

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°5

QIZENDAY 100mg, Gélule (Biotine)

Période du 13 Juillet 2018 au 12 Janvier 2019

I. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 1^{er} juin 2016 une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) à MedDay Pharmaceuticals pour QIZENDAY (biotine) 100 mg, gélule, indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire ou secondaire sans poussée depuis au moins 1 an. La dose journalière recommandée est de 300 mg (1 gélule 3 fois par jour). La mise à disposition de QIZENDAY est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de fiches de recueil d'information permettant d'obtenir une information sur son utilisation et sa tolérance. L'ATUc est exploitée par le laboratoire MedDay pharmaceuticals.

Une demande d'AMM a été déposée le 28 juillet 2016 auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) pour l'indication des formes progressives primaires ou secondaires de sclérose en plaques (SEP) chez l'adulte.

En l'état actuel des données, suite à la conclusion de l'Agence Européenne que le bénéfice risque était négatif et au retrait de la demande par la Medday, dans l'attente des résultats d'une étude en cours, les inclusions sont arrêtées depuis le 1^{er} octobre 2018. Une poursuite du traitement peut être envisagée uniquement chez les patients qui ont présenté une amélioration clinique appréciée après un traitement d'une durée d'un an et en l'absence de problème de tolérance. En l'absence d'amélioration clinique, le traitement sera arrêté.

Ce cinquième rapport présente les données recueillies sur 6 mois couvrant la période du 13 juillet 2018 au 12 janvier 2019 (dite période 5 de l'ATUc).

II. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Durant la période 5 de l'ATUc, 186 patients atteints de sclérose en plaques progressive ont encore été inclus jusqu'au 01^{er} octobre 2018, portant à 9661 le nombre total de patients ayant eu accès au traitement depuis le début de l'ATUc.

Pendant cette période, 468 patients ont arrêté le traitement essentiellement pour les raisons suivantes : manque d'efficacité (55% des motifs d'arrêts), progression de la maladie (23%), souhait du patient (11%).

Au total, 2062 patients ont arrêté le traitement pendant toute la durée de l'ATUc. A la fin de la période numéro 5, le nombre estimé de patients exposés à Qizenday était de 4 472 patients en se basant sur la moyenne des unités expédiées sur la période de septembre 2018 à décembre 2018.

Pour les patients inclus durant la période 5, l'âge moyen à l'inclusion était de 57,3 ans avec une prédominance féminine (62,9%). La majorité des patients (57,5%) avaient une forme de sclérose en plaques secondairement progressive (SPMS) et 27,4% avaient une forme primaire progressive (PPMS). L'EDSS moyen était de 5,6 et le périmètre de marche moyen de 293,7 mètres.

Des antécédents médicaux ont été rapportés pour 51% des patients inclus dans la période 5 de l'ATUc. Les antécédents cardiovasculaires représentent la majorité des antécédents médicaux.

Durant la période 5 de l'ATUc, 79% des patients inclus recevaient au moins un traitement concomitant, incluant 19,4% de patients recevant un traitement de fond. Les caractéristiques de la population incluse durant la période 5 sont similaires à celle de l'ensemble de l'ATUc.

III. Données de pharmacovigilance

Durant la période 5 de l'ATUc, 599 notifications incluant 823 effets indésirables (EI). Parmi ces 823 EI, 88 sont graves. La majorité des EI graves rapportés relatent des dégradations neurologiques vraisemblablement liés à l'évolution naturelle de la sclérose en plaques.

Pour ce qui concerne les effets indésirables d'intérêt particulier étroitement suivis, les informations suivantes ont été recueillies :

- Sept (7) décès ont été notifiés dans la période 5 de l'ATUc. Deux (2) sont liés à des troubles cardiovasculaires de type infarctus du myocarde sur des patients ayant des antécédents coronariens, un (1) fait suite à une dégradation neurologique suite à une toxoplasmose cérébrale imputée à la prise de natalizumab ayant conduit à pneumopathie d'inhalation, un (1) fait suite à un cancer du pancréas et un (1) serait lié à une mort accidentelle. Deux (2) décès restent de cause inconnue au moment de l'édition de ce rapport. Au total, 55 décès ont été notifiés depuis le début de l'ATUc.
- Sept (7) cas de cancers ont été notifiés dans la période 5 de l'ATUc : un (1) sarcome pléomorphe non différencié de grade élevé (grade III) chez un patient fumeur ayant une consommation d'alcool abusive, un (1) carcinome des glandes salivaires, un (1) adénocarcinome du sein gauche chez une patiente fumeuse et alcoolique, un (1) adénocarcinome du côlon chez un patient ayant des antécédents héréditaires maternels de cancer du sein, un (1) cancer du pancréas ayant conduit au décès (cité plus haut), un (1) carcinome urothélial et un (1) cancer de la prostate. Au total depuis le début de l'ATUc, 35 cas de cancers dont 7 d'évolution fatale et 18 cas conduisant à l'arrêt du traitement selon le laboratoire, ont été notifiés. Aucun de ces cas de cancers n'a été jugé en lien avec la prise de QIZENDAY. Trois cas d'épilepsie ou crise convulsive ont été notifiés dans la période 5 de l'ATUc. Sur les 3 patients, 2 avaient des antécédents médicaux d'épilepsie, 2 recevaient un traitement antiépileptique et les 3 patients étaient traités par des médicaments qui abaissent le seuil épiléptogène. Au total 13 notifications d'épilepsie chez 12 patients ont été rapportées depuis le début de l'ATUc. Sept patients avaient des antécédents médicaux d'épilepsie. Il est important de souligner que 85 % des patients (11 notifications) recevaient des traitements concomitants connus pour abaisser le seuil épiléptogène.
- Vingt-trois (23) cas graves d'affections du système nerveux (poussées et / ou aggravation et/ou IRM anormales) ont été notifiés dans la période 5 de l'ATUc. Le délai de survenue de ces événements variait de 10 jours à 24 mois après l'initiation de QIZENDAY.
- Aucun cas d'hypoglycémie n'a été notifié dans la période 5 de l'ATUc. Depuis le début de l'ATUc, 2 cas d'hypoglycémie ont été rapportés. Ces cas concernaient deux patients ayant des antécédents médicaux de diabète. Une hypothèse pouvant expliquer le mécanisme d'action a été avancée pour expliquer la potentielle influence de la biotine sur le métabolisme du glucose. En raison de ce potentiel mécanisme d'action et d'un cas de challenge/rechallenge positif recensé dans les essais cliniques, l'hypoglycémie fait partie des effets d'intérêt particulier étroitement suivis.
- Huit (8) notifications d'interférence avec les analyses de laboratoire ont été notifiées dans la période 5 de l'ATUc. Au total 58 cas d'interférence avec les analyses de laboratoire ont été rapportés. Le risque d'interférence de la biotine avec les immunodosages utilisant le couple biotine /streptavidine est bien identifié. Des mesures sont en place pour réduire ce risque. Des

recommandations spécifiques aux médecins ont été incluses dans le RCP pour informer du risque d'interférence de la biotine avec certaines analyses biologiques. En outre, dans chaque boîte de QIZENDAY, les patients retrouvent une carte de sécurité à présenter à tout prescripteur de bilan sanguin pour l'informer d'interférences potentielles. Le RCP et la notice d'information destinée aux patients (NIP) seront mis à jour suivant les directives du PRAC publiées en février 2019, relatives aux interférences de la biotine avec les analyses de laboratoire.

- Sept (7) réactions cutanées locales non-graves ont été notifiées dans la période 5 de l'ATUc. Au total depuis le début de l'ATUc, 115 notifications d'événements appartenant à la SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » ont été rapportés dont 5 graves. Le traitement par QIZENDAY a été arrêté dans 56 % des cas (62 cas) et les patients se sont rétablis après l'arrêt de QIZENDAY dans 70 % de ces cas (43 cas). Dans 3,4 % (4 cas) des cas d'affections cutanées, le patient affichait des antécédents médicaux d'allergie cutanée. Dans 17 % des cas (19 cas), la réaction cutanée est apparue moins d'un mois après l'initiation de QIZENDAY. Les réactions cutanées locales sont listées comme effets indésirables dans le RCP.

Selon le laboratoire, les études cliniques avec MD1003 actuellement en cours n'ont pas identifiées de nouvelles informations de sécurité cliniquement importantes.

IV. Données de suivi clinique d'efficacité recueillies

Les données de suivi clinique d'efficacité présentées dans ce rapport ne peuvent être interprétées dans la mesure où il s'agit de données recueillies en ouvert.

V. Conclusion

Entre le 13 juillet 2018 et le 01^{er} octobre 2018, 186 patients ont été inclus dans l'ATUc. Le nombre total de patients inclus depuis l'initiation de l'ATU est de 9 661. D'après le décompte des dernières fiches D3 reçues, 2 062 patients ont été arrêtés. D'après la moyenne des unités expédiées sur la période de septembre 2018 à décembre 2018, le nombre estimé de patients encore exposés à Qizenday était de 4 472 patients à la fin de la période numéro 5.

D'après les données recueillies pendant la période 5, sur la totalité de l'ATUc et pendant les essais cliniques, aucun nouveau risque potentiel ou important n'a été identifié.

Le rapport global bénéfice/risque de QIZENDAY reste inchangé et présumé positif dans l'indication de l'ATUc.