

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°3

QIZENDAY 100mg, Gélule (Biotine)

Période du 13 Juillet 2017 au 12 Janvier 2018

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 PHARMA BLUE.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (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 du médicament que le rapport bénéfice risque était négatif et au retrait de la demande d'AMM par MedDay, les nouvelles inclusions sont arrêtées depuis le 1^{er} octobre 2018. Une poursuite du traitement peut être envisagée uniquement chez les patients en cours 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 doit être arrêté.

Ce troisième rapport présente les données recueillies sur 6 mois couvrant la période du 13 juillet 2017 au 12 janvier 2018 (dite période 3 d'ATUc).

II. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Durant la période 3 de l'ATUc, 1118 patients atteints de sclérose en plaques progressive ont été inclus, portant à 8653 le nombre total de patients ayant eu accès au traitement depuis le début de l'ATUc (dont 1139 ont arrêté le traitement).

Pendant cette période, 411 patients ont arrêté le traitement par QIZENDAY, ce qui représente 5,47% des patients encore sous traitement en fin de période 3 de l'ATUc. La cause la plus fréquente d'arrêt de traitement est « effet thérapeutique non satisfaisant » et concerne 250 patients dans la période 3 et 649 depuis le début de l'ATUc.

Pour les patients inclus durant la période 3, l'âge moyen à l'inclusion était de 57,13 ans ($\pm 10,56$) avec une prédominance féminine (61,8%). La majorité des patients (55,99%) avaient une forme de sclérose en plaques secondairement progressive (SPMS) et 24,36% avaient une forme primaire progressive (PPMS). L'*Expanded Disability Scoring Scale* (EDSS) moyen était de 5,85 ($\pm 1,33$) et le périmètre de marche moyen de 246,86 mètres.

Des antécédents médicaux ont été rapportés pour 45,34% des patients inclus dans la période 3 d'ATUc. Comme durant les périodes précédentes, des antécédents d'Affections vasculaires, d'Actes médicaux et chirurgicaux, d'Affections du système nerveux, de Troubles du métabolisme et de la nutrition, d'Affections psychiatriques et d'Affections musculosquelettiques et systémiques ont été rapportés pour plus de 5% des patients inclus. Les antécédents cardiaques ou vasculaires représentent 17,4% des patients inclus dans la période 3 de l'ATUc.

Durant la période 3 d'ATUc, 76,25% des patients inclus recevaient au moins un traitement. Les traitements les plus prescrits sont ceux de la classe du Système nerveux. En particulier, le baclofène et la fampridine ont été prescrits respectivement chez 24,33% et 20,39% des patients, ce qui est attendu dans cette population dont le handicap à la marche est dominé par la spasticité.

III. Données de pharmacovigilance

Pour ce rapport, une attention particulière a été apportée à la recherche d'un signal de sécurité pour des événements d'intérêt spécifique discutés lors de différents échanges avec l'ANSM et le CRPV de Toulouse. Il s'agit des décès, des cancers, des états de mal épileptique, des poussées, des accidents cardiovasculaires.

Durant la période 3 de l'ATUc, 847 cas d'effets indésirables ont été enregistrés dont 91 effets indésirables graves. La majorité des cas graves rapportent des effets neurologiques qui semblent être en relation avec l'évolution de la maladie et attendus dans cette population.

- Dix-huit décès ont été notifiés dans la période 3 de l'ATUc. Cinq font suite à des troubles respiratoires, 5 à des troubles cardiovasculaires, et 2 à des cancers. Les autres cas de décès notifiés font suite à une pyélonéphrite et un choc septique. Pour 4 cas, la cause du décès n'est pas encore connue. Au total, 36 décès ont été notifiés depuis le début de l'ATUc.
- Six cas de cancers ont été notifiés dans la période 3 de l'ATUc, dont deux d'évolution fatale : 1 cancer ovarien, 1 carcinome endocrine à petites cellules, 1 adénocarcinome Lieberkühnien, 1 néoplasie de la prostate, 1 cancer primitif (probablement de nature digestive) et 1 cancer du sein. Au total, depuis le début de l'ATUc, 18 cas de cancers dont 6 d'évolutions fatales et 12 cas conduisant à l'arrêt du traitement, ont été notifiés.
- Parmi les cas d'affections du système nerveux au cours de la période 3 de l'ATUc, on retrouve : 12 cas de poussées (13,2% des cas graves), 18 d'aggravation de la maladie et 7 cas d'IRM anormales. Au total, 33 cas de poussées, 35 d'aggravations et 22 cas d'IRM anormales ont été notifiés. Six cas d'épilepsie ou état de mal épileptique ont été notifiés. Au total, 9 cas d'épilepsie ont été notifiés depuis le début de l'ATUc.
- Six cas d'affections cardiaques ont été rapportés chez des patients ayant une moyenne d'âge de 62,6 ans (52-69 ans), soit 11 cas depuis le début de l'ATUc. L'imputabilité pour chacun de ces 6 cas était « douteuse ». Pour 3 des 6 cas l'évolution a été fatale (décès par arrêt cardiorespiratoire, décès par infarctus du myocarde, décès suite à un accident vasculaire cérébral hémorragique des suites d'un cancer avec métastases cérébrales). Pour ces 3 cas de décès, les médecins n'ont pas considéré les événements comme liés au QIZENDAY.

756 cas non graves ont été notifiés correspondant à un total de 1000 événements indésirables non graves notifiés parmi lesquels 331 aggravations de la maladie, 317 effets thérapeutiques non satisfaisant, et 46 progressions de la maladie. En dehors de ces cas, ce sont des anomalies des résultats d'examen biologiques (51 événements), des réactions cutanées (49 événements) ou gastro-intestinales (35 événements) et des affections du système nerveux (39 événements) qui ont été les événements les plus fréquemment notifiés.

Des anomalies des résultats d'examens biologiques ont également été rapportées. Il est important d'informer le patient et son accompagnant du risque d'interférence avec les analyses de laboratoire conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit QIZENDAY. En situation d'urgence, la carte d'alerte patient doit être présentée à tous les professionnels de santé.

IV. Conclusion

Au 12 janvier 2018, 8653 patients atteints de sclérose en plaques progressive ont été inclus dans l'ATUc dont 1139 ont arrêté le traitement, 1118 patients ont été inclus durant la période 3.

Les notifications des cas de pharmacovigilance ne permettent pas de détecter de signal de sécurité compte tenu de leur faible incidence. Une attention particulière est portée sur les causes de décès, les cancers, les poussées et aggravation de la maladie, les convulsions et les événements d'origine cardiovasculaire.

Les données recueillies semblent correspondre au profil de tolérance décrit dans le résumé des caractéristiques du produit QIZENDAY.