

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE
RESUME DU RAPPORT N°1 DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE
Tegsedi 284 mg/1,5mL, solution injectable en seringue préremplie
(inotersen)**

Période du 12 novembre 2018 au 11 février 2019 (fin de l'ATU de cohorte)

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 21 juin 2018 une Autorisation Temporaire d'Utilisation dite « de cohorte » (ATUc) à Akcea Therapeutics France pour Tegsedi 284 mg/1,5 mL, solution injectable sous-cutanée en seringue préremplie (inotersen). L'ATUc a pris fin le 11 février 2019 en accord avec l'ANSM.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, Tegsedi était indiqué chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh) :

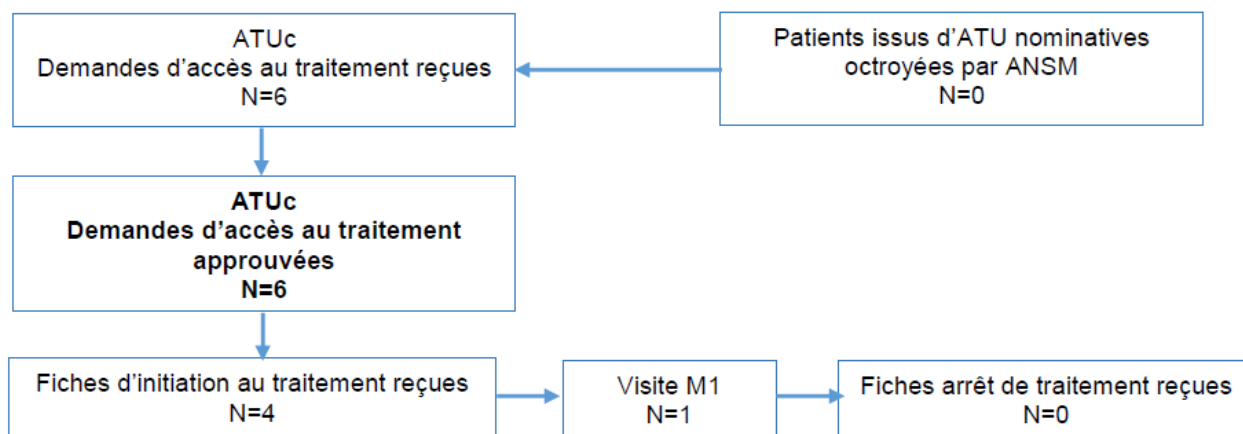
- dans le traitement des polyneuropathies de stade I, après échec des autres traitements disponibles,
- dans le traitement des polyneuropathies de stade II.

Ce résumé présente les données contenues dans les observations de pharmacovigilance et les fiches de suivi médical recueillies au cours de la période ATU, du 12 novembre 2018 au 11 février 2019 (fin de l'ATU de cohorte).

1- POPULATION DES PATIENTS

Un total de 4 centres (spécialisés en neurologie) a participé à l'ATUc qui s'est déroulée du 12 Novembre 2018 au 11 février 2019.

Les 6 demandes d'accès au traitement envoyées par les centres pour l'ATUc ont été validées en accord avec les critères d'éligibilité du protocole d'utilisation thérapeutique.



2- DONNEES CLINIQUES

2-1 Caractéristiques de base des patients validés dans l'ATUc

La majorité des patients étaient des hommes (83,3%, n=5 *versus* 16,7%, n=1). L'âge moyen des patients était de 70.9 ± 6.7 ans. Le délai moyen entre la date du diagnostic de l'amylose héréditaire à transthyrétine et la date de demande d'accès au traitement était de 2.3 ± 1.2 ans.

Les valeurs biologiques des patients traités avant l'initiation du traitement étaient en moyenne :

- Plaquettes : 220 666,7/mm³ (min = 146 000/mm³, max = 263 000/mm³)
- ASAT : 23,2 UI/L (min = 14 UI/L, max = 31 UI/L)
- ALAT : 23,2 UI/L (min = 19 UI/L, max = 27 UI/L)
- Gamma-GT : 23,3 UI/L (min = 10 UI/L, max = 65 UI/L)
- Phosphatases alcalines : 59,5 UI/L (min = 46 UI/L, max = 75 UI/L).

Le délai médian entre la validation du laboratoire au traitement et l'initiation au traitement était de 6 jours. La posologie prescrite était une injection de 284 mg sous-cutanée par semaine. Le site d'injection était l'abdomen. Aucune réaction locale n'a été observée.

2-2 Données de suivi

Une fiche de suivi à 1 mois a été complétée pour 1 patient. Aucun saignement et/ou manifestation hémorragique et aucun signe ophtalmologique n'a été reporté. Le score NIS (*Neuropathy Impairment Score*) était au total de 64. Les sous-scores moteur, de reflexe et de sensibilité étaient respectivement de 40, 8 et 16. Le score PND (*Peripheral Neuropathy Disability*) était de II : « Difficultés à la marche mais s'effectue sans aide ».

Le taux de plaquettes était de 142 000/mm³.

Aucun changement n'a été signalé sur le traitement prescrit.

2-3 Données de Pharmacovigilance

Sur la période couverte par le présent rapport, du 12 novembre 2018 au 11 février 2019, trois patients ont présenté 17 effets indésirables et 3 événements indésirables (évalués comme non reliés à inotersen).

Les 3 cas de pharmacovigilance rapportés sont non graves.

Aucun des 3 patients n'a arrêté définitivement le traitement Tegsedi (inotersen). Chez 1 patient sous anticoagulant, l'administration du Tegsedi (inotersen) a été décalée une seule fois d'une semaine en raison d'une numération plaquettaire de 109 000/mm³. Les autres patients ont tous reçu une injection sous-cutanée par semaine.

Nombre d'effets indésirables sous Tegsedi (inotersen) présentés par classes de système d'organes (SOC) (MedDRA v.21.0) :

Classes de Système d'Organes	Nombre d'effets indésirables graves	Nombre total d'effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	0	1
Troubles gastro-intestinaux	0	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	5
Infections et infestations	0	1
Affections musculo-squelettiques et systémiques	0	3
Troubles du système nerveux	0	2
Affections du rein et des voies urinaires	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	0	1
TOTAL	0	17

MedDRA Version: v.21.0

3- CONCLUSION

En conclusion, les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période considérée sont conformes au profil de sécurité de Tegsedi (inotersen) et ne sont pas de nature à modifier son rapport bénéfice/risque dans l'indication actuelle.

Tegsedi 284 mg/1,5mL solution injectable en seringue préremplie (inotersen) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 6 juillet 2018 via procédure centralisée dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire.