

Radicava: communiqué FILSLAN (6 mai 2018)

Comme largement commenté sur ce site en juin dernier, le laboratoire Mitsubishi Tanabe (MT) Pharma a obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) américaine une autorisation d'utilisation du Radicava dans le traitement de la SLA, suite à la communication en juin 2016 des résultats d'une étude menée pendant 6 mois sur une population de 184 patients recrutés selon des critères d'inclusion sélectionnant des sujets à un stade précoce sans déficit respiratoire, et montrant sur 24 semaines une faible, quoique statistiquement significative, inflexion de la pente évolutive du score fonctionnel ALSFRS-R (échelle de 12 items cotés de 4 à 0, score maximum 48) chez les patients traités, tenant sous silence l'évolution des fonctions respiratoires et n'objectivant pas d'amélioration de survie à plus long terme (résultats montrant une perte de 5,1 points du score à 6 mois de traitement comparés à une perte de 7,5 points pour les patient sous placebo - pour mémoire, les données de la littérature donnent une baisse médiane du score de 5,6 points à 6 mois pour la population SLA considérée de façon globale).

Qu'est-ce que le Radicava ?

C'est un médicament dont la molécule active edaravone est à effet dit antioxydant, c'est-à-dire permettant l'épuration de radicaux libres toxiques dans l'ensemble des cellules de l'organisme, déjà testé dans la SLA dans des études antérieures sans effet significativement démontré, comme en leur temps la vitamine B ou le coenzyme Q10 de la même famille.

Son administration se fait par voie intraveineuse quotidienne à la dose 60 mg en perfusion d'une heure, sur 15 jours puis, après 15 jours d'arrêt, les cures sont poursuivies à raison de séries de 10 jours consécutifs alternées de périodes sans traitement. Les premières administrations doivent être faites en milieu hospitalier en raison de risques d'intolérance allergique.

Jusqu'à présent, ce médicament était autorisé uniquement au Japon, commercialisé par MT Pharma (sous le nom de Radicut), en ampoule ou en poche, dans l'indication de suites d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais ici, contrairement à la SLA, il s'agit de lésions fixées des neurones, sans évolution après l'accident initial et son effet est difficilement quantifiable. Cette utilisation de pratique courante a eu le mérite de montrer une tolérance acceptable en dehors de réactions aux adjuvants et des risques liés à une administration en intraveineux.

Son prix est de l'ordre de 400 € la perfusion d'une heure de la dose quotidienne.

Dans la SLA, il doit être associé à la seule molécule autorisée dans l'indication : le riluzole.

Qui est FILSLAN ?

C'est la Filière Nationale Maladies Rares missionnée par le Ministère en Charge de la Santé pour coordonner sur le territoire national l'ensemble des actions relatives aux soins pour les personnes atteintes de SLA et autres maladies du neurone moteur, inciter à la recherche, former et informer (voir section «qui sommes-nous» du site www.portail-sla.fr). Ses principaux partenaires du soin sont les Centres de Référence et les Centres de Ressource et de Compétence labellisés par cette même Autorité de santé et présents dans des établissements publics hospitaliers nationaux (voir liste sur ce site). Cette filière regroupe les experts référents, évalués régulièrement, et se conformant à des «recommandations de bonnes pratiques» approuvées par la Haute Autorité de Santé (voir PNDS SLA sur le site).

Quelle est la position FILSLAN ?

La communauté des neurologues exerçant dans les centres labellisés SLA/MNM affiliés FILSLAN, très attentive dès l'annonce de ces résultats porteurs d'espoirs, s'est jointe au groupe d'experts européens (European Network for the Cure of ALS) pour exprimer intérêt et questionnements sur ce médicament (voir : July 2017 ENCALS statement on edaravone. Al Chalabi A et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017 Nov;18(7-8):471-474. Epub 2017 Oct 4).

Comme le groupe d'experts européens, elle a considéré que ces résultats ne correspondaient pas aux critères internationalement exigés pour valider l'efficacité d'une thérapie dans la SLA (ALS Clinical

Trials Guidelines Workshop – Airlie House, March 2016). Le critère principal de jugement dans cette maladie a jusqu'à présent été le taux de survie de la population traitée, les mesures des scores fonctionnels et respiratoires étant des critères dits secondaires, et les durées d'étude plus longues. Elle a exprimé son intérêt à pouvoir faire bénéficier les patients concernés par ce potentiel traitement.

Elle a été en contacts réguliers avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) depuis l'automne 2017. Elle a rencontré une représentante de MT Pharma en janvier 2018 pour faire le point de la situation. Elle a demandé de pouvoir réaliser une étude de confirmation en Europe et a fait des propositions à MT Pharma pour monter un dossier de partenariat financier pour permettre l'accès au traitement au moyen d'une telle étude contrôlée (double aveugle contre placebo), mais n'a pas reçu l'approbation de la firme.

Quels sont les moyens d'accès à ce traitement en France ?

Le médicament Radicava n'est pas autorisée en Europe. MT Pharma a déclaré avoir intention de déposer, sur les données de l'étude citée, un dossier d'autorisation conditionnelle auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le dépôt n'est pas fait et on sait que ce type de dossier ne reçoit pas expertise avant de nombreux mois.

En France, une procédure d'accès d'utilisation temporaire (ATU) pour le Radicava a été ouverte par l'ANSM à l'automne dernier sans participation de MT Pharma. De fait, d'une part cette procédure s'est avérée prématuée par rapport à l'état d'avancement du processus réglementaire et d'autre part le fournisseur s'est révélé défaillant faisant suspendre la procédure en fin 2017.

Le laboratoire MT Pharma a maintenant accepté de se plier à la réglementation française d'ATU. Une procédure d'initiation et de suivi du traitement (PUT) est en cours de négociation. Les critères d'inclusion dans l'étude ayant permis autorisation FDA aux USA sont retenus pour autoriser à initier le traitement dans la mesure où un effet n'a été obtenu que dans cette seule population cible. Pour rappel ces critères sont : durée de la maladie < 2 ans, fonction ventilatoire normale – CVF > 80%, aucun item de l'échelle fonctionnelle ALSFRS-R < 2.

FILSLAN a demandé que les fiches de suivi trimestrielles comprennent des renseignements quantifiés sur l'évolution du score ALSFRS-R des patients traités ainsi que des mesures des fonctions respiratoires et des contrôles biologiques de toxicité hépatique et rénale. FILSLAN a également demandé à avoir accès aux données de suivi anonymes afin d'analyse pour tenter de se forger une opinion «libre» sur l'efficacité et la sécurité du Radicava, tout en sachant qu'une telle étude ne peut néanmoins méthodologiquement pas permettre de remplacer un véritable essai clinique au sens scientifique du terme.

Un centre de pharmacovigilance a été désigné par l'ANSM pour le suivi d'éventuels effets indésirables.

Le Radicava devrait donc sous peu être disponible dans les pharmacies hospitalières (PIU) si des demandes d'initiation, conformes aux critères retenus, sont adressées par des prescripteurs autorisés. Ce médicament, sous ATU nominative, faisant partie de la 'réserve hospitalière', selon l'expression administrative employée, n'est ainsi autorisé en France qu'en usage hospitalier. Une demande de dérogation a été formulée par FILSLAN auprès de l'ANSM, sans réponse à ce jour, pour possibilité de rétrocession du produit à des professionnels de santé prestataires de soins au domicile afin d'en faciliter l'administration.

En tout état de cause, il n'est pas question d'être pour ou contre, mais le rôle des experts médicaux est de donner éclairage en l'état des connaissances quant à la décision de s'engager sur une thérapie contraignante dans son utilisation sans démonstration préalable d'efficacité et d'innocuité selon les normes scientifiquement requises. FILSLAN laisse donc à ce stade libre arbitre à chaque praticien, en tenant compte des arguments favorables et défavorables, en informant le patient et en respectant les procédures réglementaires, pour juger de l'opportunité au cas par cas d'accéder au traitement par Radicava.