

Décision n°2023.0280/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 juillet 2023.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0165 du 19 mai 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 2 juillet 2019 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALEXION PHARMA France reçue le 16 mars 2023 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 24 et 30 mars, les 3 et 18 avril et le 5 mai 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 3 et 17 avril et le 9 mai 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 mai 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 19 mai 2022 à la spécialité ULTOMIRIS 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) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 20 juillet 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ravulizumab****ULTOMIRIS 300 mg/3 mL,
ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL,****solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023**

- ➔ Myasthénie
- ➔ Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de **ULTOMIRIS (ravulizumab)** 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence de traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	9
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.5	Recommandations	9

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Ravulizumab (L04AA43) 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)
Laboratoire	ALEXION PHARMA France SAS
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré -AMM par le collège de la HAS le 19 mai 2022¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication « <i>en 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)</i> ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. ULTOMIRIS (ravulizumab) a obtenu une extension d'AMM le 21 septembre 2022, dans une indication plus large que celle de l'accès précoce : « <i>en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach)</i> ». En date du 8 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM et différent de l'accès précoce « <i>en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRach restant symptomatiques</i> » et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]). La CT a rendu un avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'extension d'AMM.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 02/07/2019 – Extension d'AMM dans la myasthénie acquise généralisée : 21 septembre 2022 – Extension d'AMM dans la maladie du spectre de la neuromyéélite optique : 05/05/2023 (évaluation dans le cadre du droit commun en cours par la Commission) – Spécificités : Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I

¹ Décision du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341428/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee [accédé le 16 novembre 2022]

² Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

	– Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains spécialistes : hématologie, médecine interne, néphrologie et pédiatrie
Posologie dans l'indication évaluée	Il s'agit d'un traitement à administrer par perfusion intraveineuse, dont la dose dépend du poids du patient, avec une dose de charge puis une dose d'entretien deux semaines après toutes les 8 semaines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie sélectivement à la protéine C5 du complément.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) dispose également d'une extension d'indication dans la myasthénie acquise généralisée aux Etats-Unis et au Japon. Les informations sur la prise en charge à l'étranger n'ont pas été soumises par le laboratoire.
Autres indications de l'AMM	ULTOMIRIS (ravulizumab) a également l'AMM dans l'hémoglobinurie paroxysmique nocturne (HPN), le syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa), et la neuromyéélite optique (évaluation dans le cadre du droit commun en cours par la Commission)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 12 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical a évolué.

A la date du présent avis, **différentes spécialités disposent d'un accès dérogatoire dans des indications de stade réfractaire** de la myasthénie auto-immune généralisée chez des patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH) :

- la spécialité **VYVGART (efgartigimod alfa, fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn)** fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 21 juillet 2022 dans l'indication suivante « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »³. Elle a par ailleurs obtenu une AMM le 10 août 2022 dans une indication plus large : « *en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH* ». La Commission a

³ HAS. Décision n°2022.0279/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

rendu un avis favorable le 14 décembre 2022⁴ uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques* » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]) A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre du droit commun.

- la spécialité **ZILUCOPLAN (zilucoplan, peptide macrocyclique anti-C5)** fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 09 mars 2023 « *en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des aRACH* »⁵.

La spécialité **ULTOMIRIS (ravulizumab, anticorps monoclonal anti-C5)** a obtenu une extension d'AMM le 21 septembre 2022, dans une indication plus large que celle de l'accès précoce : « *en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH)* ». La Commission a rendu un avis favorable le 08 mars 2023⁶ uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « *en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques* » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]). A ce jour, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre du droit commun dans cette extension d'indication.

Il n'y a pas eu d'actualisation du PNDS « myasthénie auto-immune » depuis 2015⁷.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la Commission.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 11/07/2022 au 31/12/2022.

⁴ Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 11/01/2023]

⁵ HAS. Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/zilucoplan_ap138_decision_et_avisct.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

⁶ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

⁷ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201507/pnds_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 01/06/2023).

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population-cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) évaluée dans le cadre du droit commun correspond aux patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps RACH, recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne et restant symptomatiques. Elle est estimée entre 2 180 et 6 808 patients. En pratique le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint mais ne peut être estimé de façon précise faute de données robustes. A noter que ce chiffre diffère de la population-cible de l'AP (objet du présent avis) dont le périmètre est plus restreint (patients réfractaires c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles).
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 39 patients (22 patients inclus) – la fiche d'initiation : 16 patients – au moins une fiche de suivi : 4 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	La durée médiane (Min ; Max) d'exposition définie était de 49,5 (17,0 ; 793,0) jours.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Au cours du suivi, aucune interruption temporaire et aucun arrêt définitif du traitement n'ont été rapportés.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient les caractéristiques démographiques et anthropométriques des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs et concomitants.

Parmi les 22 patients inclus dans l'accès précoce, l'âge moyen était de 57 ans et 86 % étaient des femmes.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai médian (min ; max) entre le diagnostic de la myasthénie généralisée et la demande d'accès précoce était de 75,6 (3,9 ; 572,5) mois. Au cours des deux années précédant l'inclusion dans l'accès précoce, le nombre moyen de crises myasthéniques était de 1,0 (1,8) crise par patient. Le nombre moyen d'hospitalisations liées à la myasthénie était de 5,3 (6,2) hospitalisations par patient.

Quatorze patients sur les 22 inclus (63,6 %) ont eu une thymectomie en médiane (Min ; Max) 145,4 (0,2 ; 564,5) mois avant leur demande d'accès dans l'AP. Un patient (4,5 %) avait un thymome actif à l'inclusion et 5/22 (22,7 %) patients avaient un antécédent de thymome avant la demande d'accès.

Le score de Garches total moyen⁸ (IC95 %) était de 66,3 (57,4 ; 75,2) et le score MG-ADL⁹ total moyen (IC95 %) était de 7,1 (5,1 ; 9,1). Le score de qualité de vie MG-QOL-15F¹⁰ n'a été complété que par 12 patients et le score moyen à l'inclusion (IC 95 %) était de 29,3.

À la demande d'accès au traitement, 21/22 (95,5 %) patients avaient reçu au moins un traitement immunomodulateur antérieur. Neuf sur 22 patients (41 %) ont précédemment reçu du rituximab avec

⁸ Le score de Garches est un score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents.

⁹ 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).

¹⁰ Le score MG-QOL15 n version française 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 60 (qualité de vie dégradée).

un 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 les 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 parmi lesquels 14/22 (63,6 %) des patients a reçu des immunoglobulines polyvalentes, 11/22 (50,0 %) patients ont reçu des échanges plasmatiques, 10/22 (45,5 %) patients ont reçu une corticothérapie et 5/22 (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.

Au total, 10 prescripteurs ont fait la demande d'accès précoce ans 8 centres en France (tous CHU) dont 8 neurologues et 2 médecins exerçants dans un service de réanimation.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie prescrite et les traitements concomitants reçus.

Parmi les patients exposés au traitement (n=16), la dose de charge de ULTOMIRIS (ravulizumab) était conforme à la posologie préconisée dans l'AMM du médicament. Pour 15/16 patients exposés, 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 le dernier patient exposé, la date d'initiation du traitement renseignée dans la base de données était antérieure à la date d'accord du laboratoire.

Parmi les 4 patients ayant réalisé une visite de suivi, la première dose d'entretien a été reçue en médiane (Min ; Max) 15,0 (15,0 ; 17,0) jours après l'initiation du traitement, comme recommandé dans l'AMM. **Le seul patient ayant réalisé deux visites de suivi** et ayant reçu deux doses d'entretien a reçu la deuxième dose 57,0 jours (soit 8 semaines) après la première comme recommandé dans l'AMM (8 semaines).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survenue d'une crise myasthénique, le score myasthénique de Garches et le score d'activité quotidienne MG-ADL.

➔ Parmi les 4 patients ayant réalisé la visite 1 de suivi :

- aucune crise myasthénique n'a été rapportée au cours de la période concernée
- le score myasthénique de Garches total moyen (IC95 %) a été de 80,3 [62,0 ; 98,5] ; le score s'est amélioré pour 3 patients et est resté stable pour un patient.
- le score MG-ADL total moyen (IC95 %) a été de 3,8 [3,0 ; 4,5] ; le score s'est amélioré pour 2 patients, est resté stable pour un patient et s'est dégradé pour un patient.

Pour le seul patient ayant réalisé deux visites de suivi, le score myasthénique de Garches total moyen et le score MG-ADL total moyen ont été respectivement de 81 et 6 à la visite 2.

- La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire MG-QOL-15F.
Seuls 2/4 patients ont rapporté les scores de qualité de vie à la visite 1 qui étaient de 24,0 et 32,0, respectivement, et 1/1 patient a rapporté le score de qualité de vie à la visite 2 qui était de 34,0.

Profil de tolérance

Sur les 16 patients exposés à ravulizumab, 2 cas de pharmacovigilance reliés au traitement ont été déclarés.

Le premier cas concernait un patient ayant présenté des sensations d'état anormal, une dyspepsie et des nausées après avoir reçu la perfusion de ravulizumab. Ces 3 effets indésirables ont été évalués comme non-graves, la dyspepsie et les nausées étaient attendus (déjà rapportés au RCP), et la sensation d'état anormal était inattendu.

Le deuxième cas concernait une patiente pour laquelle une inefficacité thérapeutique était suspectée après plusieurs administrations de ravulizumab (situation particulière).

Au total, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce conformément à la décision de la HAS du 19 mai 2022¹.

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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) ».

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.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.