
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [ULTOMIRIS - ravulizumab]

Rapport n° 1 Période du 11/07/2022 au 31/12/2022

1- Introduction

Le [19/05/2022], la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), [après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé,] pour le médicament [ULTOMIRIS (ravulizumab) 300 mg/3 mL ou 1100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion] 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'acétyl-choline (aRach).* »]

La prise en charge doit être validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de référence ou de compétences appartenant à la filière FILNEMUS ».]

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 11/07/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 21/09/2022 dans l'indication suivante : « *en association au traitement standard pour le traitement de la MAG chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)* ».

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Patients inclus et exposés à ravulizumab sur la période et en cumul

A la date du 31/12/2022, une demande d'accès à l'AP a été adressée à Alexion pour 39 patients :

- **22** (56,4 %) patients ont été inclus,
- **17** (43,6 %) patients avaient une demande d'accès en cours d'évaluation à la date de cut-off de la période (31/12/2022),
- Aucune demande d'AP n'a été refusée.

En cumulé, **16** (41,0 %) patients ont été exposés à ravulizumab dont 15/39 (38,5 %) patients exposés sur la période et un patient avait initié son traitement dans le cadre de l'essai clinique CHAMPION-MG306.

Parmi les 39 patients, 4 (10,3 %) patients ont réalisé au moins une visite de suivi sur la période analysée.

Critères d'éligibilité

Sur les 39 patients pour lesquels l'accès au traitement a été demandé, 37 (94,9 %) patients remplissaient les critères d'éligibilité et 2 (5,1 %) patients ne remplissaient pas le critère d'éligibilité concernant la prise de rituximab du fait de la sévérité de leurs symptômes. Ces patients ont été inclus à la demande du médecin et validés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ils avaient reçu une dernière injection de rituximab 2,3 mois et 2,8 mois avant leur demande d'accès, et ont reçu des échanges plasmatiques ayant permis d'épurer le rituximab. Un de ces 2 patients a été inclus sur la période, la demande d'accès de l'autre patient était encore en cours d'évaluation à la date de cut-off.

Pour chaque demande, la prise en charge des patients a été validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour tous les patients et les documents d'information ont été remis à tous les patients.

Données collectées pour les patients exposés

En cumul, 16 fiches de demande d'accès, 16 fiches d'initiation du traitement et 4 fiches de suivi ont été reçues pour les 16 patients exposés. Sur les 1827 données attendues, 104 (5,7 %) étaient manquantes.

Le **Tableau 1** présente le pourcentage de données manquantes au global et par type de fiche, sur les populations de patients exposés sur la période et en cumul.

Tableau 1 - Pourcentage global de données manquantes – Sur l'ensemble des données - Patients exposés sur la période (N=15) et en cumul (N=16)

	Sur la période (N=15)				En cumul (N=16)			
	Nombre de fiches	Nombre de variables*	N attendu	Données manquantes, n (%)	Nombre de fiches	Nombre de variables*	N attendu	Données manquantes, n (%)
Ensemble des fiches	35	227	1729	88 (5,1)	37	227	1827	104 (5,7)
Fiches de demande d'accès au traitement	15	75	1055	3 (0,3)	16	75	1125	3 (0,3)
Fiches d'initiation au traitement	15	58	457	51 (11,2)	16	58	485	67 (13,8)
Fiches de suivi	5	47	217	34 (15,7)	5	47	217	34 (15,7)

*variables conditionnelles incluses

Les pourcentages de données manquantes sont calculés par rapport aux données attendues par type de fiche analysée

Source : Listing 1.3 TFL V2.0-21/02/2023

Durée d'exposition au traitement

Sur les 16 patients exposés en cumul, 12 (75,0 %) n'avaient encore réalisé aucune visite de suivi, 3 (18,8 %) avaient réalisé 1 visite de suivi et 1 (6,3 %) avait réalisé 2 visites de suivi.

La durée médiane (Min ; Max) d'exposition définie était de 49,5 (17,0 ; 793,0) jours.

Interruptions temporaires et arrêts définitifs du traitement

Au cours du suivi, aucune interruption temporaire et aucun arrêt définitif du traitement n'ont été rapportés.

Caractéristiques générales des patients

À l'inclusion, 19/22 (86,4 %) patients étaient des femmes. L'âge médian (Min ; Max) à la demande d'accès était de 57,0 (33,0 ; 91,0) ans.

Tableau 2 - Données démographiques et anthropométriques à l'inclusion – Patients inclus (N=22)

	Patients inclus sur la période (N=22)	Patients inclus en cumul (N=22)
Age lors de la demande d'accès au traitement (années), N	22	22
Moyenne (ET)	57,1 (16,6)	57,1 (16,6)
Médiane [Min ; Max]	57,0 [33,0 ; 91,0]	57,0 [33,0 ; 91,0]
Sexe, n (%)	22	22
Femme	19 (86,4)	19 (86,4)
Homme	3 (13,6)	3 (13,6)

Source : Table 2.1 TFL V2.0-21/02/2023

Caractéristiques de la maladie

Le délai médian (Min ; Max) entre le diagnostic de la myasthénie généralisée et la demande d'accès était de 75,6 (3,9 ; 572,5) mois.

Au cours des deux années précédant l'inclusion dans l'AP, les patients ont eu entre 0 et 7 crises myasthéniques, avec une moyenne (ET) de 1,0 (1,8) crise par patient. Le nombre d'hospitalisations liées à la myasthénie était compris entre 0 et 26, avec une moyenne (ET) de 5,3 (6,2) hospitalisations par patient.

Chez les 7/22 (31,8 %) patients déjà intubés, le nombre moyen (ET) d'intubations était de 2,4 (2,1). Quatorze (14/22 (63,6 %)) patients ont subi une thymectomie en médiane (Min ; Max) 145,4 (0,2 ; 564,5) mois avant leur demande d'accès dans l'AP.

À l'inclusion, un patient avait un thymome actif et 5/22 (22,7 %) patients avaient un antécédent de thymome avant la demande d'accès.

À la demande d'accès au traitement, le score de Garches total moyen (IC95 %) était de 66,3 (57,4 ; 75,2) et le score MG-ADL total moyen (IC95 %) était de 7,1 (5,1 ; 9,1).

Traitements antérieurs et en cours de la maladie

Les données de cette section sont à interpréter avec précaution car les saisies en champs libres des « autres traitements » ont entraîné des erreurs dans la collecte des données. La fiche de collecte des données a depuis été modifiée pour limiter la mauvaise compréhension.

À la demande d'accès au traitement, 21/22 (95,5 %) patients avaient reçu au moins un traitement immunomodulateur antérieur.

Pour les 9 patients ayant précédemment reçu du rituximab, le délai médian (Min ; Max) depuis la dernière injection de rituximab et la date de la demande d'accès au traitement était de 12,7 (2,3 ; 60,2) mois.

Tous patients inclus ont précédemment présenté une décompensation (définie comme une aggravation de la myasthénie généralisée sans crise myasthénique), en médiane (Min ; Max) 6,1 (0,1 ; 236,2) mois avant la demande d'accès au traitement. Les 22 patients inclus ont reçu un traitement de recours pour leur décompensation :

- **14** (63,6 %) des patients a reçu des immunoglobulines polyvalentes,
- **11** (50,0 %) patients ont reçu des échanges plasmatiques
- **10** (45,5 %) patients ont reçu une corticothérapie
- **5** (22,7 %) patients ont reçu au moins un autre traitement (repos pour un patient, tacrolimus pour un patient, efgartigimod pour un patient, eculizumab pour 3 patients).

Lors de la demande d'accès au traitement, tous les patients inclus recevaient au moins un traitement concomitant ou soin de support de la myasthénie

- Anticholinestérasiques
- Corticothérapie
- Azathioprine
- Immunoglobulines polyvalentes
- Echanges plasmatiques
- Tacrolimus
- Autre traitement (eculizumab et azathioprine)

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, en date de 31/12/2022, **10** médecins ont effectués au moins une demande d'AP en France.

Tableau 3 - Disposition – Répartition des médecins et des centres – Patients pour lesquels une demande d'accès précoce a été faite (N=39)

	Demandes d'accès sur la période	Demandes d'accès en cumul
Nombre de médecins demandeurs	10	10
Spécialité du médecin, n (%)		
NEUROLOGIE	8 (80.0)	8 (80.0)
MEDECINE*	2* (20.0)	2* (20.0)

Source : Tables 1.5 et 1.6 TFL V2.0-21/02/2023

b. Conditions d'utilisation du médicament

Chez les patients exposés sur la période (N=15), la première administration du traitement a été faite en médiane (Min ; Max) 26,0 (8,0 ; 52,0) jours après la demande d'accès au traitement et 8,0 (-19,0 ; 48,0) jours après l'inclusion. Pour un patient, la date d'initiation du traitement renseignée dans la base de données était antérieure à la date d'accord du laboratoire. Cette donnée a été corrigée et sera visible dans le prochain rapport.

La dose de charge à l'initiation a été administrée selon la posologie recommandée. Au total, sur les 16 patients ayant initié le traitement, 4 ont réalisé au moins une visite de suivi sur la période couverte par ce rapport (11/07/2022 – 31/12/2022).

La première dose d'entretien a été reçue en médiane (Min ; Max) 15,0 (15,0 ; 17,0) jours après l'initiation du traitement (N=4), comme recommandé dans le PUT-RD (première visite de suivi 15 jours après l'initiation du traitement). Le patient ayant reçu deux doses d'entretien a reçu la deuxième dose 57,0 jours après la première comme recommandé dans le PUT-RD (8 semaines).

c. Données d'efficacité

Sur la période et en cumul, aucune crise myasthénique n'a été rapportée au cours des visites d'initiation et de suivis réalisées (visites 1 et 2).

L'efficacité du traitement est mesurée par le score de Garches, pour évaluer la gravité et l'évolution de la myasthénie, et par le score MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living), pour évaluer l'impact de la maladie sur les activités de la vie quotidienne.

Sur les 4 patients ayant réalisé la visite 1, le score de Garches s'est amélioré pour 3 patients dont 1 patient avait été précédemment exposé à un inhibiteur du complément avant d'entrer dans l'AP et 2 patients n'avaient jamais été exposés et le score est resté stable entre l'initiation et la visite 1 pour un patient (précédemment exposé à un inhibiteur du complément).

Sur les 4 patients ayant réalisé la visite 1, le score MG-ADL s'est amélioré pour les 2 patients n'ayant jamais été exposés à un inhibiteur du complément avant leur entrée dans l'AP. Pour un patient précédemment exposé à un inhibiteur du complément, le score MG-ADL est resté stable entre l'initiation et la visite 1, pour un autre patient le score s'est légèrement dégradé.

d. Données de qualité de vie

À l'initiation du traitement, le questionnaire de qualité de vie MGQOL-15F a été complété par 12 patients exposés en cumul. Le score moyen (IC 95 %) était de 29,3 (21,1 ; 37,4). Les scores des 2 patients ayant répondu au questionnaire à la visite 1 étaient de 24,0 et 32,0, respectivement, et le score du patient ayant répondu au questionnaire à la visite 2 était de 34,0.

e. Données nationales de pharmacovigilance

La population de tolérance a été définie comme tous les patients traités par ravulizumab dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce ayant présenté un ou plusieurs événement(s)/effet(s) indésirable(s) ou situations particulières.

Au cours de la période correspondant à l'extraction de la base de données internationale de pharmacovigilance d'Alexion (ARGUS), configurée entre le 1^{er} mars 2022 et le 31 décembre 2022, 2 observations individuelles (cas) comprenant un ou plusieurs effets/événements indésirables ou situations particulières ont été enregistrées pour 2 patients. Aucun cas issu d'EudraVigilance n'a été enregistré sur la période dans le cadre des cas rapportés par le

notificateur aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) via le système national de déclaration.

Les 2 cas, considérés non graves, comprennent un total de 3 effets indésirables et 1 situation particulière.

Sur les 3 effets indésirables non-graves rapportés sur la période, 2 étaient attendus selon le document de référence (Company Core Data Sheet [CCDS]) utilisé pour cette évaluation : « dyspepsie » et « nausée » et 1 était inattendu : « sensation d'état anormal ».

Une situation particulière, avec ou sans EI, a été observée pour une patiente : un manque d'efficacité suspecté devant l'absence d'amélioration des scores MG-ADL/QMG* après plusieurs administrations de *ravulizumab*.

* *MG-ADL/QMG : scores mesurant l'impact de la myasthénie sur les activités de la vie quotidienne (MG-ADL) et quantitatif de la myasthénie (QMG)*

Entre le 1^{er} mars 2022 et le 31 décembre 2022 :

- Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification / interruption / arrêt du traitement.
- Aucun EI d'évolution fatale ou de mise en jeu du pronostic vital, n'a été rapporté.
- Aucun cas de patiente en condition de grossesse ou d'allaitement n'a été rapporté.

Sur la période couverte par le PSUR#6 (1^{er} juillet 2021 au 31 décembre 2021), une mesure d'urgence a été proposée à titre de précaution dans les études cliniques ALXN1210-TMA-313 et ALXN1210-TMA-314 afin de recommander une diminution de la fréquence d'administration de doses supplémentaires post-transfusionnelles. Aucune autre mesure n'a été prise pendant la période couverte dans ce rapport pour des raisons de sécurité.

3- Conclusion

Au total, une demande d'accès a été faite pour 39 patients, et 22 patients ont été inclus dans l'AP ravulizumab entre le 11 juillet et le 31 décembre 2022. Seize patients ont été exposés au ravulizumab dont un avait initié le traitement avant son inclusion dans l'AP.

Trente-sept des 39 patients pour lesquels une demande d'accès a été reçue respectaient les critères d'éligibilité selon les médecins. A la date du cut-off de ce rapport, un des deux patients ne respectant pas le critère d'inclusion concernant la prise de rituximab a été inclus à la demande du médecin du fait de la sévérité de ses symptômes après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire. Ce patient avait reçu des échanges plasmatiques avant l'initiation du traitement par ravulizumab permettant ainsi d'éliminer le rituximab.

Sur la population des patients exposés (N=16), la posologie pour la dose de charge à l'initiation et pour la dose d'entretien aux visites de suivi était conforme au RCP. Le délai médian entre la dose de charge à l'initiation et la première dose d'entretien était de 15 jours (4 patients), et la deuxième dose d'entretien a été administrée à un patient 57 jours après la première dose (soit 8 semaines comme recommandé dans le RCP).

Chez les 4 patients ayant réalisé au moins une visite de suivi, le score de Garches était amélioré. Le score MG-ADL était amélioré pour les 2 patients naïfs aux inhibiteurs de complément et stable pour les 2 patients ayant déjà été traités avec un inhibiteur de complément.

Entre le 1^{er} mars et le 31 décembre 2022, 3 effets indésirables non-graves dont 1 était inattendu selon le CCDS (sensation d'état anormal) ont été rapportés chez un patient et une situation particulière (inefficacité thérapeutique) a été rapportée chez une patiente.

Sur l'ensemble des fiches reçues pour les 16 patients exposés en cumul, le pourcentage de données manquantes par rapport aux données attendues était de 5,7 %. Les données manquantes concernent principalement les scores totaux et par item du questionnaire MGQoL-15-F à l'initiation du traitement et aux visites 1 et 2.

Le rapport efficacité/effets indésirables du ravulizumab demeure favorable dans les conditions d'utilisation décrites dans le PUT-RD. Au vu de ces éléments, il n'est pas nécessaire de modifier le PUT-RD.