

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

ravulizumab

**ULTOMIRIS 300 mg/3 mL,
ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL,**

solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 8 mars 2023

- **Adulte**
- **Myasthénie**
- **Secteur : Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose **en première intention**, en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée sur la mise en place d'un **traitement symptomatique par inhibiteurs de la cholinestérase administrés par voie orale**.

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) disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie et/ou soit sur des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci).**

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, **une immunothérapie de seconde ligne hors AMM** sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015 : le rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide.

La Commission a récemment rendu un avis favorable au remboursement (14 décembre 2022) de **la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn)** 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques* » ;

Deux spécialités **ZILUCOPLAN (zilucoplan - peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5)** et **ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** disposent d'accès dérogatoires dans des indications de stade réfractaire de la myasthénie auto-immune généralisée chez des patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

A noter que **la spécialité SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** 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).

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.

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).

Place du médicament

Dans le périmètre du remboursement

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste,
- dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (81 % des anticholinestérasiques, 70 % des corticoïdes, 68 % des immunosuppresseurs) et où environ la moitié des patients (47 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs,

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques malgré un traitement bien conduit.

Les données actuelles ne permettent pas de positionner ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]), en l'absence de donnée comparative.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans une telle situation.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	Myasthénie acquise généralisée (MAG) : ULTOMIRIS est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la MAG chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH).
SMR	<p>IMPORTANT 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.</p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modeste en deçà du seuil de pertinence clinique de 2 points : différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009) • sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : <ul style="list-style-type: none"> - variation moyenne des moindres-carrés du score QMG total entre l'inclusion et la semaine 26 avec une différence de -2,0 (0,59) points ; (IC95% = [-3,2 ; -0,8], p = 0,0009) - pourcentage de répondeurs cliniques (réduction ≥ 5 points du score QMG total) entre l'inclusion et la semaine 26 : 30,0 % <i>versus</i> 11,3 % ; OR = 3,35 ; (IC95% = [1,44 ; 7,78], p = 0,0052). <p>Mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo sur la qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie, - des incertitudes sur l'efficacité à long terme, - de l'absence de comparaison <i>versus</i> rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison <i>versus</i> efgartigimod alfa en raison d'un développement concomitant <p>la Commission considère que ULTOMIRIS (ravulizumab), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique 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 les traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]).</p>
ISP	ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le périmètre du remboursement</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste, - dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (81 % des

anticholinestésiques, 70 % des corticoïdes, 68 % des immunosuppresseurs) et où environ la moitié des patients (47 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs,

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques malgré un traitement bien conduit.

Les données actuelles ne permettent pas de positionner ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]), en l'absence de donnée comparative.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans une telle situation.

Il est rappelé que, conformément au RCP : « 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 sérogroupe A, C, Y, W135 et B lorsque disponibles, sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupe méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination 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. »

Population cible	La population cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans son extension d'indication est estimée entre 2 180 et 6 808 patients.
Recommandations	<p>Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de ULTOMIRIS (ravulizumab) restreinte en tant que traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, la Commission recommande que l'indication de ULTOMIRIS (ravulizumab) soit validée par concertation d'une équipe d'experts appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser.</p> <p>La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport au rituximab, traitement immunosuppresseur de 2^{ème} intention cité par le PNDS 2015 et couramment utilisé hors AMM dans la pratique. Elle souligne qu'aucune donnée ne permet de privilégier l'usage d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à celui-ci.</p> <p>La Commission recommande également une actualisation du PNDS « Myasthénie auto-immune » de 2015 et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune.</p>

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	14
5.1 Médicaments	14
5.2 Comparateurs non médicamenteux	17
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	18
7. Analyse des données disponibles	18
7.1 Efficacité	18
7.2 Qualité de vie	23
7.3 Tolérance	23
7.4 Données d'utilisation	25
7.5 Résumé & discussion	25
7.6 Programme d'études	27
8. Place dans la stratégie thérapeutique	28
9. Conclusions de la Commission	31
9.1 Service Médical Rendu	31
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	32
9.3 Population cible	33
10. Autres Recommandations de la Commission	34
11. Informations administratives et réglementaires	35

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 – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication des spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « *en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée MAg chez les patients adultes présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRAch).* »

Les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) ont obtenu cette extension d'AMM le 21 septembre 2022. Elles disposent actuellement d'une autorisation d'accès précoce délivrée le 19 mai 2022¹ dans un périmètre plus restreint que celui de l'extension d'AMM obtenue à savoir : « *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)* ».

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** (avis CT du 16 septembre 2020² – **service médical rendu (SMR) important, amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure (ASMR IV) par rapport à SOLIRIS (eculizumab)**) :
 - 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 ;

A noter que les spécialités ULTOMIRIS (ravulizumab) ont été également inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation (Journal officiel du 8 mars 2022) dans cette indication de traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez l'adulte.

- **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 (avis CT du 16 juin 2021³ – **SMR modéré, absence d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique qui comporte SOLIRIS (eculizumab)**) ; à noter qu'une demande de réévaluation dans cette indication est en cours d'évaluation par la Commission

Les spécialités ULTOMIRIS ont également obtenu une extension d'indication pédiatrique de **traitement de l'HPN chez les patients pesant 10 kg ou plus** le 1^{er} septembre 2021 ; la Commission a rendu un avis favorable au remboursement de cette extension d'indication le 29 juin 2022⁴ (**SMR important, ASMR IV par rapport à SOLIRIS (eculizumab)**) mais celle-ci n'est cependant pas encore prise en charge à la date du présent avis.

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 du 16 septembre 2020. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202251/fr/ultomiris-ravulizumab [accédé le 09/01/2023]

³ Avis de la Commission du 16 juin 2021. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274202/fr/ultomiris-ravulizumab-shua [accédé le 09/01/2023]

⁴ Avis de la Commission du 29 juin 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3358127/fr/ultomiris-ravulizumab-hemoglobi-nurie-paroxystique-nocturne-chez-les-patients-pediatriques [accédé le 09/01/2023]

Il convient enfin de souligner 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'inscription au remboursement ; 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. Indication

« **Myasthénie acquise généralisée (MAG) : Ultomiris est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la MAG chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACh).** »

3. Posologie

La posologie recommandée dans cette extension d'indication de myasthénie acquise généralisée (objet du présent avis) est identique à celle recommandée dans les autres indications actuellement prises en charge (HPN et SHUa).

« Le ravulizumab doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques, rénaux ou neuromusculaires.

Posologie

Patients adultes atteints d'HPN, de SHUa ou de MAG

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose de charge suivie de doses d'entretien, administrées par perfusion intraveineuse. Les doses à administrer sont basées sur le poids du patient, comme indiqué dans le tableau 1. Chez les patients adultes (≥ 18 ans), les doses d'entretien doivent être administrées une fois toutes les 8 semaines, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge.

Le schéma d'administration peut occasionnellement varier de ± 7 jours par rapport au jour de perfusion prévu (hormis pour la première dose d'entretien de ravulizumab), mais la dose suivante doit être administrée conformément au schéma initial.

En cas de relais de l'eculizumab par le ravulizumab, la dose de charge de ravulizumab doit être administrée deux semaines après la dernière perfusion d'eculizumab ; les doses d'entretien sont ensuite administrées toutes les 8 semaines, en commençant deux semaines après l'administration de la dose de charge, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique du ravulizumab en fonction du poids chez les patients adultes pesant 40 kg ou plus

Poids (kg)	Dose de charge (mg)	Dose d'entretien (mg)*	Intervalle posologique
≥ 40 à < 60	2 400	3 000	Toutes les 8 semaines
≥ 60 à < 100	2 700	3 300	Toutes les 8 semaines
≥ 100	3 000	3 600	Toutes les 8 semaines

*La première dose d'entretien est administrée deux semaines après la dose de charge.

Administration de doses supplémentaires après un traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP) ou immunoglobulines intraveineuses (IgIV) diminue les concentrations sériques du ravulizumab. Une dose supplémentaire de ravulizumab est nécessaire en cas de traitement par EP, PP ou IgIV (tableau 2).

Tableau 2 : Dose supplémentaire de ravulizumab après un traitement par EP, PP ou IgIV

Poids (kg)	Dose de ravulizumab la plus récente (mg)	Dose supplémentaire (mg) après chaque séance d'EP ou de PP	Dose supplémentaire (mg) après la fin d'un cycle de traitement par IgIV
≥ 40 à < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 à < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Moment d'administration de la dose supplémentaire de ravulizumab		Dans les 4 heures suivant chaque séance d'EP ou de PP	Dans les 4 heures suivant la fin d'un cycle de traitement par IgIV

Abréviations : IgIV = immunoglobulines intraveineuses, kg = kilogrammes, EP = échange plasmatique, PP = plasmaphérèse.

[...]

Chez les patients atteints de MAg, le traitement par le ravulizumab n'a été étudié que dans le cadre d'une administration chronique (voir rubrique 4.4) du RCP.

Le ravulizumab n'a pas été étudié chez les patients atteints de MAg de classe V de la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America). »

4. Besoin médical

Epidémiologie

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^{5,6} et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000⁶.

Symptomatologie clinique et diagnostic

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

⁵ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

⁶ 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

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**⁵.

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie tels qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas⁵) ou un thymome (15 à 20 % des cas⁵).

Le diagnostic de myasthénie repose sur divers examens cliniques et paracliniques permettant d'écartier 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 âge⁵.

Evolution et stades de la maladie

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 ans⁵. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)⁵ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients⁵. 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))

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. Déficit 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. Déficit 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. Déficit 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 patients⁷ atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards. 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

⁷ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis 2014; 15: 167–78

ses recommandations de prise en charge de la myasthénie (recommandations de 2016⁸ actualisées en 2021⁹) 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 traitement¹⁰.

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 maladie⁵.

En première intention, 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

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) disposant d'une AMM** dans le traitement de la myasthénie
- **soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM** (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci)
- soit l'association des deux.

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. **Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM** sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015⁵ :

- 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)

A la date de cet avis, différentes spécialités disposent d'accès dérogatoires 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 depuis le 21 juillet

⁸ 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

⁹ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

¹⁰ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134

2022¹¹ dans une indication « *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* » ; elle a par ailleurs récemment 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 rendu un avis pour cette spécialité le 14 décembre 2022¹² et a considéré que le SMR de VYVGART (efgartigimod alfa) était important 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques* » ; cette spécialité n'est pas prise en charge dans le cadre du droit commun à ce jour.

- **la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une autorisation d'accès précoce délivrée depuis le 19 mai 2022¹ « *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 aRach* ».
- **la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan - peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5)** est disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles depuis le 21 avril 2022¹³ dans l'indication suivante : « *le zilucoplan est indiqué chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti RACH+, de MGFA stade III à IV et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* » ; une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de cette spécialité est en cours d'évaluation par la Commission.

A noter que **la spécialité SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** 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 2018¹⁴).

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 actualisé⁸ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX¹⁵, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18

¹¹ Décision du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 11 janvier 2023]

¹² 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]

¹³ <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zilucoplan> [accédé le 11/01/2023]

¹⁴ 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

¹⁵ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 511-22.

à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps aRach + dans un objectif de minimisation de l'usage de l'immunothérapie.

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^{7,16}

Le besoin médical chez les patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée et présentant des anticorps RACH en association au traitement standard, est partiellement couvert. Il persiste en effet un besoin à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure, un meilleur profil de tolérance et améliorant la qualité de vie des patients.

¹⁶ 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).

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'extension d'indication AMM concernée par cette évaluation, soit en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine.

5.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments indiqués **en association au traitement standard** chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine.

Le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium) étant le traitement symptomatique de base de la myasthénie et étant le premier traitement à initier en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, il ne se situe pas au même niveau de la stratégie thérapeutique ; ils ne sont de ce fait pas considérés comme des CCP.

Le traitement de fond repose sur une immunothérapie au long cours avec :

- en traitement de 1^{ère} ligne : soit les corticoïdes (prednisone ou prednisolone) ayant une AMM dans le traitement de la myasthénie, soit les immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci), soit l'association des deux.
- en traitement de 2nde ligne lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère : des molécules hors AMM : le rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide.

L'ensemble de ces traitements sont considérés comme des CCP.

Deux autres spécialités disposent d'une AMM dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine :

- la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn) disposant de la même indication AMM que ULTOMIRIS (ravulizumab) en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH. La Commission a rendu un avis pour cette spécialité le 14 décembre 2022¹⁷ et a considéré que le SMR de

¹⁷ 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]

VYVGART (efgartigimod alfa) était important 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques* » ; cette spécialité est par conséquent considérée comme un CCP

- la spécialité SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5) disposant 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 ; il est retenu comme un CCP sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée

NOM Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CORTANCYL (prednisone) et gé- nériques Cheplapharm Arz- neimittel GmbH	Non	« Affections ou maladies : [...] Neurologiques : myasthénie [...] »	22/11/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
SOLUPRED, com- primé orodisper- sible (prednisolone) et génériques Sanofi-Aventis			01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
VYVGART (efgartigimod alfa) Argenx BV	Non	« VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH). »	14/12/2022 (Inscription)	Important en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de 1 ^{ère} ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication de l'AMM.	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo en termes de : • pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie MG-ADL lors de la première séquence de traitement (critère de jugement principal) : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [2,21 ; 11,53], p<0,0001) • pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie QMG lors du premier cycle de traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 63,1% (41/65) versus 14,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC95% [4,18 ; 31,20], p<0,0001), • proportion moyenne de temps (écart-type) pendant lequel les patients RACH+ ont une amélioration cliniquement pertinente du score de qualité de vie MG-ADL total, définie par une diminution ≥ 2 points du score MGADL total (jusqu'au 126 ^{ème} jour de traitement)	En cours

					<p>(critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 48,7% (6,2) versus 26,6% (6,3), soit une différence moyenne de 22,1% (IC95% [10,95 ; 33,18], p=0,0001).</p> <p>Mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme sur la réduction du score de qualité de vie MG-ADL, faute de données robustes, - du profil de tolérance à court terme (suivi médian de 21 semaines) marqué par des événements indésirables de type infections, - du caractère limité des données de tolérance à long terme (seulement 28% des patients ont eu un suivi supérieur à 24 mois dans l'étude d'extension), - l'absence de comparaison versus rituximab ou éculizumab alors que celle-ci était possible ; ainsi que l'absence de comparaison versus ravulizumab en raison d'un développement concomitant, <p>la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement 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 les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]).</p>	
SOLIRIS (eculizumab) Alexion Pharma France	Non	« Traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (aRach). »	27/06/2018 (Inscription non sollicitée)	Sans objet	Sans objet	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan - peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5) est actuellement disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles dans l'indication suivante : « *le zilucoplan est indiqué chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti RACH+, de MGFA stade III à IV et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* » ; elle est considérée comme un CCP sous réserve de l'évaluation de son autorisation d'accès précoce pré-AMM en cours d'évaluation par la Commission.

Les immunoglobulines humaines intraveineuses [IgIV] (TEGELINE, GAMUNEX, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN) sont utilisées en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie et peuvent être utilisées hors AMM à long terme chez certains patients réfractaires à tout autre traitement MG⁵ ; elles sont retenues comme des CCP.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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 2021⁹ 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

Les comparateurs cliniquement pertinents de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans l'extension d'indication évaluée sont :

- dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques :
 - les médicaments avec AMM recommandés en 2^{ème} ligne et plus cités dans le tableau : VYVGART (efgartigimod alfa) et SOLIRIS (eculizumab),
 - les traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne et plus utilisés hors AMM et recommandés par le PNDS 2015 : MABTHERA et biosimilaires (rituximab), NEORAL (ciclosporine), PROGRAF (tacrolimus) et ENDOXAN (cyclophosphamide),
 - les immunoglobulines humaines intraveineuses,
 - la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan), sous réserve de l'évaluation de son autorisation d'accès précoce,
 - les alternatives hors médicamenteuses : échanges plasmatiques et thymectomie,
- dans le périmètre non retenu au remboursement : les traitements de fond immunosuppresseurs de 1^{ère} ligne : corticoïdes (avec AMM), azathioprine, mycophénolate mofétil (tous deux hors AMM).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 28 avril 2022 dans l'indication suivante : « *ULTOMIRIS is a complement inhibitor indicated for the treatment of adult patients with generalized myasthenia gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody-positive* ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Italie	En cours	
Royaume-Uni	En cours	
Espagne	En cours	

7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication 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-306¹⁸) multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupes 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.

7.1 Efficacité

7.1.1 Méthodologie de l'étude ALXN1210-MG-306¹⁸

L'étude ALXN1210-MG-306 a débuté le 26 mars 2019 (1er patient inclus) et est toujours en cours à la date de cet avis¹⁹. Elle a été conduite dans 85 centres dans 13 pays²⁰ 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

¹⁸ Vu T, Meisel A, Mantegazza R et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evid 2022; 1 (5)

¹⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03920293> [accédé le 22/11/2022]

²⁰ 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.

→ une période d'extension en ouvert **jusqu'à 4 ans** sous ravulizumab IV

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-ADL²¹ total ≥ 6 . Le diagnostic devait être confirmé par une sérologie anti-Rach positive. Les patients sous immunosuppresseurs²² 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 4 ans²³ 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 total²¹ 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 total²⁴ (Quantitative Myasthenia Gravis)
2. Amélioration d'au moins 5 points du score QMG total²⁴
3. Variation du score de qualité de vie MG-QOL15r²⁵ (Revised 15 Component Myasthenia Gravis Quality of Life)
4. Variation du score Neuro-QOL Fatigue²⁶

²¹ 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).

²² Incluant les corticoïdes, azathioprine, mycophenolate mofetil, méthotrexate, tacrolimus, ciclosporine ou cyclophosphamide.

²³ La durée initiale d'extension en ouvert prévue au protocole de l'étude était de 2 ans et a été prolongée à 4 ans suite à amendement.

²⁴ 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)

²⁵ 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).

²⁶ 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.

5. Amélioration d'au moins 3 points du score MG-ADL²¹

7.1.2 Résultats

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 du traitement à 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 52ème semaine. Les principales raisons d'arrêt du traitement à 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 comparables 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 comparable 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 mofétil (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 mofétil (20 %)) et 13 % ont reçu l'association de trois immunosuppresseurs antérieurs.

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 mofétil (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 mofétil (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

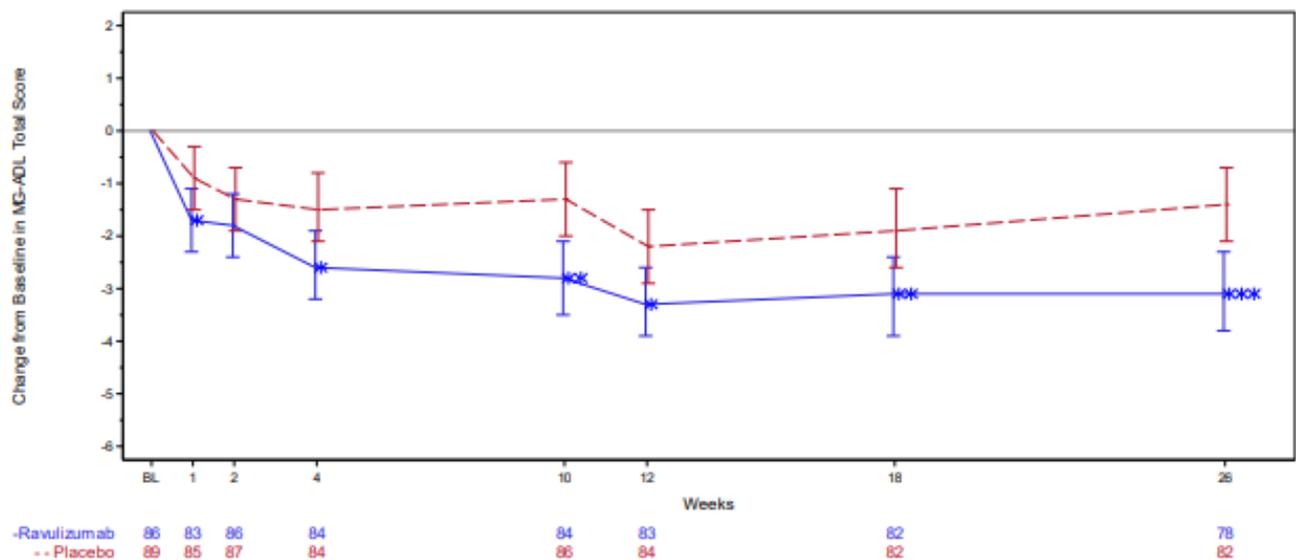
La supériorité du traitement par ravulizumab par rapport au placebo a été démontrée sur la variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 : **différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009)** (cf. Tableau 2. Variation entre l'inclusion 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
IC95%	[-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) point 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 \geq 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 point (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.

Données d'efficacité issue de la période de suivi en ouvert sous ravulizumab (analyse à 60 semaines sur 2 ans de suivi prévu)

A la date d'analyse du 9 novembre 2021 (analyse à 60 semaines), un total de 161/175 patients randomisés dans l'étude (n=83/89 (93 %) dans le groupe placebo et 78/86 patients (91 %) dans le groupe ravulizumab) ont été inclus dans la période de suivi en ouvert dont 150/175 (86 %) étant encore inclus à la visite à la 60ème semaine. Les causes d'arrêt de la période de suivi en ouvert ont été le retrait par le patient (n= 5 patients), la décision du médecin (n = 4 patients) et le décès (n=2 patients).

Les traitements concomitants de la MG les plus fréquemment reçus au cours de la période en ouvert ont été similaires à ceux reçus au cours de la période en double-aveugle : bromure de pyridostigmine (65,1 %), corticoïdes (72,2%) dont prednisone (47,3%) et mycophénolate mofétil (27,8%). Le pourcentage de patients ayant reçu des IgIV a été de 8,9 % et le pourcentage de patients ayant reçu des échanges plasmatiques a été de 3,6 %. La moitié des patients (50,3 %) ont eu un changement de traitement concomitant de la MG avec comme changement le plus fréquent une diminution des corticostéroïdes à usage systémique, en raison de l'amélioration des symptômes (20,7 %). De plus, 6,5 % des patients ont cessé de prendre des corticostéroïdes à usage systémique.

Les résultats à la date d'analyse à 60 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 à 60 semaines - Population FAS).

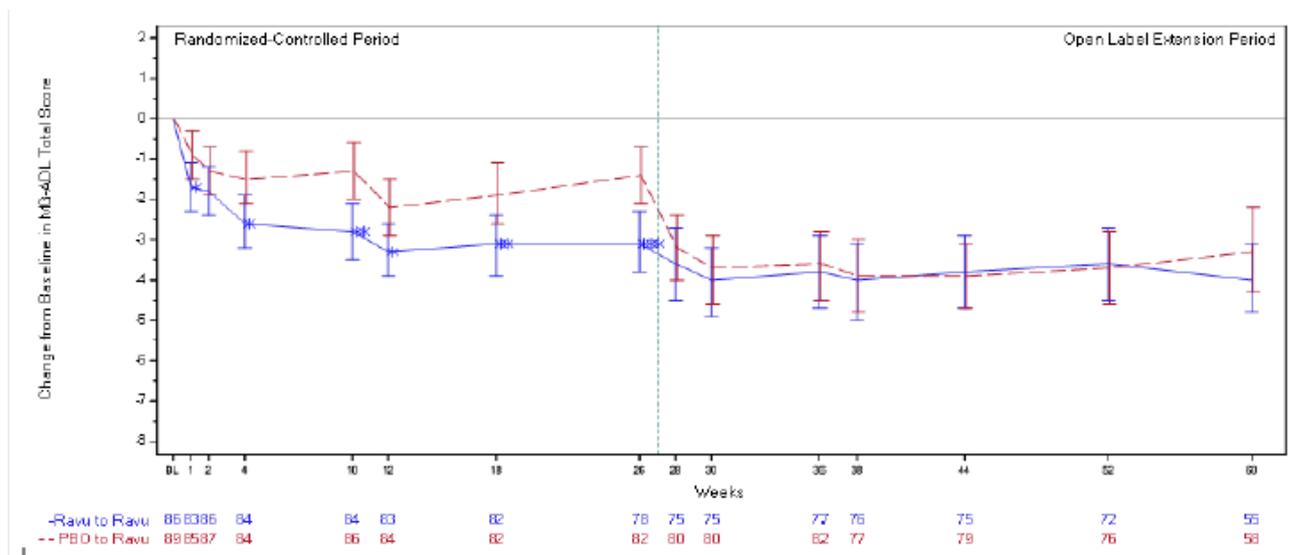


Figure 2. Variation du score MG-ADL total au cours de la période d'extension en ouvert de l'étude ALXN1210-MG-306 (analyse à 60 semaines) - Population FAS

7.2 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 en rubrique « 7.1. Efficacité ») et de l'échelle générique EQ-5D-L (critère de jugement exploratoire).

Compte tenu du résultat non significatif sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de score MGQOL15r, 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.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique ALXN1210-MG-306

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 (SHU)).

Période randomisée en double-aveugle de 26 semaines

Pour rappel, au total, 175 patients ont été randomisés et traités (89 patients dans le groupe placebo et 86 patients dans le groupe ravulizumab). 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 %) et les nausées (10,5 % versus 10,1 %). Au cours de cette même période, 23,3 % des patients du groupe ravulizumab et 15,7 % des patients du groupe placebo ont eu 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).

Période de suivi en ouvert à 60 semaines

Le profil de tolérance rapporté au cours de la phase d'extension en ouvert à 60 semaines (durée médiane de traitement sous ravulizumab de 246 jours (min-max : 14 ; 442 jours)) a été similaire à celui observé au cours de la période en double-aveugle. Pour rappel, à la date d'analyse du 9 novembre 2021 (analyse à 60 semaines), un total de 161/175 patients randomisés dans l'étude (n=83/89 (93 %) dans le groupe placebo et 78/86 patients (91 %) dans le groupe ravulizumab) ont été inclus dans la période de suivi en ouvert dont 150/175 (86 %) étant encore inclus à la visite à la 60ème semaine. A cette date d'analyse, 169 patients ont été traités par ravulizumab : 83 patients traités par placebo au cours de la période en double-aveugle puis par ravulizumab au cours de la période d'extension en ouvert et 86 patients traités par ravulizumab au cours de la période en double-aveugle et de la période d'extension.

Dans la population traitée par ravulizumab, 89 % des patients ont eu au moins un EI avec comme EI les plus fréquents ($\geq 10\%$) : des céphalées (17 %) et une diarrhée (14 %). Des réactions à la perfusion ont été rapportées par 35 % des patients avec comme réactions les plus fréquentes des céphalées (11 %) et des nausées (7 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG a été de 24 % avec comme EIG rapportés chez au moins deux patients : myasthénie généralisée (n= 4 patients), COVID-19 (n=3 patients), pneumonie à COVID-19, érysipèle, pneumonie, accident ischémique transitoire, pyrexie, dyspnée et dysphagie (tous respectivement pour n=2 patients).

Deux décès supplémentaires ont été rapportés durant la période en ouvert à 60 semaines, tous deux liés au COVID-19 et trois décès supplémentaires ont été signalés après la date d'analyse complémentaire à 60 semaines : un décès suite à la COVID-19, un décès suite à une intoxication liée à plusieurs médicaments [fentanyl, gabapentine et alprazolam] et un décès dont la cause n'a pas été identifiée. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au ravulizumab par l'investigateur.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ULTOMIRIS (ravulizumab) (v.4 du 30 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infection à méningocoque
Risques importants potentiels	– Hémolyse grave après l'arrêt du traitement chez les patients atteints d'HPN – Complications sévères de la MAT chez les patients atteints de SHUa après l'arrêt du ravulizumab – Immunogénicité – Infections graves – Tumeurs et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN
Informations manquantes	– Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a transmis les données issues du 6ème PSUR d'ULTOMIRIS couvrant la période du 1er juillet 2021 au 31 décembre 2021. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté durant cette période.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (très fréquents) sont : diarrhée, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites et céphalées. Les effets indésirables les plus graves rapportés chez les patients participant aux études cliniques sont une infection à méningocoque et une septicémie à méningocoque (voir rubrique 4.4 du RCP).

Description de certains effets indésirables

Infection/septicémie à méningocoque

La vaccination réduit, mais n'élimine pas, le risque d'infections à méningocoque. [...]. **Dans l'étude menée dans la MAg, aucun des 86 patients traités par le ravulizumab n'a développé d'infection à méningocoque pendant la période randomisée contrôlée.** [...]

Immunogénicité

Tout traitement par une protéine thérapeutique peut induire une réponse immunitaire. Dans les études réalisées chez des patients adultes atteints d'HPN (n = 261), dans l'étude chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (N = 13), dans les études chez des patients atteints de SHUa (n = 89) et dans l'étude chez des patients atteints de MAg (n = 86), seuls 2 patients (0,45 %) ont développé des anticorps anti-médicament au cours du traitement par le ravulizumab (un patient adulte atteint d'HPN et un patient adulte atteint de SHUa). Ces anticorps anti-médicament étaient de nature transitoire, de faible titre et n'étaient pas corrélés à la réponse clinique ou aux événements indésirables. »

7.4 Données d'utilisation

Suite à la décision d'autorisation d'accès précoce pré-AMM du 19 mai 2022¹, ULTOMIRIS (ravulizumab) a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce depuis le 20 juin 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)* ». Un total de 13 patients a été inclus entre le 20 juin et le 18 octobre 2022 dans le cadre de cet accès précoce.

Selon les informations transmises par le laboratoire, les données recueillies dans le cadre du PUT-RD ne sont pas disponibles à la date du présent avis. Le premier rapport intégrant les données à la date d'analyse du 31 décembre 2022 sera transmis en mars 2023.

7.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'extension d'indication des spécialités ULTOMIRIS, 300 mg/3 mL et ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion (ravulizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « *en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée MAg chez les patients adultes présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRach)* ». Cette demande repose sur les données issues d'une étude de phase III multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupes 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.

Au total, la supériorité du ravulizumab a été démontrée par rapport au placebo :

- sur le critère de jugement principal de variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 : **différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009)**
- sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :
 - 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) point 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)**
 - 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).**

La portée des résultats a cependant été limitée par :

- la quantité d'effet modeste observée sur le critère de jugement principal de variation du score total MG-ADL (différence de -1,6 point sur une échelle de 24 points), critère subjectif évalué par le patient, dans un contexte où une différence de 2 points est considérée comme cliniquement pertinente et où une hypothèse d'une différence de -1,9 point entre les deux groupes ravulizumab et placebo avait été planifiée au protocole ; à noter qu'aucune donnée robuste n'était disponible sur le score moteur de Garches²⁷ ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015⁵, 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 anticholinestérasiques (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 ont été limitées à court terme (données comparatives versus placebo à 26 semaines pour l'ensemble des patients inclus et données non comparatives sous ravulizumab à 60 semaines pour seulement 86 % des patients inclus), ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique.

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

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de ULTOMIRIS (ravulizumab) sur la morbidité. L'impact sur la morbi-mortalité à long terme n'est à ce jour pas démontré compte-tenu des données limitées à long terme.

²⁷ Le score de Garches est un score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

L'impact supplémentaire de ULTOMIRIS (ravulizumab) sur l'organisation des soins n'a pas été évalué.

En conséquence, ULTOMIRIS (ravulizumab) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myasthénie Acquise Généralisée		
ALXN1720-MG-301	Etude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de ALXN1720 chez les patients atteints de myasthénie généralisée. Forme galénique : SC	Q2 2026

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Hémoglobinurie paroxystique nocturne		
ALXN1210-PNH-304	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, pharmacodynamique, tolérance et efficacité du ravulizumab chez les enfants et adolescents atteints d'HPN.	Extension en cours. Recrutement ouvert.
Ravulizumab Forme Sous Cutanée ALXN1210-PNH-303	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, de non-infériorité pharmacocinétique du ravulizumab administré en Sous Cutanée vs en IV chez des adultes atteints d'Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne traités actuellement par eculizumab.	En cours
Syndrome hémolytique et urémique atypique		
ALXN1210-aHUS-311	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients adultes ou adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du SHUa.	Extension en cours. Inclusions terminées.
ALXN1210-aHUS-312	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant la tolérance et l'efficacité du ravulizumab chez des patients enfants ou adolescents n'ayant pas précédemment reçu de traitement par inhibiteur du complément atteint du SHUa.	Extension en cours. Inclusions terminées.
Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)		
ALXN1210-NMO-307	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, contrôlé par placebo (en externe), évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de la NMOSD.	Inclusions terminées.
Microangiopathies thrombotiques post Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (MAT-CSH)		
ALXN1210-HSCT-TMA 313	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus traitements standards évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes et adolescents présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH).	Inclusion en cours.
ALXN1210-TMA-314	Etude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, contrôlée versus traitements standards évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les enfants présentant une MAT persistante post greffe de cellules souches hématopoïétiques (MAT-CSH).	Inclusion en cours.

Microangiopathies Thrombotiques médiées par le Complément (MAT-CM)

ALXN1210-TMA-315	Etude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints de MAT médiée par le complément associée à une cause secondaire.	Inclusion en cours.
------------------	---	---------------------

Dermatomyosite

ALXN1210-DM-310	Etude de phase 2/3 randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients atteints d'une dermatomyosite.	Inclusion en cours.
-----------------	---	---------------------

Lupus Néphrétique et Néphropathies à IgA

ALXN1210-NEPH-202	Etude de phase 2, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez les patients adultes atteints néphropathie lupique proliférative ou néphropathie à IgA.	Inclusion en cours.
-------------------	--	---------------------

8. Place dans la 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 maladie⁵.

En première intention, 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

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) disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie
- 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 patients⁵.

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 2015⁵ :

- 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 secondaires⁷. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁵.

La Commission a récemment évalué dans le cadre du remboursement de droit commun **la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn)** faisant l'objet d'une autorisation d'accès précoce depuis le 21 juillet 2022¹¹ dans une indication de myasthénie réfractaire²⁸ et ayant récemment 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 rendu un avis pour cette spécialité le 14 décembre 2022¹² et a considéré que le SMR de VYVGART (efgartigimod alfa) était important 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques* » ;

Deux spécialités (dont ULTOMIRIS (ravulizumab)) disposent d'accès dérogatoires 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 ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une autorisation d'accès précoce délivrée depuis le 19 mai 2022¹ « *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 aRach* »
- **la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan - peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5)** est disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles depuis le 21 avril 2022¹³ dans l'indication suivante : « *le zilucoplan est indiqué chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti RACH+, de MGFA stade III à IV et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles* »

A noter que **la spécialité SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** 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 2018¹⁴).

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 actualisé⁸ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé

²⁸ 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* ».

MGTX²⁹, 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 minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

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^{7,30}

Place de ULTOMIRIS (ravulizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le périmètre du remboursement

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste,
- dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (81 % des anticholinestérasiques, 70 % des corticoïdes, 68 % des immunosuppresseurs) et où environ la moitié des patients (47 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs,

ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques malgré un traitement bien conduit.

Les données actuelles ne permettent pas de positionner ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartgimod alfa]), en l'absence de donnée comparative.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a pas de place dans une telle situation.

Il est rappelé que, conformément au RCP : « 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 anti-méningococcique 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

²⁹ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 511-22.

³⁰ 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).

recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques couramment pathogènes. Les patients doivent recevoir la primovaccination 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. »

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- La myasthénie est une maladie auto-immune grave, rare et invalidante entraînant des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive qui peuvent altérer la qualité de vie et l'autonomie des patients. Les formes graves pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.
- La spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, est un traitement de fond à visée curative.

→ Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo avec une quantité d'effet modeste sur le critère de jugement principal de variation du score total MG-ADL (différence de -1,6 point), en deçà du seuil de pertinence clinique de 2 points,
- dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (81 % des anticholinestérasiques, 70 % des corticoïdes, 68 % des immunosuppresseurs) et où environ la moitié des patients (47 %) ont reçu l'association de deux immunosuppresseurs,
- du profil de tolérance dans la myasthénie acquise généralisée similaire à celui déjà rapporté dans les autres indications actuellement prises en charge,

le rapport efficacité/effets indésirables est :

- important 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.
 - non établi dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ULTOMIRIS (ravulizumab) est un traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques malgré un traitement bien conduit.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, ULTOMIRIS (ravulizumab) n'a en revanche pas de place dans une telle situation.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité versus placebo,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité à long terme, compte tenu des données limitées disponibles,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

ULTOMIRIS (ravulizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ULTOMIRIS (ravulizumab) en association au traitement standard est :

- important uniquement 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques,
- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo en termes de :
 - variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modeste en deçà du seuil de pertinence clinique de 2 points : différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009)
 - sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés :
 - variation moyenne des moindres-carrés du score QMG total entre l'inclusion et la semaine 26 avec une différence de -2,0 (0,59) points ; (IC95% = [-3,2 ; -0,8], p = 0,0009)

- **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 ; (IC95% = [1,44 ; 7,78], p = 0,0052).**

mais au regard :

- de l'absence de démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo sur la qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie,
- des incertitudes sur l'efficacité à long terme,
- de l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison versus efgartigimod alfa en raison d'un développement concomitant,

la Commission considère que ULTOMIRIS (ravulizumab), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement 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 les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]).

9.3 Population cible

La population cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) 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.

La prévalence de la myasthénie auto-immune est estimée à 20,0 / 100 000 habitants en Europe selon Orphanet³¹.

Une étude rétrospective des données de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), gelée au 31 décembre 2021, a donné un nombre de patients adultes vivants avec un diagnostic confirmé ou probable de myasthénie de 3 966, correspondant à une prévalence de 65,4/1 000 000¹². Cette évaluation peut être considérée comme inférieure à la prévalence réelle puisqu'elle ne concerne que les seuls patients enregistrés dans la BNDMR (avis d'expert)¹².

La prévalence de la myasthénie auto-immune est donc estimée entre 6,54 et 20,0 sur 100 000 patients ayant une myasthénie auto-immune.

Au 1^{er} janvier 2022, on recensait 53 405 857 adultes en France³² soit entre 3 420 et 10 680 patients ayant une myasthénie auto-immune en France.

Un total de 80 à 90% des patients atteints de myasthénie présentent une forme généralisée et parmi eux, des anticorps anti-RACH sont retrouvés chez trois quart des patients⁵ soit entre 2 180 et 6 808 patients.

La part de patients recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne et restant symptomatiques ne peut être estimée faute de données disponibles. En pratique le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint.

³¹ Prévalence des maladies rares : Données Classement par prévalence ou incidence décroissante ou par nombre publié de cas – Les Cahiers d'Orphanet série Maladies rares. Disponible sur : bibliographiques https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

³² Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Bilan démographique 2022. Pyramide des âges – disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472?fbclid=IwAR2r4DKbooVW4jYdy4pbCz9QPPfZHe-sul0KZWbBzhHHLrdQdAQ9e0KM2jM#tableau-figure1>

Ainsi la population cible de ULTOMIRIS (ravulizumab) 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.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres recommandations

Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de ULTOMIRIS (ravulizumab) restreinte en tant que traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, la Commission recommande que l'indication de ULTOMIRIS (ravulizumab) soit validée par concertation d'une équipe d'experts appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser.

La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport au rituximab, traitement immunosuppresseur de 2^{ème} intention cité par le PNDS 2015 et couramment utilisé hors AMM dans la pratique. Elle souligne qu'aucune donnée ne permet de privilégier l'usage d'ULTOMIRIS (ravulizumab) par rapport à celui-ci.

Enfin, la Commission recommande également une actualisation du PNDS « Myasthénie auto-immune » de 2015 et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 octobre 2022. Date d'examen : 1er février 2023. Date d'adoption : 15 février 2023. Date d'audition du laboratoire : 8 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (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 – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 550 823 8 5) ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 11 ml (CIP : 34009 550 823 7 8)
Demandeur	ALEXION PHARMA FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/07/2019 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none">– Extension d'AMM le 25/06/2020 dans le SHUa– Extension de gamme avec une nouvelle concentration à 100 mg/mL disponibles en 2 présentations (flacon de 3 mL et flacon de 11 mL), rectificatif du 18/11/2020– Extension d'indication dans la population pédiatrique dans l'HPN le 01/09/2021– Extension d'indication dans la myasthénie acquise généralisée le 21/09/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains spécialistes : hématologie, médecine interne, néphrologie et pédiatrie
Code ATC	L04AA43

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire