

Décision n° 2022.0165/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 mai 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALEXION PHARMA France pour la spécialité ULTOMIRIS reçue le 15 février 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 28 avril 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 mai 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ULTOMIRIS, dans l'indication « traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach) qui restent symptomatiques malgré au moins un traitement immunomodulateur ».

Le laboratoire ALEXION PHARMA France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare ou invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. Les comparateurs cliniquement pertinents ont tous été écartés pour différents motifs : absence d'AMM, tensions d'approvisionnement, non démonstration de supériorité notamment.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.

- Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ALXN1210-MG-306, du besoin insuffisamment couvert et ce, malgré une quantité d'effet modeste observée versus placebo au cours de cette étude. Le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté par la commission. Le besoin médical est insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Ultomiris 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion

Ultomiris 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion

du laboratoire ALEXION PHARMA France

dans l'indication « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)»

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservé à l'usage hospitalier. La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 mai 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ravulizumab****ULTOMIRIS 300 mg/3 mL****ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL,****solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 mai 2022**

- ➔ **Myasthénie**
- ➔ **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.	Conclusions de la Commission	19
6.	Recommandation de la Commission	20
7.	Informations administratives et réglementaires	21

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM des spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) dans l'indication « *pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) qui restent symptomatiques malgré au moins un traitement immunomodulateur* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Les spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) ne bénéficient pas encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités compétentes.

A noter que les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) sont actuellement inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications suivantes :

- traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes :
 - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
 - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois ;
- traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

Elles ont été également récemment inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation (Journal officiel du 8 mars 2022) dans l'indication de traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne uniquement.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 19 avril 2022 uniquement dans l'indication : « *traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée **réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles** et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)* ». **Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication restreinte par rapport à la demande du laboratoire.**

A noter que seuls les deux dosages ULTOMIRIS 300 mg/3ml et 1100 mg/11ml, correspondant à une concentration de 100 mg/ml avant dilution, sont concernés par cette demande d'accès précoce ; le dosage ULTOMIRIS 300 mg/30 mL, solution à diluer pour perfusion (correspondant à une concentration de 10 mg/ml), non commercialisé à ce jour, n'est pas concerné par cette demande.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

ULTOMIRIS (ravulizumab) est indiqué pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) qui restent symptomatiques malgré au moins un traitement immunomodulateur.

Sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées : « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

1. ULTOMIRIS (ravulizumab) est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant 10 kg ou plus¹ :
 - qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie ;
 - qui sont stables sur le plan clinique après un traitement par l'eculizumab pendant au moins les 6 derniers mois.
2. ULTOMIRIS (ravulizumab) est indiqué pour le traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités des spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) dans l'indication concernée.

¹ A noter que les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) ont obtenu l'extension d'indication pédiatrique de traitement de l'HPN chez les patients de 10 kg ou plus le 1^{er} septembre 2021 ; cette extension d'indication pédiatrique est en cours d'évaluation par la Commission.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La myasthénie, aussi appelée *myasthenia gravis* (MG) ou myasthénie acquise, est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort. La myasthénie affecte dans 60 % des cas surtout des adultes de moins de 40 ans, avec en majorité des femmes avant cet âge (2/3 des cas).

La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000^{2,3} et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000³.

La myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique qui entraîne une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, pouvant toucher plusieurs muscles. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires (avec ptosis et diplopie) mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés (muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) : **la myasthénie est alors généralisée**².

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie tels qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas²) ou un thymome (15 à 20 % des cas²).

Le diagnostic de myasthénie repose sur divers examens cliniques et paracliniques permettant d'écarter tout diagnostic différentiel de diverses maladies neuromusculaires **parmi lesquels le dosage des anticorps anti-RACH, ceux-ci étant présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée** de toute gravité et de tout âge².

L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées (exacerbations, crises) et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années : pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans². L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)¹ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients². Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, de mastication, d'une voix nasonnée, d'une atteinte oculomotrice gênante (diplopie et/ou ptosis). Les formes généralisées invalidantes sont associées à une atteinte importante de la qualité de vie des patients.

La classification de la gravité de la maladie repose sur la classification internationale de l'*American Foundation for Myasthenia Gravis* (MGFA) en 5 classes, allant du déficit des muscles oculaires (classe I) à la nécessité d'une intubation (classe V) (cf. Tableau 1. Classification MGFA (Source : AFM Téléthon - Fiche technique Myasthénie auto-immune : le suivi - Septembre 2013))

² PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

³ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2022 - Numéro 2 : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

Tableau 1. Classification MGFA (Source : AFM Téléthon - Fiche technique Myasthénie auto-immune : le suivi - Septembre 2013)

Classe I	Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.
Classe II	Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Définit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe III	Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Définit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe IV	Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Définit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe V	Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).

Entre 10 à 20 % des patients⁴ atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards (cf. rubrique « 4.2. Existence de traitements appropriés » ci-dessous). Aucune définition consensuelle de la myasthénie réfractaire n'existe à ce jour. Un consensus international d'experts mandatés par l'association *Myasthenia Gravis Foundation of America* a récemment actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie (recommandations de 2016⁵ actualisées en 2021⁶) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et à *minima* à deux autres immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquate. D'autres définitions prennent en compte la nécessité de traitement de recours (échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement⁷. A ce stade de la maladie, après échec des traitements, en cas de non éligibilité ou d'intolérance à ceux-ci, les patients continuent à présenter des symptômes.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

⁴ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis 2014; 15: 167–78

⁵ Sanders D B, Wolfe G I, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016 ; 87 : 419-25.

⁶ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

⁷ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie⁸.

En cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, **la mise en place d'un traitement symptomatique par inhibiteurs de la cholinestérase** administrés par voie orale, à base de bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium, est recommandée en première intention.

L'immunothérapie au long cours doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les inhibiteurs de la cholinestérase. **Le traitement immunomodulateur de première ligne** repose :

- soit sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone)
- soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci)
- soit l'association des deux.

Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et le souhait des patients⁸.

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée...). Une **immunothérapie de seconde ligne hors AMM** sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015² :

- le rituximab, proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine,
- la ciclosporine et le tacrolimus, proposés en cas de myasthénie réfractaire aux autres traitements,
- et le cyclophosphamide, réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

Le choix du traitement dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action et de leurs effets secondaires⁴. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois².

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie, sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases. Le consensus international a récemment actualisé⁵ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX⁹, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps aRach + dans un objectif de

⁸ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 11/04/2022).

⁹ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 511-22.

minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

Dans les situations spécifiques de myasthénie réfractaire, seule la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018)¹⁰.

A noter que la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) fait l'objet d'autorisations compassionnelles depuis le 17 décembre 2021 dans « *le traitement des patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* »

Le consensus international 2021⁵ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement.

Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et des disponibilités hospitalières, notamment pour les EP. Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements^{4,11}.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de ULTOMIRIS (ravulizumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la Myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée **réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles** et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

4.2.2.1 Médicaments

SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018)¹². Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Dans les situations de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire (*i.e.* non-contrôle de la myasthénie ou d'intolérance aux traitements) aux traitements immunomodulateurs de première ligne (soit corticoïdes, soit azathioprine, soit association des deux), le PNDS 2015 cite des options thérapeutiques de seconde ligne utilisées hors AMM⁸ : rituximab (MABTHERA), ciclosporine (NEORAL),

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

¹¹ DGS. NOTE D'INFORMATION du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44786> (consulté en ligne le 11/04/2022).

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

tacrolimus (PROGRAF) et cyclophosphamide (ENDOXAN). L'avis d'un centre de référence est nécessaire avant instauration de ces traitements.

De plus, le PND 2015 cite également l'usage des immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) nécessaires en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients².

Ces spécialités mentionnées ci-dessus sont par conséquent retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents

A noter que la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) fait l'objet d'autorisations compassionnelles depuis le 17 décembre 2021 dans « *le traitement des patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* »¹³. Une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM correspondante est actuellement en cours d'évaluation par la Commission. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Le PND 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaires en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients².

En cas de thymome, un traitement chirurgical est impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases.

Le consensus international 2021⁵ cite par ailleurs la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à ULTOMIRIS (ravulizumab) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

La spécialité SOLIRIS (eculizumab), seule spécialité disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, n'est pas prise en charge dans cette indication (cf. contexte *supra*). Elle n'est par conséquent pas considérée comme un traitement approprié.

Dans les situations de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire aux traitements immunomodulateurs de première ligne (corticoïdes, azathioprine ou association des deux), les traitements hors AMM suivants sont cités comme options thérapeutiques de seconde ligne par le PND 2015 : rituximab (MABTHERA), ciclosporine (NEORAL), tacrolimus (PROGRAF) et cyclophosphamide (ENDOXAN)⁸. Il est toutefois précisé qu'aucun de ces traitements de seconde ligne n'a démontré sa supériorité et que leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois². Ces traitements comportent par ailleurs des effets secondaires sérieux.

¹³ <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/efgartigimod-solution-concentree-a-diluer-pour-perfusion> [accédé le 02/05/2022]

A noter que le consensus international mis à jour en 2021¹⁴ a positionné le rituximab en option thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance aux autres immunosuppresseurs chez les patients atteints de myasthénie généralisée avec anticorps anti-Rach positifs en précisant que son efficacité était incertaine chez ces patients.

Le PNDS 2015 cite l'usage des immunoglobulines intra-veineuses et échanges plasmatiques en traitement de fond chez certains patients réfractaires à tout autre traitement. L'accès à ces thérapeutiques en France est cependant limité par les tensions d'approvisionnement et ruptures de stock rapportées et qui se sont accrues dans le contexte de la Covid-19 associé à une baisse au niveau mondial de la collecte de sang et de plasma¹⁵.

Le consensus international 2021⁵ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Celle-ci est cependant réservée à des patients sélectionnés (devant notamment être stabilisés sur le plan neurologique).

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) a obtenu une autorisation d'accès compassionnel depuis le 17 décembre 2021 dans le « *traitement des patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* »¹³. Une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM correspondante est actuellement en cours d'évaluation par la Commission. La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) n'a pas l'AMM, elle n'est pas considérée comme un traitement approprié.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 19 avril 2022 que l'efficacité et la sécurité de ULTOMIRIS (ravulizumab), sont fortement présumées dans la sous-indication suivante : « **Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).** »

¹⁴ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021 ; 96 :114-22

¹⁵ <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications#:~:text=L'ANSM%20a%20%C3%A9t%C3%A9%20inform%C3%A9,contexte%20de%20la%20Covid%2D19> . [accédé le 02/05/2022]

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un anticorps monoclonal de type IgG2/4k inhibiteur de la fraction C5 du complément. A ce jour, un inhibiteur du complément C5 (SOLIRIS – éculizumab) dispose d'une AMM en France dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Cette dernière spécialité n'est cependant pas prise en charge dans cette indication, le laboratoire n'ayant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018)¹⁶.

A noter que les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) et SOLIRIS (eculizumab) se distinguent notamment par leur schéma posologique dans l'indication concernée : les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 2 semaines pour l'eculizumab (SOLIRIS) *versus* toutes les 8 semaines pour le ravulizumab (ULTOMIRIS).

ULTOMIRIS (ravulizumab) représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM des spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) dans l'indication concernée repose sur une étude de phase III (ALXN1210-MG-306 – non publiée) multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupe parallèles, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du ravulizumab *versus* placebo chez des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée naïfs d'inhibiteurs du complément.

Méthodologie

L'étude ALXN1210-MG-306 a débuté le 26 mars 2019 (1^{er} patient inclus) et est toujours en cours à la date de cet avis¹⁷. Elle a été conduite dans 85 centres dans 13 pays¹⁸ dont 4 centres français ayant inclus 7 patients.

Elle a comporté 3 périodes :

- ➔ une période de sélection jusqu'à 4 semaines
- ➔ une randomisation (ratio 1 : 1) dans le groupe ravulizumab ou placebo, suivie d'une période en double-aveugle de 26 semaines
- ➔ une période d'extension en ouvert jusqu'à 2 ans sous ravulizumab IV

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293> [accédé le 28/04/2020]

¹⁸ Les 13 pays concernés sont les suivants : Canada, République Tchèque, Danemark, France, Allemagne, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Corée du Sud, Espagne, Suisse et Etats-Unis

Les principaux critères d'inclusion de l'étude ont été : un âge ≥ 18 ans, un diagnostic de myasthénie généralisée de grade II à IV selon la classification *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) depuis au moins 6 mois et un score MG-ADL¹⁹ total ≥ 6 . Le diagnostic devait être confirmé par une sérologie anti-Rach positive. Les patients sous immunosuppresseurs²⁰ à l'inclusion pouvaient être inclus dans l'étude à condition d'avoir été précédemment traités à dose stable selon des périodes pré spécifiées au protocole et de maintenir ces traitements à dose stable tout au long de l'étude.

Les patients ayant un thymome (actif ou non traité), des antécédents de carcinome thymique ou de tumeur maligne du thymus ou antécédents de thymectomie dans les 12 mois précédant l'étude n'étaient pas éligibles. Les patients ne devaient pas avoir reçu de rituximab dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Les patients ont été stratifiés selon la région (Amérique du Nord, Europe, Asie-Pacifique et Japon) et ont ensuite été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) dans le groupe ravulizumab ou placebo. Au cours de la période en double-aveugle de 26 semaines, les patients des groupes ravulizumab ou placebo ont reçu le traitement par voie IV selon des doses adaptées au poids avec une dose de charge le jour 1, suivie de doses d'entretien le jour 15, puis une fois toutes les 8 semaines. Ce schéma d'administration correspond au schéma posologique actuel de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans les autres indications actuellement prises en charge en France (HPN et SHUa). A l'issue de la phase en double-aveugle, les patients des deux groupes ont tous reçu une dose en aveugle de 900 mg de ravulizumab puis ont ensuite intégré la période d'extension en ouvert jusqu'à 2 ans afin de recevoir du ravulizumab en traitement d'entretien une fois toutes les 8 semaines.

Le critère de jugement principal était défini comme la variation du score MG-ADL total¹⁹ à 26 semaines par rapport à l'inclusion dans la population Full Analysis Set (FAS), correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés et ont évalué les variations à 26 semaines par rapport à l'inclusion suivantes :

1. Variation du score QMG total²¹ (*Quantitative Myasthenia Gravis*)
2. Amélioration d'au moins 5 points du score QMG total²¹
3. Variation du score de qualité de vie MG-QOL15r²² (*Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life*)
4. Variation du score Neuro-QOL Fatigue²³
5. Amélioration d'au moins 3 points du score MG-ADL¹⁹

¹⁹ L'échelle MG-ADL (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living) est un auto-questionnaire développé pour mesurer les symptômes de la MG et leur impact fonctionnel sur le patient sur les huit derniers jours. L'échelle comporte 8 items (dérivés des 13 items du score QMG) dont 6 items reflétant les symptômes de la MG (diplopie, ptosis, mastication, déglutition, élocution et respiration) et 2 items sur les activités quotidiennes ((capacité à se brosser les dents ou à se coiffer et capacité à se lever d'une chaise). Le score total varie de 0 à 24 points (pire symptomatologie).

²⁰ Incluant les corticoïdes, azathioprine, mycophenolate mofetil, méthotrexate, tacrolimus, ciclosporine ou cyclophosphamide

²¹ Le score QMG est une échelle spécifique de la myasthénie acquise généralisée, complétée par le médecin et permettant de mesurer la sévérité des symptômes en termes d'endurance et de faiblesse musculaire. Il est composé de 13 items : ptosis, diplopie, faiblesse du muscle orbiculaire, déglutition d'une tasse d'eau, élocution, capacité vitale forcée, force de préhension, endurance des bras, endurance des jambes et endurance en flexion du cou. Le score total varie de 0 à 39 (sévérité la plus importante).

²² Le score MG-QOL15r, version modifiée du MG-QOL15, est un auto-questionnaire d'évaluation de la qualité de vie spécifique de la myasthénie. Il est composé de 15 items évaluant la mobilité, les symptômes, le bien-être émotionnel et la satisfaction générale. Le score total varie de 0 à 30 (qualité de vie dégradée).

²³ Le score Neuro-QOL Fatigue est un auto-questionnaire d'évaluation de la fatigue spécifique des maladies neurologiques. Il est composé de 19 items et le score total varie de 19 à 95. Des scores plus élevés indiquent une plus grande fatigue et un impact de la MG plus importante sur les activités.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 175 patients ont été randomisés et traités (89 patients dans le groupe placebo et 86 patients dans le groupe ravulizumab). Parmi ces patients, 83/89 patients (93 %) du groupe placebo et 79/86 (92 %) patients du groupe ravulizumab ont terminé la période randomisée. Les principales raisons d'arrêt de l'étude durant la période en double-aveugle ($n \geq 2$ patients) ont été :

- la décision du patient : 1 patient dans le groupe placebo *versus* 2 patients dans le groupe ravulizumab
- la décision du médecin : 2 patients *versus* 1 patient respectivement,
- les événements indésirables : 2 patients *versus* 0 patient respectivement,
- le décès : 0 patient *versus* 2 patients respectivement,

A la date d'analyse principale du 11 mai 2021, un total de 79/175 patients ($n=41/89$ (46 %) dans le groupe placebo et 38/86 (44 %) dans le groupe ravulizumab) ont été inclus dans la période d'extension en ouvert dont 75/175 (43 %) ayant complété la visite à la 52^{ème} semaine. Les principales raisons d'arrêt de l'étude durant la période en ouvert ont été : le décès (2 patients dont 1 initialement traité sous placebo et 1 initialement traité sous ravulizumab) et le retrait du patient (2 patients initialement traités sous ravulizumab).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian (min-max) des patients inclus était de 58,0 ans (19 – 82 ans). Le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans était de 27 % dans le groupe placebo *versus* 35 % dans le groupe ravulizumab ; La moitié des patients (50,9 %) étaient des femmes.

L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic était de 5,7 ans (min-max : 0,5 – 39,5) dans le groupe ravulizumab et de 7,6 ans (min-max : 0,5 - 36,1) dans le groupe placebo.

La majorité des patients se situaient dans les catégories II ou III de la classification MGFA (45 % et 49 % respectivement). Le score MG-ADL médian (min-max) à l'inclusion était de 9,0 (6,0 -24,0) et le score QMG médian (min-max) à l'inclusion était de 15,0 (2,0 - 39,0). Le pourcentage de patients ayant eu des antécédents d'exacerbations de la MG était similaire entre les deux groupes (60 % dans chacun des groupes) mais avec cependant un nombre plus élevé d'événements dans le groupe placebo (169 *versus* 100). Une thymectomie a été rapportée chez 42,9 % des patients.

Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur MG (incluant des traitements symptomatiques). Les traitements antérieurs les plus fréquemment reçus (≥ 25 %) ont été le bromure de pyridostigmine (77,7 %), la prednisone (51,4 %), le mycophénolate mofétile (32,6 %), l'azathioprine (31,4 %) et les immunoglobulines (28,6 %). Environ la moitié des patients (51 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs antérieurs (principalement l'association corticoïdes et mycophénolate mofétile (20 %)) et 13 % ont reçu l'association de trois immunosuppresseurs antérieurs. La notion d'échec au traitement antérieur n'était pas précisée.

Concernant les traitements concomitants reçus, la majorité des patients ont reçu les traitements suivants durant la période en double-aveugle :

- anticholinestérasiques : 81 % des patients dont le bromure de pyridostigmine (66 %),
- corticoïdes : 70 % des patients dont la prednisone (45 %)
- immunosuppresseurs hors corticoïdes : 68 % dont le mycophénolate mofétile (27 %), l'azathioprine (23 %) et le tacrolimus (11 %)

Environ la moitié des patients (47,4 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs (principalement l'association corticoïdes et mycophénolate mofétile (23 % dans le groupe placebo *versus* 14 % dans le groupe ravulizumab).

Critère de jugement principal : variation du score MG-ADL total à 26 semaines – population FAS

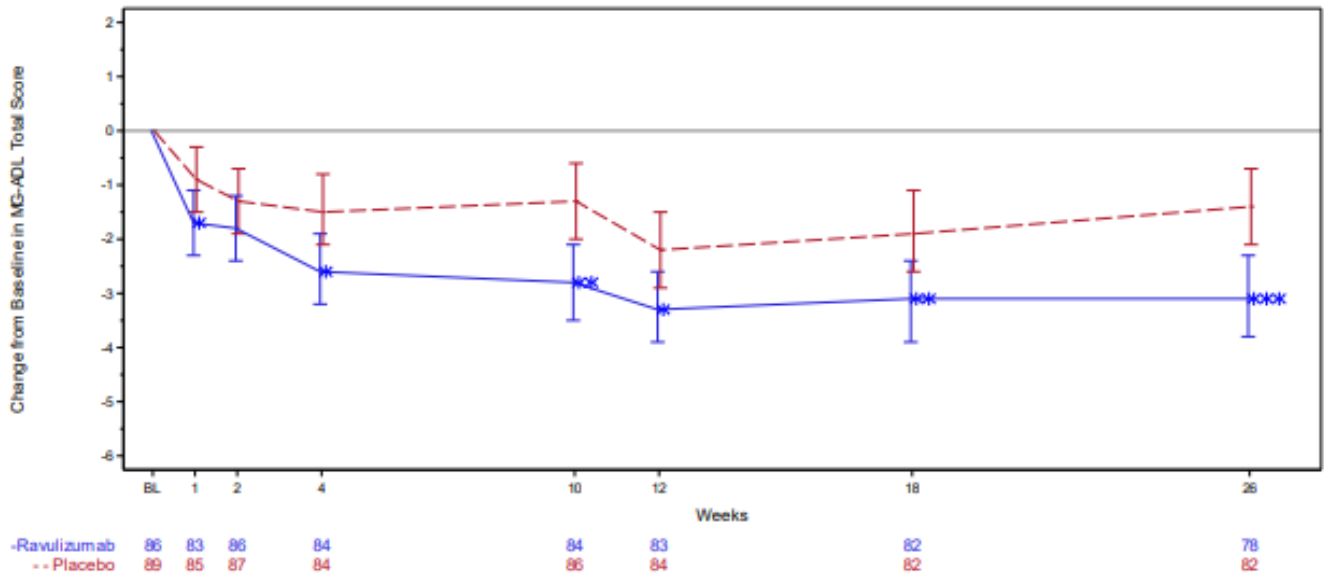
La supériorité du traitement par ravulizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 : **différence de -1,6 (0,49) points (IC_{95%} = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009)** (cf. Tableau 2. Variation entre l'inclusion et la semaine 26 sur le score MG-ADL total – Population FAS - Etude ALXN1210-MG-306).

Tableau 2. Variation entre l'inclusion et la semaine 26 sur le score MG-ADL total – Population FAS - Etude ALXN1210-MG-306

	Groupe placebo (n=89)	Groupe ravulizumab (n=86)	Différence (ravulizumab – placebo)	Valeur de p
n	82	78		
Moyenne des moindres carrés (ESM)	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	-1,6 (0,49)	0,0009
IC _{95%}	[-2,1, -0,7]	[-3,8 ; -2,3]	[-2,6 ; -0,7]	

ESM : erreur standard de la moyenne, IC : intervalle de confiance à 95 %

Les valeurs à l'inclusion ont été définies comme la dernière valeur disponible avant la première injection du traitement. Les estimations ont été basées sur un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) incluant le groupe de traitement, le facteur de stratification de la région et le score MG-ADL total à l'inclusion, les visites d'étude et l'interaction traitement/visite d'étude.



* = p < 0,05 ; ** = p < 0,01 ; *** = p < 0,001

Figure 1. Variation du score MG-ADL total au cours de la période en double-aveugle de l'étude ALXN1210-MG-306 - Population FAS

Critère de jugements secondaires hiérarchisés

La supériorité du traitement par ravulizumab par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés selon l'analyse hiérarchique prédéfinie au protocole.

→ 1/Variation du score QMG total à 26 semaines par rapport à l'inclusion – Population FAS

La supériorité du traitement par ravulizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne des moindres-carrés (ESM) du score QMG total entre l'inclusion et la semaine 26 avec une variation de -2,8 (0,46) points dans le groupe ravulizumab et de -0,8 (0,45) points dans le groupe placebo, **soit une différence de -2,0 (0,59) points ; (IC_{95%} = [-3,2 ; -0,8], p = 0,0009 > au seuil de significativité pré-spécifié de 0,05).**

→ 2/Amélioration d'au moins 5 points du score QMG total à 26 semaines par rapport à l'inclusion – Population FAS

La supériorité du traitement par ravulizumab par rapport au placebo a été démontrée sur le pourcentage de répondeurs cliniques (réduction ≥ 5 points du score QMG total) entre l'inclusion et la semaine 26 : **30,0 % versus 11,3 % ; OR = 3,35 ; (IC_{95%} : [1,44 ; 7,78], p = 0,0052 > au seuil de significativité pré-spécifié de 0,05).**

→ 3/ Variation du score de qualité de vie MG-QOL15r (Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life) à 26 semaines par rapport à l'inclusion - Population FAS

Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes sur la variation moyenne du score de qualité de vie MG-QOL15r entre l'inclusion et la semaine 26 : **-3,3 (ESM : 0,71) points dans le groupe ravulizumab versus -1,6 (ESM : 0,70) points dans le groupe placebo soit une différence de -1,7 points (IC_{95%} : [-3,4 ; 0,1], (NS)).**

En l'absence de significativité sur ce critère, la séquence hiérarchique s'est interrompue ne permettant pas de retenir de conclusions robustes sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés en aval de celui-ci ; les résultats de ceux-ci ne sont par conséquent pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée au travers du questionnaire MG-QOL15r et des scores Neuro-QoL Fatigue (critères de jugement secondaires hiérarchisés – cf. ordre des critères *supra*) et de l'échelle générique EQ-5D-L (critère de jugement exploratoires).

Compte tenu du résultat non significatif sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de score MG-QOL15r, les résultats sur le critère Neuro-QoL Fatigue sont considérés comme exploratoire celui-ci étant hiérarchisé en aval. Aucune conclusion formelle ne pouvant être retenue sur le score Neuro-QoL Fatigue et le score EQ-5D-L, les résultats ne seront par conséquent pas présentés.

Données d'efficacité issue de la période de suivi en ouvert sous ravulizumab (analyse à 52 semaines sur 2 ans de suivi prévu)

Pour rappel, à la date d'analyse principale du 11 mai 2021, un total de 79/175 patients randomisés dans l'étude (n=41/89 (46 %) dans le groupe placebo et 38/86 patients (44 %) dans le groupe ravulizumab) ont été inclus dans la période de suivi en ouvert dont 75/175 (43 %) ayant complété la visite à la 52ème semaine. Il est rappelé que cette étude est toujours en cours avec un suivi prévu jusqu'à 2 ans de traitement sous ravulizumab¹⁷.

Les résultats de la période de suivi à 52 semaines ont suggéré un maintien du score total de MG-ADL chez les patients traités par ravulizumab (cf. Figure 2. Variation du score MG-ADL total au cours de la période d'extension en ouvert de l'étude ALXN1210-MG-306 - Population FAS)

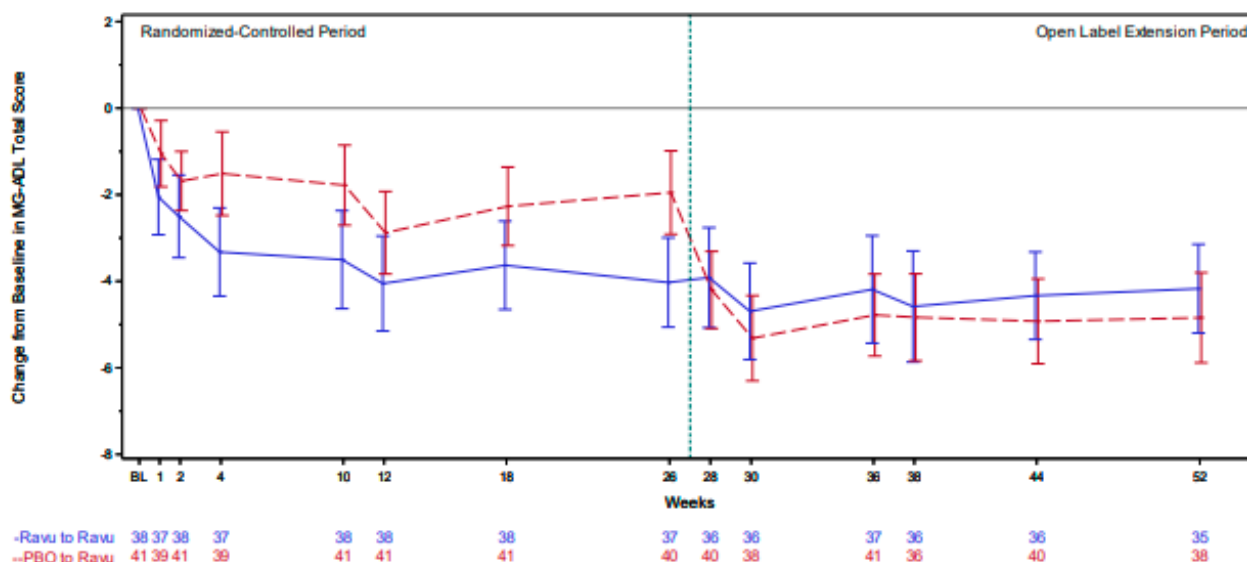


Figure 2. Variation du score MG-ADL total au cours de la période d'extension en ouvert de l'étude ALXN1210-MG-306 - Population FAS

4.5.2.2 Tolérance

Le profil de tolérance du ravulizumab (ULTOMIRIS) évalué au cours de l'étude ALXN1210-MG-306 dans la myasthénie aiguë généralisée a été similaire à celui déjà connu dans les indications actuellement prises en charge en France (hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa)).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours de la période en double-aveugle de 26 semaines de l'étude ont été : les céphalées (18,6 % dans le groupe ravulizumab *versus* 25,8 % dans le groupe placebo), la diarrhée (15,1 % *versus* 12,4 % respectivement) et les nausées (10,5 % *versus* 10,1 % respectivement). Au cours de cette même période, 23,3 % des patients du groupe ravulizumab et 15,7 % des patients du groupe placebo ont présenté au moins un EI grave (EIG), avec comme principaux EIG (rapportés chez > 1 patient) dans le groupe ravulizumab : pneumonie à COVID-19 (2,3 %, n=2/86) et accident ischémique transitoire (2,3 %, n=2/86). Deux patients sont décédés au cours de cette période en double-aveugle (un décès dû à une pneumonie à COVID-19 et un décès dû à une hémorragie cérébrale).

Le profil de tolérance rapporté au cours de la phase d'extension en ouvert à 52 semaines (durée médiane de traitement sous ravulizumab de 184 jours (min-max : 14 ; 377 jours)) a été comparable à celui observé au cours de la période en double-aveugle. Deux décès supplémentaires ont été rapportés durant cette période, tous deux liés au COVID-19 ; aucun des décès rapportés tout au long de l'étude n'a été considéré comme lié au ravulizumab par l'investigateur.

Pour rappel, le PGR de ULTOMIRIS (ravulizumab) a listé les risques suivants :

- risque important identifié : infection à méningocoque
- risques importants potentiels : hémolyse sévère chez les patients atteints d'HPN après l'arrêt du ravulizumab, complications sévères de MAT chez les patients atteints de SHUa après l'arrêt du ravulizumab, immunogénicité, infections graves et tumeurs et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN.

4.5.3 Plan de développement

Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement dans l'indication évaluée selon les informations transmises par le laboratoire à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Dans le contexte de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, l'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du ravulizumab (ULTOMIRIS) en date du 19 avril 2022 uniquement dans l'indication : « *traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)* ».

Les données à l'appui de cette demande ont reposé sur une étude de phase III multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupe parallèles, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du ravulizumab *versus* placebo chez des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée naïfs d'inhibiteurs du complément.

Compte tenu :

- De la démonstration de supériorité du ravulizumab par rapport au placebo :
- Du besoin insuffisamment couvert,

Et malgré :

- la quantité d'effet modeste observée sur le critère de jugement principal de variation du score total MG-ADL (différence de -1,6 points sur une échelle de 24 points), critère subjectif évalué par le patient, dans un contexte où une différence de 2 points est considéré comme cliniquement pertinente et où une hypothèse d'une différence de -1,9 points entre les deux groupes ravulizumab et placebo avait été planifiée au protocole ; à noter qu'aucune donnée robuste n'est disponible sur le score moteur de Garches²⁴ ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015², le premier n'ayant pas été évalué et le second ayant été évalué en tant que critère de jugement exploratoire ,
- l'étude a été réalisée *versus* placebo dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (81 % recevant des anticholinestérasiques, 70 % des corticoïdes, 68 % des immunosuppresseurs) et où environ la moitié des patients (47 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs ; le nombre médian de traitements antérieurs reçus n'était pas précisé de même que la notion d'échec aux traitements antérieurs
- aucune différence n'a été démontrée entre le ravulizumab et le placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de qualité de vie MG-QOL15r évalué à 26 semaines, critère pourtant pertinent dans cette maladie,
- les données d'efficacité sont limitées à court terme (données comparatives versus placebo à 26 semaines pour l'ensemble des patients inclus et données non comparatives sous ravulizumab à 52 semaines pour seulement 45 % des patients inclus), ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique

²⁴ Le score de Garches est un score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents.

Le profil de tolérance du ravulizumab (ULTOMIRIS) évalué au cours de cette étude dans la myasthénie aiguë généralisée a été similaire à celui déjà connu dans les indications actuellement prises en charge en France (hémoglobinurie paroxystique nocturne et syndrome hémolytique et urémique atypique).

Conformément au RCP (rubrique 4.4) : « pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins deux semaines avant l'instauration du traitement par le ravulizumab, à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par ravulizumab soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par le ravulizumab a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après la vaccination antiméningococcique doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primo-vaccination ou la vaccination de rappel conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. En cas de relais de l'eculizumab, le médecin doit s'assurer que la vaccination antiméningococcique du patient est à jour conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur. [...] Les médecins doivent remettre aux patients la brochure d'information patient et la carte patient ».

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, ULTOMIRIS (ravulizumab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. Les comparateurs cliniquement pertinents ont tous été écartés pour différents motifs : absence d'AMM, tensions d'approvisionnement, non démonstration de supériorité notamment.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ ULTOMIRIS (ravulizumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ALXN1210-MG-306, du besoin insuffisamment couvert et ce, malgré une quantité d'effet modeste observée *versus* placebo au cours de cette étude.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans l'indication « Traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

La Commission souligne l'absence de définition consensuelle de myasthénie réfractaire à ce jour. Un consensus international de 2016²⁵ (récemment actualisé en 2021²⁶) définit celle-ci comme l'échec aux corticoïdes et à minima à deux autres immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquate, tandis que d'autres définitions prennent en compte la nécessité de traitement de recours (échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement²⁷.

Dans ce contexte et conformément à l'avis rendu par l'ANSM en date du 19 avril 2022, l'indication et la prescription de ULTOMIRIS (ravulizumab) réservées aux formes réfractaires de la maladie devront être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale de centres de références ou de compétences de la filière (FILNEMUS).

Il est par ailleurs rappelé que les patients ayant reçu du rituximab dans les 6 mois précédant la sélection ont été inéligibles à l'étude pivot ALXN1210-MG-306.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

²⁵ Sanders D B, Wolfe G I, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016 ; 87 : 419-25.

²⁶ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021 ; 96 :114-22

²⁷ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Jan 18;11:1756285617749134.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 25 février 2022 Date de l'avis de l'ANSM : 19 avril 2022 Date d'examen et d'adoption : 11 mai 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contributions écrites : Association des myasthéniques Isolés et Solidaires AMIS et AFM Téléthon)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ULTOMIRIS 300 mg/3 mL solution à diluer pour perfusion B/1 flacon (CIP 34009 550 823 8 5) ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion B/1 flacon (CIP 34009 550 823 7 8)
Demandeur	ALEXION PHARMA France SAS
Classification ATC	L04AA43 : ravulizumab