

Décision n° 2024.0321/DC/SEM du 20 novembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant retrait de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 novembre 2024.

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°2023.0090 du 9 mars 2023 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan) le 1^{er} décembre 2023 ;
Vu la décision tacite de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan) du 11 avril 2024 ;
Vu les nouvelles données portées à la connaissance de la HAS ;
Vu le courrier de la HAS du 1^{er} août 2024 informant le titulaire de son intention de retirer cette autorisation d'accès précoce ;
Vu les observations en réponse transmises par le titulaire le 25 septembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament ZILBRYSQ (zilucoplan) a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « 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 auto-anticorps anti-RACH » le 9 mars 2023, tacitement renouvelée le 11 avril 2024.

Au regard des nouvelles données portées à sa connaissance, la commission de la transparence a considéré que :

- Il existe désormais des traitements appropriés dans l'indication. Les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) ainsi que les spécialités VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV et VYVGART 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée (efgartigimod alfa) sont, à la date de l'évaluation, recommandées au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessibles en pratique courante en France^{1,2} et disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de l'accès précoce.
- La mise en œuvre du traitement peut désormais être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

¹ Arrêté du 19 avril 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

² Arrêté du 9 octobre 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

- Ce médicament n'est plus présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité et de qualité de vie puisqu'aucune donnée ne permet de préciser l'apport thérapeutique de Zilbrisq (zilucoplan) versus les traitements appropriés identifiés. Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert. Son plan de développement est jugé adapté, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplies.

En application du 1° du VI du même article, l'autorisation d'accès précoce susvisée est donc retirée.

Article 2

La présente décision entre en vigueur le 27 novembre 2024. A cette date, l'autorisation d'accès précoce délivrée par décision n°2023.0090 du 9 mars 2023 et tacitement renouvelée le 11 avril 2024 prend fin.

La continuité des traitements initiés est assurée dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale.

Article 3

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 novembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****zilucoplan****ZILBRYSQ 16,6 mg, 23 mg et
32,4 mg,****solution injectable en seringue préremplie****Retrait de l'autorisation d'accès précoce post-
AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024**

1

- ➔ Myasthénie
- ➔ Adulte

Synthèse

Avis favorable au retrait de l'autorisation d'accès précoce de ZILBRYSQ (zilucoplan) dans l'indication suivante : « ZILBRYSQ (zilucoplan) est indiqué 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 autoanticorps anti-RACH ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données : Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	6
4.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM (L. 5121-12, VI,1 et R. 5121-72-1, I du Code de la santé publique) à l'initiative de la HAS.
DCI (code ATC) Présentations concernées	zilucoplan (L04AJ06) ZILBRYSQ 16,6 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,416 mL (CIP : 34009 302 808 9 8) ZILBRYSQ 23 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,574 mL (CIP : 34009 302 809 1 1) ZILBRYSQ 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,810 mL (CIP : 34009 302 809 3 5)
Laboratoire	UCB PHARMA S.A.
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 9 mars 2023¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « 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 auto-anticorps anti-RACH ». Elle a été modifiée par la suite en autorisation d'accès précoce post-AMM (AMM obtenue le 1^{er} décembre 2023) dans la même indication puis a fait l'objet d'un renouvellement tacite d'autorisation d'accès précoce le 11 avril 2024 dans les mêmes conditions que celles prévues par l'autorisation initiale. Par ailleurs, en date du 27 mars 2024², la CT a rendu un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM (cf. libellé de l'AMM <i>infra</i>) avec : – un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), dans la stratégie thérapeutique de traitement, en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et SOLIRIS [eculizumab] – un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Indication de l'AMM : « ZILBRYSQ est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (RACH). » – Date initiale (procédure centralisée) : 01/12/2023 – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non

1 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 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/zilucoplan_ap138_decision_et_avisct.pdf

2 Avis de la Commission du 27 mars 2024. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [accédé le 11/10/2024]

Résumé du motif d'évaluation	Retrait de l'autorisation d'accès précoce post-AMM (L. 5121-12, VI,1 et R. 5121-72-1, I du Code de la santé publique) à l'initiative de la HAS.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Autorisations d'accès compassionnels (AAC) (depuis le 21/04/2022) dans les indications suivantes selon la période : • entre le 21/04/2022 et le début de l'autorisation d'accès précoce (AAP ; cf. ci-dessous) : « chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-RACH+, de MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) stade III à IV et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles » • depuis le début de l'AAP : « chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée non éligibles à l'accès précoce de Zilucoplan »³. – Autorisation d'accès précoce (AAP) depuis le 09/03/2023 : « 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 auto-anticorps anti-RACH »
Posologie dans l'indication évaluée	Avant de commencer le traitement, les patients doivent être vaccinés contre <i>Neisseria meningitidis</i>. Si le traitement doit commencer moins de 2 semaines après la vaccination, le patient doit recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la première dose de vaccination (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). La dose recommandée correspond à approximativement 0,3 mg/kg, administrée en une injection sous-cutanée (SC) quotidienne. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur du complément.
Mécanisme d'action	ZILBRYSQ (zilucoplan) est un peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date de l'avis : 23 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

³ Site ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zilucoplan#> [accédé le 12/02/2024]

2. Environnement médical

Depuis la précédente évaluation (renouvellement tacite d'autorisation d'accès précoce du 11 avril 2024), l'environnement médical a évolué.

A la date du présent avis :

- **trois spécialités sont désormais prises en charge** dans le périmètre de remboursement défini par la CT **dans le cadre de leurs demandes d'inscription au droit commun** :
 - la spécialité **ULTOMIRIS (ravulizumab, anticorps monoclonal anti-C5)** désormais inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation (Journal Officiel du 23/04/2024).
 - **ainsi que les spécialités VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV et VYVGART 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn))** désormais inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation ainsi que sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (forme sous-cutanée uniquement pour cette dernière) (Journal Officiel du 15/10/2024).

Pour rappel, la Commission avait rendu :

- pour les spécialités VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV (efgartigimod alfa) et ULTOMIRIS (ravulizumab) des avis favorables respectivement le 14 décembre 2022⁴ et le 8 mars 2023⁵ dans un périmètre restreint de l'AMM « 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 » avec 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 ; en parallèle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.
- le 10 avril 2024⁶ un avis favorable à l'inscription de la nouvelle formulation de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, en solution injectable en formulation sous-cutanée dans un périmètre de remboursement restreint identique à celui de la formulation en solution à diluer pour perfusion avec un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres populations de l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, **le Collège de la Haute Autorité de santé a refusé le 25 avril 2024⁷ la modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) relative à l'intégration de la nouvelle formulation sous-cutanée et a refusé le 25 juillet 2024⁸ le**

4 Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) du 14/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfamyasthenie [accédé le 15/10/2024]

5 Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generaliseemag [accédé le 01/07/2024]

6 Avis de la Commission du 10 avril 2024. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516792/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 01/07/2024]

7 Décision n°2024.0116/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516768/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 01/07/2024]

8 Décision n°2024.0223/DC/SEM du 25 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3536075/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 11/10/2024]

renouvellement d'autorisation d'accès précoce dans son indication de myasthénie réfractaire chez les patients présentant des anticorps aRach⁹.

- la spécialité **RYSTIGGO (rozanolixizumab - anticorps monoclonal de type immunoglobuline G 4P (IgG4P) ciblant le récepteur FcRn)** a obtenu une AMM depuis le 5 janvier 2024 « en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifiques du muscle (MuSK) » ; cette spécialité a été évaluée à la fois dans le cadre de sa demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM et de remboursement de droit commun :

- concernant la demande d'autorisation d'accès précoce (décision du 25 avril 2024¹⁰) : **l'accès précoce a été refusé par le Collège de la Haute Autorité de santé dans l'indication de myasthénie réfractaire**¹¹
- concernant la demande de remboursement de droit commun (avis CT du 24 avril 2024¹²) : **la Commission a rendu un avis favorable dans un périmètre restreint de l'AMM** « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-R-ACh ou des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques » avec un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab), VYVGART (efgartigimod alfa) et ZILBRYSQ (zilucoplan) (à l'exclusion du rituximab et SOLIRIS (eculizumab)) ; en parallèle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM

3. Synthèse des nouvelles données : Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 18 octobre 2023 au 16 juillet 2024 ainsi que les données cumulées depuis le début de l'AP (du 9 mars 2023 au 16 juillet 2024).

Rappel de la population cible évaluée par la Commission

La population cible de ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 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).

9 Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) est : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des aRach restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »

10 Décision n°2024.0115/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab). Site HAS : https://www.hassante.fr/jcms/p_3515653/fr/rystiggo-rozanolixizumab-myasthenie [accédé le 09/07/2024]

11 Le libellé de l'indication de demande d'autorisation d'accès précoce de RYSTIGGO (rozanolixizumab) était le suivant : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ »

12 Avis de la Commission du 24 avril 2024. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517163/fr/rystiggo-rozanolixizumab-myasthenie [accédé le 09/07/2024]

Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 27 patients sur la période du 18 octobre 2023 au 16 juillet 2024 et 36 patients sur la période cumulée depuis le début de l'AP du 9 mars 2023 au 16 juillet 2024. – la fiche d'initiation : 21 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 14 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Pour les patients exposés au zilucoplan qui ont eu des visites de suivi (n= 14), la durée médiane du suivi était de 76,5 jours (min-max : 30 -189 jours). Pour la période cumulée, l'intervalle médian était de 94,5 jours (min-max : 30 - 348 jours).
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	Une interruption définitive du traitement a été enregistrée pour 5/27 patients (18 %) au cours de la période couverte par le rapport : trois d'entre eux ont interrompu le traitement en raison d'une réponse thérapeutique insatisfaisante, un en raison d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et un n'a pas précisé la raison.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période cumulée depuis le début de l'AP du 9 mars 2023 au 16 juillet 2024 (n=36), les caractéristiques des 36 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge médian était de 61,4 ans (min=20,8 ; max=83,1) et la majorité des patients étaient des hommes (n=20/36 ; 55,6%).

Quant à l'histoire de la maladie, au moment de la demande d'accès au traitement, tous les patients à l'exception d'un avaient une myasthénie auto-immune généralisée (MGFA classe III à IV) avec des anticorps anti- RACH. Tous les patients répondaient aux critères d'éligibilité et respectaient les critères de non-éligibilité définis dans le PUT-RD, à l'exception de deux patients qui avaient été traités par rituximab dans les 6 mois précédant le traitement.

Le délai médian entre le diagnostic initial et la demande d'accès précoce était de 5,1 ans (min= 13 jours ; max= 34,2 ans). Vingt des 35 patients (57,1 %) pour lesquels des informations étaient disponibles ont connu au moins une crise myasthénique au cours des deux dernières années, avec une moyenne de $2,6 \pm 1,5$ crises par patient ; le délai médian entre la dernière crise myasthénique et la demande d'accès précoce était de 28 jours.

Au cours des deux dernières années, le nombre médian d'hospitalisations liées à la myasthénie étaient de 2. Quatorze patients (38,9 %) avaient subi une thymectomie, sept patients (19,4 %) avaient des antécédents de thymome et deux patients (5,6 %) avaient un thymome actif.

Les prescripteurs (n=20) étaient des neurologues pour 95 % d'entre eux. Les prescripteurs exerçaient dans 20 hôpitaux de France métropolitaine (sans précision du type de centre).

Les patients avaient reçu les traitements antérieurs suivants : corticoïdes : n=26 (72,2%), pyridostigmine : n=26 (72,2%), azathioprine : n=20 (55,6%), échange de plasma : n=19 (52,8 %), immunoglobulines : n=24 (66,7%), rituximab : n=11 (30,6%), mycophénolate mofétil : n=10 (27,8%), chlorure d'ambénonium : n=7 (19,4%), efgartigimod : n=5 (13,9%), ravulizumab : n=3 (8,3%), ciclosporine : n=2 (5,6%), rozanolixizumab : n=2 (5,6%), eculizumab : n=1 (2,8%), tacrolimus : n=1 (2,8%).

Les patients recevaient les traitements concomitants suivants : pyridostigmine : n=28 (77,8%), corticoïdes : n=21 (58,3%), immunoglobulines : n=8 (22,0%), échange de plasma : n=7 (19,4 %), azathioprine : n=10 (27,8%), chlorure d'ambénonium : n=4 (11,0%), efgartigimod : n=2 (5,6%) et ciclosporine : n=2 (5,6%).

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie du ZILBRYSQ (zilucoplan) était de 0,3 mg/kg, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le score de Garches et le score MG-ADL et la qualité de vie a été évaluée via le questionnaire spécifique MG-QoL15r. Les données de suivi ayant été rapportées pour un faible effectif de patients (n=14 patients), celles-ci ne seront pas détaillées.

Profil de tolérance

Au cours de la période du 18 octobre 2023 au 16 juillet 2024, les classes d'événements indésirables (EI) les plus rapportées étaient :

- « Infections et infestations » avec 9 EI dont 2 graves (Pneumonie, Zona) et 7 non-graves (Covid-19, grippe, infection nosocomiale, infection buccale, maladie sexuellement transmissible, abcès dentaire, infection des voies urinaires), tous inattendus.
- « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » avec 8 EI dont 3 graves (inefficacité médicamenteuse (2), détérioration générale de l'état de santé) et 5 non-graves (réaction indésirable à un médicament, inefficacité médicamenteuse (2), douleur au site d'injection, douleur), tous inattendus sauf inefficacité médicamenteuse et douleur au site d'injection.

Au cours de la période du 18 octobre 2023 au 16 juillet 2024, deux patients ont rapporté un arrêt de traitement :

- le premier ayant rapporté les EI suivants : douleur biliaire (grave inattendu), myasthénie grave (grave inattendu), jeûne (grave inattendu), poids diminué (grave inattendu), pancréatite aiguë (grave inattendu), cholécystectomie (non-grave inattendu)
- le second ayant rapporté les EI suivants : céphalées, nausée, réaction indésirable à un médicament (tous non-graves and inattendus)

Au cours de la période cumulée depuis le début de l'AP du 9 mars 2023 au 16 juillet 2024, 10 cas de pharmacovigilance ont été rapportés correspondant à 41 effets indésirables. Parmi 10 cas, huit étaient graves et un avec une issue fatale (décès ayant eu lieu après la période du rapport, sans précision du caractère lié ou non au traitement).

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission a pris acte des observations de UCB PHARMA S.A., le 23 octobre 2024, qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions ci-dessous.

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

Les données soumises et les données acquises de la science sont de nature à modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 9 mars 2023 puis renouvellement tacite d'autorisation d'accès précoce du 11 avril 2024) concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce suivants :

- **Il existe désormais des traitements appropriés dans l'indication 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 autoanticorps anti-RACH : les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) ainsi que les spécialités VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV et VYVGART 1000 mg, solution**

injectable en formulation sous-cutanée (efgartigimod alfa) qui, à la date de l'évaluation, sont recommandées au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessibles en pratique courante en France^{13, 14} et disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de l'accès précoce.

- Et la mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

La Commission donne un avis favorable au retrait de l'autorisation d'accès précoce de ZILBRYSQ (zilucoplan) dans l'indication suivante : « ZILBRYSQ (zilucoplan) est indiqué 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 autoanticorps anti-RACH ».

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

13 Arrêté du 19 avril 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

14 Arrêté du 9 octobre 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics