

Communiqué ARSLA. Le 03/10/2023

Un nouveau médicament autorisé en accès compassionnel en France pour le traitement de la SLA

Pr C Desnuelle – Vice-président ARSLA

Après plusieurs mois de sollicitation, l'ARSLA a obtenu que soient organisées des discussions entre l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) dont dépend l'autorisation de prescription des médicaments en France, des représentants des experts médicaux des Centres SLA nationaux (filiale de santé FILSLAN), l'ARSLA et le laboratoire Amylyx Pharmaceuticals (<https://www.amylyx.eu/>). Nous pouvons annoncer aujourd'hui que dès ce mois d'octobre 2023 des malades atteints de SLA pourront être éligibles à recevoir un traitement par AMX0035 (Relyvrio aux USA, Albrioz au Canada). Des ajustements de finalisation technique opérationnelle sont en cours, la procédure d'accès se met en place avec Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et le recueil d'informations disponibles dès ces jours-ci sur le site ANSM. Dans un premier temps, dans l'attente de finalisation d'une étude de Phase 3 (étude PHOENIX) en Europe, une prescription dérogatoire est autorisée pour des personnes atteintes de SLA dont les 1^{er} symptômes de la maladie (définis comme la première faiblesse des membres, du tronc ou de la région bulbaire) sont apparus depuis moins de 12 mois ou depuis plus de 36 mois. Les conditions d'attribution seront réévaluées d'ici janvier 2024.

La procédure d'accès qui a été retenue est la procédure ANSM d'accès compassionnel pré-précoce (AAC). Ce dispositif permet à titre dérogatoire d'utiliser des médicaments sans Autorisation de mise sur le Marché (AMM) en France dans une indication particulière pour traiter des maladies graves ou/et rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié, que le patient ne peut être inclus dans un essai clinique de la molécule et que la mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Dans ce dispositif d'accès, une demande nominative d'autorisation doit être formulée sur l'application e-saturne sur le site ANSM par un médecin neurologue exerçant dans un des 22 centres nationaux labélisés pour la prise en charge de la SLA par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS, voir liste et coordonnées sur <https://portail-sla.fr/centres-de-prise-en-charge/>).

Qu'est-ce que la SLA ?

La SLA est une maladie neurologique grave, d'apparition insidieuse, qui touche les neurones moteurs disséminés dans le cortex cérébral et tout le long de la partie antérieure de la moelle épinière. Elle entraîne une paralysie pouvant toucher toutes les parties du corps : les membres, le pharynx, les muscles respiratoires. L'expression initiale est variable, le diagnostic n'est porté qu'après 10 à 12 mois d'errance en moyenne. Puis la maladie évolue de façon progressive vers un état de polyhandicap (moteur, de communication orale et écrite, respiratoire et nutritionnel) ce qui nécessite une surveillance rapprochée et une adaptation continue de la prise en charge. Le pronostic vital est en moyenne de 3 à 5 ans. Un seul traitement neuroprotecteur (riluzole) a une AMM depuis les années 90 mais son efficacité est limitée.

Qu'est-ce que AMX0035 ??

Le traitement par AMX0035 des laboratoires Amylyx Pharmaceuticals, en cours d'étude et d'évaluation, combine 2 molécules (phénylbutyrate de sodium et ursodoxicoltaurine) chacune déjà utilisée dans d'autres indications que la SLA. Le phénylbutyrate de sodium est un inhibiteur de l'histone-désacétylase pour réduire le mécanisme de « stress du réticulum endoplasmique (stress du RE) » qui peut contribuer à la dégénérescence des motoneurones. L'ursodoxicoltaurine (TUDCA ou TURSO) est censé diminuer le stress mitochondrial et permettre aux cellules de produire l'énergie nécessaire à leur survie. Son utilité dans la SLA a été montré dans une étude phase 2 (étude CENTAUR) réalisée contre placebo chez 137 patients dans les plus grands centres universitaires mondiaux impliqués dans la prise en charge de la SLA. Les résultats de cette étude, publiés fin 2020 (N Engl J Med 2020; 383:919-930) ont montré une bonne tolérance et une baisse significative du déclin fonctionnel jugé sur le score de l'échelle ALSFRS-R. De plus, l'étude ouverte d'extension de 2,5 ans (Muscle & Nerve 2022;66:136–141(Suppl.2)) a montré une augmentation de la survie de 6,5 mois pour les malades traités dès l'inclusion soit une diminution du risque de décès de 43% pour ceux s'étant vu attribuer le traitement à l'entrée dans l'étude. Ces résultats attendent d'être confirmés par l'étude de phase 3 PHOENIX en cours.

Le traitement est dispensé sous forme de sachets individuels (contenant chacun 3 g de phénylbutyrate de sodium et 1 g d'ursodoxicoltaurine) à reconstituer dans 250 ml d'eau à température ambiante et à prendre par voie orale ou par sonde d'alimentation dans l'heure suivant la préparation. La dose recommandée est d'un sachet par jour pendant les trois premières semaines et d'un sachet deux fois par jour par la suite. (Informations pratiques en anglais sur le site <https://www.relyvrio.com/>)

Pendant l'étude des effets indésirables liés à la prise du médicament ont été signalés, mais très peu ont nécessité l'arrêt. Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux types diarrhée, nausées ou vomissements. Il a été signalé une gêne possible à cause d'un goût prononcé du produit.

Enfin il est signalé des précautions d'emploi : maladies pancréatiques ou hépatiques, insuffisance cardiaque et hypertension artérielle et une contreindication : la grossesse

Quelle est la procédure d'accès mise en place en France ?

Suite aux résultats résumés plus haut de l'étude de phase 2 de la molécule dans la SLA et de l'autorisation à poursuivre par un essai de phase 3 sur un plus grand nombre de malades, l'ANSM autorise l'utilisation du produit en amont des résultats définitifs et d'une procédure formelle d'Autorisation de Mise sur la Marché (AMM). Il s'agit d'un accès dérogatoire très encadré dit accès compassionnel pré-précoce (AAC). Cet accès est nominatif, répondant à une demande formulée par le malade, retranscrite auprès de l'ANSM par l'intermédiaire de la plateforme e-saturne par le neurologue traitant exerçant en CRC ou CRMR SLA. Les malades qui entrent dans ce protocole devront se soumettre aux visites de surveillances qui seront précisées. Une fois la demande validée par l'ANSM, le neurologue demandeur devra faire parvenir une prescription détaillée à sa pharmacie hospitalière en charge de commander le traitement et de le mettre à disposition du malade. Les modalités de délivrance et de suivi sont précisées dans un « protocole d'utilisation thérapeutique » (PUT) disponible sur le site de l'ANSM impliquant le suivi de critères et des visites régulières. Des délais de mise à disposition sont à prévoir en raison de cette procédure en 2 temps, validation de la demande puis commande du traitement.

Actuellement des critères d'éligibilités sont imposés pour ne pas compromettre les résultats de l'étude phase 3 en cours du médicament à laquelle plus de 600 malades atteints de SLA ont été recrutés (9 centres participants à l'étude en France). Seules les personnes présentant des signes cliniques de SLA survenus il y a moins de 12 mois ou plus de 36 mois sont dans un 1° temps éligibles au traitement. Vraisemblablement l'accès dérogatoire sera élargi en début d'année 2024. Des informations seront données d'ici là.

A propos de l'ARSLA

Reconnue d'utilité publique, l'association est un financeur privé majeur de la recherche sur la SLA en France. Labellisée par le « Don en confiance », l'ARSLA, Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone, fonctionne en toute transparence, et 95% de ses ressources proviennent de la générosité de ses donateurs. Depuis 1985, l'ARSLA accompagne les personnes malades en attente d'un traitement et se mobilise autour de nombreuses actions pour faire sortir de l'ombre la maladie de Charcot. Pour assurer le droit à la santé, favoriser le soin, défendre les droits fondamentaux, et permettre à l'excellence française en matière de recherche de rayonner, l'ARSLA entend sensibiliser le monde politique afin de faire de la SLA, une grande cause nationale (Plaidoyer : pour en finir avec une mort annoncée).

Contact presse

Bettina Ramelet – b.ramelet@arsla.org – 07 87 40 08 27
ARSLA 111, rue de Reuilly 75012 Paris www.arsla.org