

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°4

QIZENDAY 100mg, Gélule (Biotine)

Période du 13 Janvier 2018 au 12 Juillet 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 jusqu'au 31 mai 2018 et par MedDay pharmaceuticals depuis le 1^{er} juin 2018.

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 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 quatrième rapport présente les données recueillies sur 6 mois couvrant la période du 13 janvier au 12 juillet 2018 (dite période 4 de l'ATUc).

II. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Entre le 13 juillet 2016 et le 12 juillet 2018, 9496 patients étaient inclus, dont 1753 ont arrêté le traitement et 7743 patients sont traités par Qizenday dans le cadre de l'ATUc de cohorte.

Durant la période 4 de l'ATUc, 674 nouveaux patients atteints de sclérose en plaques progressive ont été inclus.

Pendant cette période, 438 patients ont arrêté le traitement pour des motifs enregistrés en pharmacovigilance : effet/événements indésirables, manque d'efficacité, progression de la maladie, décès.

Pour les patients inclus durant la période 4, l'âge moyen à l'inclusion était de 57,8 ans avec une prédominance féminine (61,7%). La majorité des patients (57,0%) avaient une forme de sclérose en plaques secondairement progressive (SPMS) et 25,2% avaient une forme primaire progressive (PPMS).

Des antécédents médicaux ont été rapportés pour 42,3% des patients inclus dans la période 4 de l'ATUc. Les antécédents cardiaques ou vasculaires représentent la majorité des antécédents médicaux.

Durant la période 4 de l'ATUc, 77,0% des patients inclus recevaient au moins un traitement concomitant, incluant 18,1% de patients recevant un traitement de fond pour la sclérose en plaques associé. Les caractéristiques de la population incluse durant la période 4 sont similaires à celle de l'ensemble de l'ATUc.

III. Données de pharmacovigilance

Durant la période 4 de l'ATUc, 711 cas d'effets indésirables ont été enregistrés dont 73 cas graves. Sur les 711 cas rapportés, 962 effets/événements indésirables (EI) ont été identifiés. La majorité des EI graves rapportent des effets neurologiques qui semblent être en relation avec l'évolution de la maladie.

- Douze (12) décès ont été notifiés dans la période 4 de l'ATUc. Trois (3) font suite à des troubles respiratoires de type pneumopathies d'inhalation, 2 sont liés à des troubles cardiovasculaires de type infarctus du myocarde, 1 fait suite à un sepsis sévère sur angio-carcinome hépatique survenu 5 mois après le début du traitement par QIZENDAY chez une patiente ayant des antécédents de cancer du sein, 2 font respectivement suite à un suicide et à un incendie. Deux (2) décès restent de cause inconnue au moment de l'édition de ce rapport. Deux (2) décès dont la cause a été rapportée après la date de fin de période font respectivement suite à une infection urinaire ayant conduit à un choc septique survenue chez une patiente présentant des antécédents d'infections urinaires à répétition, et à l'évolution naturelle de la maladie. Au total, 48 décès ont été notifiés depuis le début de l'ATUc.
- Neuf (9) cas de cancers ont été notifiés dans la période 4 de l'ATUc : 1 lymphome non Hodgkinien, 1 mélanome malin, 1 néoplasme pancréatique, 2 cancers du sein, 1 méningiome, 1 cancer ORL, 1 carcinome urothélial, et 1 angiocarcinome hépatique. Au total, depuis le début de l'ATUc, 26 cas de cancers dont 6 d'évolution fatale et 14 cas conduisant à l'arrêt du traitement, ont été notifiés.

Durant la période concernée, 20 cas graves d'affections du système nerveux (poussées et / ou aggravation et/ou IRM anormales) ont été rapportés au cours de la période 4 de l'ATUc. Une crise comitiale a été notifiée.

Les 638 cas non graves correspondent à un total de 836 événements indésirables parmi lesquels on retrouve 322 aggravations de la maladie, 292 effets thérapeutiques non satisfaisant, 30 progressions de la maladie et 2 inefficacités. Les études cliniques actuellement en cours n'ont pas identifiées de nouvelles informations de sécurité cliniquement importantes.

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, la carte d'alerte patient doit être présentée à tous les professionnels de santé.

IV. Conclusion

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.