

Protocole d'Utilisation Thérapeutique du Radicut® dans la SLA (29/06/2018) Communiqué FILSLAN, juillet 2018

L'ANSM a mis en ligne le 29 juin 2018 sur son site le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) du Radicut® (Mitsubishi Tanabe Pharma – Japon) dans le traitement de la SLA.

<http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/RADICUT-R-en-poche-pour-perfusion-par-voie-intraveineuse>

Le Radicut

La molécule active est l'edaravone à action dite antioxydante, c'est-à-dire permettant l'épuration de radicaux libres toxiques sur l'ensemble des cellules de l'organisme,

De nombreuses publications scientifiques ont indiqué que des radicaux libres, comme le radical hydroxyle ($\cdot\text{OH}$), jouent un rôle d'agent causal majeur dans le développement de lésions cérébrales résultant de l'ischémie (défaut d'apport d'oxygène par arrêt circulatoire). Pendant l'ischémie ou l'ischémie-reperfusion, l'hyperactivité du système métabolique de l'acide arachidonique, etc. stimule la production de radicaux libres. Ces radicaux libres peroxydent les acides gras insaturés des lipides de la membrane cellulaire, ce qui entraîne des lésions de celle-ci et induit un dysfonctionnement cérébral. C'est pourquoi ce médicament qui élimine les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique, empêchant ainsi l'effet oxydant néfaste sur les cellules du cerveau (cellules endothéliales vasculaires/cellules nerveuses), a été développé au Japon pour lutter contre les séquelles des accidents vasculaires cérébraux (AVC) en protégeant le cerveau en cas d'AVC ischémique aigu en exerçant ses effets inhibiteurs contre le développement et la progression du trouble vasculaire cérébral ischémique, tel que l'œdème cérébral, l'infarctus cérébral, et la mort neuronale retardée.

Bien que les causes moléculaires du développement et de la progression de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) soient actuellement plutôt rapportées à des mécanismes de mort cellulaire induits par accumulations de protéines anormales (mécanismes de type prion-like) un lien possible avec le stress oxydatif causé par les radicaux libres reste admis. Dans cette hypothèse, ce produit agirait sur la progression de la maladie en exerçant ses effets inhibiteurs sur le développement des effets oxydants néfastes sur les cellules nerveuses.

Etudes cliniques

Dans la SLA, le Radicut® n'a pas été évalué dans une étude pouvant clarifier son effet sur la survie.

Un essai comparatif à double insu contrôlé contre placebo (2e étude de confirmation) a été réalisé. Lors de l'administration par voie intraveineuse (IV) d'une dose de 60 mg d'edaravone ou de placebo chez des patients souffrant de SLA (SLA « définie » ou « probable » selon les critères diagnostiques d'El Escorial et les critères révisés d'Airlie House pour la SLA, classés grades 1 ou 2 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon), avec une capacité vitale forcée (%CVF) d'au moins 80 % et une durée de maladie jusqu'à 2 ans, en 6 cycles de traitement, les changements moyens par rapport à la valeur de départ en utilisant l'échelle ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale – revisited) comme critère d'évaluation principal, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes de traitement (respectivement $-7,50 \pm 0,66$ pour le groupe placebo et $-5,01 \pm 0,64$ pour le groupe traité).

Une 1° étude incluant aussi des patients à un stade « probable étayée par des examens paracliniques », une CVF > à 70% et 3 ans d'évolution avait préalablement donné des résultats en faveur de l'efficacité sur la diminution de dégradation du score ALSFRS-R mais à la limite de la significativité statistique. Une 3° étude incluant des patients plus avancés (de grade 3 dans la classification de la gravité de la SLA au Japon) s'est avérée négative.

Procédure d'utilisation en France

Le traitement par Radicut® dans la SLA à la dose de 60 mg/jour par voie IV en cycles de 10 jours a été approuvé par la Food and Drug Administration américaine (FDA) au printemps 2017. Un dossier d'autorisation pour l'Europe a été déposé par Mitsubishi Tanabe Pharma auprès de l'European Medical Agency (EMA) en juin 2018.

Dans l'attente de réponse, l'Agence Française de Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France dont les procédures réglementaires d'accès sont décrites dans le document PUT accessible sur ce site. Le document PUT contient en annexe les fiches de demande d'initiation de traitement et de suivi ainsi que diverses déclarations afférentes à l'utilisation et notamment de pharmacovigilance et de suivi des effets indésirables observés.

En pratique

- La prescription est réservée aux médecins neurologues hospitaliers.
- Le rythme du traitement est en cures successives de 10 jours de 60 mg de Radicut®/j en perfusion de 1 heure.
- La 1^o série de perfusions est à faire sous surveillance sur un site hospitalier, les suivantes peuvent être faites au domicile par prestataire agréé, en lien avec le prescripteur.
- Outre les risques de réaction allergique, l'attention des utilisateurs est attirée sur les difficultés d'administration qui peuvent résulter de l'administration IV pour un traitement au long cours et notamment chez les personnes âgées au capital veineux fragile.
- Le produit est délivré sur prescription nominale par une pharmacie hospitalière après qu'une demande d'utilisation nominale formulée par le prescripteur ait été validée par l'ANSM (voir fiche d'initiation). Cette demande est à reproduire à chaque renouvellement dont le rythme est précisé ci-dessous (voir fiche de suivi).
- L'autorisation d'initiation tient compte de critères restrictifs d'utilisation justifiés par les résultats des études réalisées qui n'ont montré un effet positif, pour le critère de jugement principal utilisé, que sur la population incluse dans la 2^o étude de validation, c'est-à-dire à un stade précoce de SLA.

Critères restrictifs d'initiation : Evolution de la maladie < à 2 ans, CVF \geq 80% de la valeur théorique, aucun item de l'échelle ALSFRS-R quantifié à un score < 2.

Critères restrictifs de sécurité/tolérance : ALAT/ASAT < 3N et clearance créatinine > 50 ml/min.

- Le suivi est rapproché les 3 premiers mois : Bilan et visite à M1, M2 et M3 pour renouvellement, puis bilan et visite à 3 mois : M6, puis bilan et visite à 6 mois : M12 etc... Les bilans biologiques doivent être programmés convenablement pour permettre de renseigner les fiches de suivi pour demande de renouvellement.
- Tout évènement indésirable est à déclarer dans les plus brefs délais par le prescripteur sur le site de l'ANSM (« Déclarer un effet indésirable » - www.ansm.sante.fr). Le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec Radicut®. Il est destinataire (via Mitsubishi Tanabe Pharma Europe) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. (voir informations dans PUT et fiche de déclaration).

La filière FILSLAN remercie l'ANSM de lui avoir permis de contribuer à établir ce PUT afin de donner possibilité d'accès à ce traitement dans des conditions réglementaires définies et dans un contexte «expert». La décision de prescription est laissée à appréciation et responsabilité de chaque prescripteur autorisé.