

N/Réf. : 6 180 852 3 / 6 426 562 7

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

**ULTOMIRIS 300 mg/3 mL, solution à diluer pour perfusion
ULTOMIRIS 1100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15 février 2022, recevable le 16 février 2022

Nom du demandeur : ALEXION

Dénomination des médicaments (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

ULTOMIRIS 300 mg/3 mL, solution à diluer pour perfusion
ULTOMIRIS 1100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : ravulizumab

Indication thérapeutique revendiquée :

ULTOMIRIS (ravulizumab) est indiqué pour le 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.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « ULTOMIRIS » dans l'indication thérapeutique :

« 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 motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **19 AVR. 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

ULTOMIRIS bénéficie d'une AMM centralisée dans les indications : hémoglobinurie paroxystique nocturne et syndrome hémolytique et urémique atypique).

Le laboratoire n'a déposé qu'une documentation clinique, la même que celle déposée dans le cadre de la demande d'extension de l' AMM en cours d'évaluation dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'accès précoce.

Il résulte de l'évaluation des données cliniques déposées par le demandeur que :

Le ravulizumab est un anticorps monoclonal, qui se lie sur l'épitope C5, comme l'eculizumab (Soliris), qui dispose également d'une AMM centralisée dans la Myasthénie Généralisée réfractaire chez les patients présentant des anticorps aRach. Le ravulizumab possède une $\frac{1}{2}$ vie plus longue que l'eculizumab.

Afin de démontrer l'efficacité de ravulizumab dans la Myasthénie acquise généralisée (MG), le demandeur a mené une étude clinique de phase 3 randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines. Une étude d'extension est actuellement en cours afin d'évaluer les données de tolérance à long terme.

Au total, 162 patients adultes (92,6 %) ont terminé la période de 26 semaines de l'étude. Le schéma posologique est le même que celui d'ULTOMIRIS dans les autres indications de l'AMM.

Un diagnostic de Myasthénie acquise généralisée avait été posé depuis au moins 6 mois chez les patients inclus dans cette étude clinique, et tous présentaient des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach), une classification clinique MGFA de classe II à IV avec une symptomatologie persistante comme en témoigne le score total MG-ADL ≥ 6 . La majorité (97 %) des patients inclus ont reçu pendant l'étude un traitement par un inhibiteur de la cholinestérase ainsi qu'un ou deux traitements immunosuppresseurs comme suit :

- 93% des patients étaient traités par des anticholinestérasiques (pyridostigmine, ambémonium).
- 77,4 % par immunosuppresseur (mycophénolate, azathioprine principalement)
- 76,6 % par corticoïdes.
- 47,4 % des patients étaient traités avec l'association de deux immunosuppresseurs, l'association la plus fréquente (18,3 %) étant les corticoïdes associés au mycophénolate mofétil.

Le critère d'évaluation principal était le changement entre la baseline et la semaine 26 du score total MG-ADL. Les patients traités dans le bras ravulizumab ont montré une réduction de 3,1 points alors que les patients traités dans le bras placebo ont montré une réduction de 1,4 points (différence moyenne : -1,6 [0,49] ; [IC] à 95 % : -2,6, -0,7 ; p = 0,0009). L'effet du traitement était statistiquement significatif versus placebo mais la pertinence clinique pourrait être discutable car la différence entre les 2 groupes indique une diminution inférieure à 2 points (2 points étant considéré comme la différence minimale cliniquement pertinente pour cette échelle entre les groupes).

Les critères d'évaluation secondaires étaient notamment la variation, entre la baseline et la semaine 26, du score total QMG, la proportion de patients présentant des améliorations d'au moins 5 points au score QMG (une variation de 3,5 est considérée comme cliniquement pertinente) et de 3 points dans les scores totaux MG-ADL. Une différence statistiquement significative entre le bras ravulizumab et le bras placebo pour la proportion de patients avec une amélioration d'au moins 5 points du score QMG et pour les patients avec une amélioration de 3 points du MG-ADL ont été démontrées ; Ces résultats sur les répondeurs pourraient être considérés comme une confirmation de la signification clinique de l'efficacité. L'analyse des sous-groupes réalisée sur le critère principal semble montrer une amélioration du score MG-ADL en faveur du ravulizumab lorsque les patients sont traités par un immunosuppresseur ou par des corticoïdes. Ces résultats portent sur un petit nombre de patients et sont donc à considérer avec prudence.

Ces résultats suggèrent donc que ravulizumab est efficace comparé au placebo dans le traitement de la MG chez les patients adultes présentant des Anticorps aRach et ayant une maladie réfractaire, c'est-à-dire symptomatique malgré une immunothérapie au long cours utilisant les traitements actuellement disponibles. Les données de sécurité suggèrent que le profil de sécurité de ravulizumab est comparable avec ce qui est connu pour ce médicament dans ses autres indications. En effet, aucun nouvel élément n'a été mis en évidence. Il convient donc de s'aligner sur les recommandations disponibles dans le RCP de ULTOMIRIS dans les autres indications.

Le laboratoire recommande par ailleurs que la prise en charge thérapeutique des patients par le ravulizumab devra être validée lors d'une Réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de référence ou de compétences appartenant à la filière FILNEMUS.

Ceci est conforme aux recommandations nationales qui précisent que lorsque les traitements immunosuppresseurs de première ligne (soit les corticoïdes, soit l'azathioprine, soit l'association des deux) n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés, l'avis d'un centre de référence est nécessaire afin de prendre en charge au mieux ces myasthénies dites réfractaires aux traitements de premières lignes. En effet, dans ces situations, le choix du traitement est complexe et dépend de nombreux facteurs tels que la gravité du tableau clinique, le terrain, les délais d'action des différents traitements et de leurs effets secondaires.

En conclusion, compte tenu des éléments détaillés précédemment et notamment des résultats positifs de l'étude de phase 3 dans la MG, du mécanisme d'action comparable entre ravulizumab et eculizumab, et de la complexité de la prise en charge de cette maladie grave potentiellement fatale, nécessitant une évaluation par des centres de référence, le rapport bénéfice / risque peut être considéré positif à ce jour dans le cadre d'un accès précoce chez les patients 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).

L'indication et la prescription devront être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale de centres de référence ou de compétences de la filière (FILNEMUS).

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Ravulizumab dans l'indication thérapeutique «patients 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».

Conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition de conditionnements conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en vigueur considérant les éléments suivants :

- ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et n'est donc pas destiné à être délivré directement au patient,
- la spécialité est d'ores et déjà disponible sous le conditionnement conforme à son autorisation de mise sur le marché,
- la notice conforme à l'autorisation d'accès précoce sera remise au patient avec le guide patient prévu par le plan de gestion des risques de l'AMM.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice