I, Hagrass AI, Tawfik AG, Elhady MM, Fathallah AH, Eshag MME, Zaazouee MS. Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023 May 30. doi: 10.1007/s10072-023-06869-8. Epub ahead of print. PMID: 37249667.
- [2] Genge A, Pattee GL, Sobue G, Aoki M, Yoshino H, Couratier P, Lunetta C, Petri S, Selness D, Bidani S, Hirai M, Sakata T, Salah A, Apple S, Wamil A, Kalin A, Jackson CE. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. *Muscle Nerve.* 2022 Dec 11. doi: 10.1002/mus.27768. Epub ahead of print. PMID: 36504406.
- [3] Gao M, Zhu L, Chang J, Cao T, Song L, Wen C, Chen Y, Zhuo Y, Chen F. Safety and Efficacy of Edaravone in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2022 Dec 3. doi: 10.1007/s40261-022-01229-4. Epub ahead of print. PMID: 36462105.
- [4] Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Ueda M, Yokota S, Kato Y, Hirai M. Edaravone Administered Orally and Via Nasogastric Tube in Healthy Adults: A Comparative Bioavailability Phase 1 Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023 Jan;12(1):77-84. doi: 10.1002/cpdd.1175. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36225132; PMCID: PMC10092809.