

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

QIZENDAY 100mg, Gélule (Biotine)

Période du 13 Janvier 2017 au 12 Juillet 2017

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. L'ATUc est exploitée par le laboratoire PHARMA BLUE. 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. La dose journalière recommandée est de 300 mg (1 gélule 3 fois par jour). Le 13 novembre 2017 MedDay Pharmaceuticals a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour Qizenday dans l'attente de fournir des résultats complémentaires relatif à l'efficacité de Qizenday notamment. En effet, le CHMP considérait que l'efficacité n'était pas établie et qu'il subsistait des incertitudes concernant la sécurité du médicament étant donné le faible nombre de patients traités par Qizenday. En outre, l'avis du comité était que des informations supplémentaires étaient requises sur la manière dont le médicament est absorbé, modifié et évacué par l'organisme.

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 l'utilisation et la tolérance de QIZENDAY.

Ce deuxième rapport présente les données recueillies sur 6 mois et en cumulatif depuis la date d'inclusion du premier patient et couvre donc la période du 13 juillet 2016 au 12 juillet 2017.

II. Description de la population et données d'efficacité recueillies

Description des patients à l'inclusion

Entre le 13 juillet 2016 et le 12 juillet 2017, 7535 patients ont été inclus. Parmi les 7535 patients inclus dans l'ATU de cohorte, 2 781 (36,91%) ont été préalablement traités par QIZENDAY dans le cadre d'une ATU nominative et sont suivis dans l'ATU de cohorte depuis le 13 juillet 2016. 4754 patients ont été inclus directement dans l'ATU de cohorte depuis le 13 juillet 2016. A la date du 13/7/2017, 6516 fiches D1 (sur un total de 7535 patients) ont été saisies dans la base de données d'efficacité dont les résultats sont présentés dans le rapport.

Les fiches d'inclusion et de suivi sont rentrées dans une base de données en double saisie. Au total 6516 fiches ont été incluses et doublement saisies.

Depuis le début de l'ATU, 431 patients ont arrêté le traitement ; 163 patients dû à un effet thérapeutique non satisfaisant, 66 patients dû à un évènement indésirable suspecté lié à QIZENDAY,

49 dû au souhait du patient d'interrompre le traitement, 41 dû à la progression de la maladie, 12 à cause d'autres raisons, 18 par décès, 4 perdus de vue. Pour 78 patients, la cause d'arrêt du traitement n'a pas été renseignée.

L'âge moyen à l'inclusion était de 57,13 ans ($\pm 10,29$) avec une prédominance féminine (60,99%). La majorité des patients (56,62%) avaient une forme de sclérose en plaques secondairement progressive (SPMS). 28,11% avaient une forme primaire progressive (PPMS) tandis que les données n'étaient pas renseignées dans 15,27% des cas. La sclérose en plaque était diagnostiquée depuis 17,33 ans en moyenne ; 20,35 ans pour la SPMS et 12,14 ans pour la PPMS. L'EDSS moyen était de 6,10 ($\pm 1,22$) et le périmètre de marche moyen de 188,02 mètres. Les antécédents médicaux ont été rapportés pour 2418 patients. Les SOC notifiés pour plus de 5% des patients inclus (n=6516) sont les affections vasculaires, actes médicaux et chirurgicaux, affections du système nerveux, troubles du métabolisme et de la nutrition et affections psychiatriques. Sur 97,91% des patients pour lesquels les traitements concomitants ont été renseignés (n=5748 patients), le traitement le plus prescrit fait partie de la classe du Système nerveux et un 10,5% prennent des traitements de fond pour la sclérose en plaque.

Données d'efficacité

La mise à disposition de QIZENDAY dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique ne permet pas d'évaluer des données d'efficacité compte-tenu du caractère non randomisé et ouvert du suivi de cette cohorte de patients.

III. Données de pharmacovigilance

Au cours de la période considérée par ce rapport (13 janvier 2017 – 12 juillet 2017), deuxième semestre de l'ATU ; 682 cas ont été rapportés dont 89 étaient des cas graves dont 14 d'évolution fatale.

Au total, depuis le début de l'ATU de cohorte, 950 cas ont été reçus dont 114 cas graves (12% des notifications) incluant 18 cas d'évolution fatale sur 7535 patients inclus dans l'ATU de cohorte QIZENDAY. La majorité des cas graves rapportent des effets neurologiques qui semblent être en relation avec l'évolution de la maladie.

Parmi les 18 décès rapportés, 7 font suite à des troubles respiratoires, 3 à des cancers, 4 à des troubles cardiovasculaires, 1 par fausse route et 1 par suicide. Pour 2 patients, la cause de décès n'est pas encore connue, la recherche est en cours au moment de l'édition du rapport de la seconde période.

Douze cas de cancers ont été notifiés. Une néoplasie cervicale intra-épithéliale, 1 carcinome épidermoïde du col de l'utérus, 1 carcinome urothélial papillaire, 1 adénocarcinome ovarien (fatal), 1 cancer des ovaires avec métastases cérébrales (fatal), 2 carcinomes canalaire infiltrant du sein, 1 adénocarcinome bronchique avec métastase cérébrale, 1 gliome, 1 cancer du poumon avec métastases (fatal), 1 carcinome digestif et 1 lymphome.

836 cas non graves ont été rapportés correspondant à un total de 1189 événements indésirables non graves notifiés parmi lesquels 334 aggravations de la maladie, 282 effets thérapeutiques non satisfaisant, et 49 progressions de la maladie. En dehors de ces cas, ce sont des réactions cutanées ou gastro-intestinales qui ont été les effets les plus fréquemment rapportés.

Il a également été rapporté 1 cas de crise tonico-clonique généralisée et 2 cas d'état de mal épileptique.

Il existe un risque potentiel de convulsions, chez les patients atteints de sclérose en plaques qui prennent déjà des traitements antiépileptiques ou qui ont des antécédents de convulsions.

Des anomalies des résultats d'examen 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, cette carte doit être présentée à tous les professionnels de santé.

Un cas d'exposition pendant la grossesse a été reçu durant ces 6 derniers mois. La patiente ayant découvert fortuitement sa grossesse, le traitement par QIZENDAY a été interrompu. Des données de suivi sont attendues à l'issue de la grossesse en janvier 2018.

IV. Conclusion

Entre le 13 juillet 2016 et le 12 juillet 2017, 7535 patients atteints de sclérose en plaques progressive ont été inclus dans l'ATU de cohorte QIZENDAY, dont 2781 préalablement traités dans le cadre de l'ATU nominative.

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 événements d'origine cardiovasculaire, les cancers, les poussées et aggravation, l'épilepsie, les causes de décès. L'incidence de décès (0.40%) et de cancers (0.27%) est telle qu'attendue ou inférieure respectivement dans cette population. Un cas d'exposition pendant la grossesse a été reçu durant ce semestre, le traitement de la patiente ayant découvert fortuitement sa grossesse a été interrompu.

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