

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL AVEC PUT ET RECUEIL DE DONNEES (AAC AVEC PUT-RD)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°4

RADICUT 30 mg/100 mL, solution injectable pour perfusion

Période du 01/09/2023 au 31/08/2024

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-RD) dans l'indication suivante : "Inhibition de la progression du trouble fonctionnel chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA)".

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.a. Données cliniques et démographiques

	Données de la période (01/09/2023 au 31/08/2024)	Données cumulées (01/09/2020 au 31/08/2024)
Inclusions		
Nombre de patients	1 patient	26 patients
Confirmation de commande	6 patients	26 patients, dont une patiente n'ayant jamais débuté le traitement
Arrêt de traitement		
Nombre de patients	8 patients	24 patients pour 25 arrêts (Pour une patiente, l'arrêt pour motif « souhait du patient » fait suite à une reprise de traitement après un premier arrêt* pour un effet indésirable non lié au traitement par RADICUT)
Motifs arrêts	Effet thérapeutique non satisfaisant : 4 patients Souhait du patient : 2 patients Décès du patient : 2 patients	Effet thérapeutique non satisfaisant : 14 patients Souhait du patient : 4 patients Décès du patient : 3 patients Patient perdu de vue : 2 patients Aggravation de la maladie : 1 patient Effet indésirable non lié au traitement : 1 patient*
Caractéristiques patients		
Age à l'inclusion	Un seul patient inclus âgé de 66 ans	Médiane : 65 ans (30 à 76 ans) Moyenne : 61,4 ans

Sexe	1 homme	18 hommes, 8 femmes Ratio (H/F %) : 69/31
Diagnostic El Escorial	Probable : 1 patient	Défini : 7 patients (36,8 %) Probable : 6 patients (31,6 %) Probable, avec EMG : 5 patients (26,3 %) Non déterminé : 1 patient (5,3 %)
Score ALSFRS-R	Au diagnostic : Entre 41 et 45 : 1 patient A l'inclusion : Entre 41 et 45 : 1 patient	Au diagnostic : ≥ 46 : 7 patients Entre 41 et 45 : 5 patients Entre 36 et 40 : 4 patients Non déterminé : 3 patients A l'inclusion : ≥ 46 : 3 patients Entre 41 et 45 : 5 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
Capacité Vitale Forcée	Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 1 patient A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 1 patient	Au diagnostic : Normal ≥ 80 % : 14 patients Anormal < 80 % : 1 patient Non déterminé : 4 patients A l'inclusion : Normal ≥ 80 % : 13 patients Anormal < 80 % : 4 patients Non déterminé : 2 patients
Siège du premier symptôme	Membres inférieurs : 1 patient	Membres supérieurs : 6 patients Membres inférieurs : 7 patients Bulbaire : 4 patients Thoracique : 2 patients
Signes de dénervation ENMG dans le ou les territoires atteints	Le patient inclus présentait des signes de dénervation : 1 patient	18 patients Non déterminé : 1 patient
Traitements concomitants pour 100 % des patients		
DCI	Le patient inclus bénéficie de la combinaison Riluzole/Tocophérol à l'initiation du traitement. Il ne bénéficie d'aucun traitement symptomatique associé.	Dans l'indication de la SLA : Riluzole + Tocophérol : 23 patients Riluzole : 3 patients Symptomatiques : Atropine : 1 patient Baclofène : 1 patient Venlafaxine : 1 patient Paracétamol : 1 patient Alimentation entérale : 1 patient Lansoprazole : 1 patient
Données de suivi		
Surveillance des fonctions rénale et hépatique	6 bilans normaux	58 bilans normaux 1 bilan non déterminé pour les transaminases hépatiques 1 bilan avec clairance de la créatinine anormale
Evaluation globale de l'état clinique	Stable : 0 suivi Peu évolutif : 1 suivi Aggravé : 4 suivis	Stable : 14 suivis Peu évolutif : 24 suivis Aggravé : 19 suivis

	Non déterminé : 1 suivi	Non déterminé : 2 suivis
Score ALSFRS-R	Diminution : 2 suivis Augmentation : 1 suivi Inchangé : 2 suivis Non déterminé : 1 suivi	Diminution : 24 suivis Augmentation : 7 suivis Inchangé : 19 suivis Non déterminable : 9 suivis
Capacité vitale forcée	6 tests pour 4 patients comparables et analysables : Diminution : 2 suivis Augmentation : 1 suivi Pas de changement : 3 suivis	35 tests pour 19 patients comparables et analysables : Augmentation : 3 suivis Diminution : 20 suivis Pas de changement : 12 suivis
Poursuite du traitement		
Justification	Bonne tolérance : 5 suivis Non déterminé : 1 suivi	Bonne tolérance : 29 suivis Stabilité clinique, traitement efficace : 18 suivis Aucune autre alternative thérapeutique : 6 suivis Souhait du patient : 1 suivi Autre : 1 suivi Non déterminé : 4 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.b. Données de pharmacovigilance sur la période

Sur la période considérée

Aucun cas de pharmacovigilance associé à un effet indésirable n'a été réceptionné.

Durant la période, 5 cas d'effets thérapeutiques non satisfaisants ont été réceptionnés, tous ayant engendré l'arrêt du traitement par RADICUT. Le délai entre l'initiation et l'arrêt du traitement varie entre 2 mois et 20 jours et 25 mois.

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

Sur la période cumulée

Depuis le début de la distribution et l'exploitation du PUT de RADICUT par INRESA, 2 cas de pharmacovigilance et associés à des effets indésirables inattendus ont été réceptionnés, un cas est considéré comme grave et un cas est considéré comme non-grave. 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 Cas grave	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 Cas non-grave	30mg/100mL Traitée 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.

Quatorze 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 1 article rapportant des informations sur la sécurité de l'édaravone [1]. Les données de sécurité issues de cette recherche bibliographique ne modifient pas la balance bénéfice/risque de l'édaravone dans l'indication de l'AAC avec PUT.

III. Conclusion

Depuis l'exploitation de l'AAC avec PUT par le laboratoire INRESA, deux cas de pharmacovigilance associés à des effets indésirables ont été rapportés dont 1 cas grave et 1 cas non-grave, 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.

[1] Shimizu H, Nishimura Y, Shiide Y, Akimoto M, Yashiro M, Ueda M, Hirai M, Yoshino H, Mizutani T, Kanai K, Kano O, Kimura H, Sekino H, Ito K. Pharmacokinetics of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Clin Ther. 2023 Dec;45(12):1251-1258. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.025. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37953075.