

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

zilucoplan

ZILBRYSQ 16,6 mg, 23 mg
et 32,4 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Myasthénie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques. »


Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZILBRYSQ (zilucoplan) 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.</p> <p>Les données actuelles ne permettent pas de positionner ZILBRYSQ (zilucoplan) par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab], VYVGART [efgartigimod alfa] et ULTOMIRIS [ravulizumab]), en l'absence de donnée comparative.</p>
Service médical rendu (SMR)	<ul style="list-style-type: none"> – 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 auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques, – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p>

<p>médical rendu (ASMR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo : <ul style="list-style-type: none"> • en termes de variation du score MG-ADL à la 12ème semaine de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence moyenne (ET) de -2,09 (0,58) points (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; p<0,001), • sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à 12 semaines (scores QMG, MGC et pourcentage de patients répondeurs), • en termes de qualité de vie mesurée par l'échelle spécifique MG-QOL15r, avec une différence de variation moyenne de -2,5 points (IC95% [-4,45 ; -0,54], p=0,013) sur 30 points, <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité comparatives limitées à court terme (12 semaines), – du profil de tolérance rapporté lors des études cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 et avec des incertitudes 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 ou ravulizumab en raison d'un développement concomitant, <p>la Commission considère que, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), ZILBRYSQ 40 mg/mL (zilucoplan), solution injectable en seringue préremplie, 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 SOLIRIS [eculizumab].</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible est estimée entre 2 180 et 6 808 patients.</p>
<p>Demande de données</p>	<p>Sans objet.</p>
<p>Recommandations particulières</p>	<p>Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 2ème 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 de ZILBRYSQ (zilucoplan) par rapport à celui-ci.</p> <p>Enfin, la Commission recommande également une actualisation du PNDS « Myasthénie auto-immune » de 2015 pour intégrer les nouveaux traitements disponibles et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune. La Commission réévaluera l'ensemble des médicaments dans l'indication concernée selon l'évolution des données cliniques et de la stratégie thérapeutique.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Etude RAISE (MG0010) ¹⁷	13
3.2.2 Etude d'extension RAISE-XT (MG0011 – étude en cours – non publiée)	18
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Données issues de l'étude RAISE (MG0010)	20
3.3.2 Données issues de l'étude RAISE-XT (MG0011)	22
3.3.3 Données issues du RCP	22
3.3.4 Données issues du PGR	23
3.3.5 Données issues du PSUR	23
3.4 Données d'utilisation	23
3.4.1 Données de l'accès compassionnels	23
3.4.2 Données de l'accès précoce pré-AMM	23
3.5 Modification du parcours de soins	24
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

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 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « ZILBRYSQ est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh). »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : « En addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit. »</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>zilucoplan (L04AJ06)</p> <p>ZILBRYSQ 16,6 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,416 mL (CIP : 34009 302 808 9 8)</p> <p>ZILBRYSQ 23 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,574 mL (CIP : 34009 302 809 1 1)</p> <p>ZILBRYSQ 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie – 7 seringues préremplies en verre avec dispositif de sécurité de 0,810 mL (CIP : 34009 302 809 3 5)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	UCB PHARMA S.A.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 01/12/2023</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <p>Statuts particuliers</p> <ul style="list-style-type: none"> – Autorisations d'accès compassionnels (AAC) (depuis le 21/04/2022) dans les indications suivantes selon la période : <ul style="list-style-type: none"> • entre le 21/04/2022 et le début de l'autorisation d'accès précoce (AAP ; cf. ci-dessous) : « chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-RACH+, de MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) stade III à IV et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles »

	<ul style="list-style-type: none"> • depuis le début de l'AAP : « chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée non éligibles à l'accès précoce de Zilucoplan »¹. <p>– Autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM (date d'octroi : 09/03/2023) : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH »</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Avant de commencer le traitement, les patients doivent être vaccinés contre <i>Neisseria meningitidis</i>. Si le traitement doit commencer moins de 2 semaines après la vaccination, le patient doit recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la première dose de vaccination (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). La dose recommandée correspond à approximativement 0,3 mg/kg, administrée en une injection sous-cutanée (SC) quotidienne.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur, inhibiteur du complément.
Mécanisme d'action	ZILBRYSQ (zilucoplan) est un peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe : demande de prise en charge en cours en Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni</p> <p>Pour les Etats-Unis : AMM le 17/10/2023 : « traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (aRACH). »</p>
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 09/03/2023 ² dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH »).
Evaluation par la Commission	<p>– Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 28 février 2024. • Date d'adoption : 13 mars 2024. • Date d'examen des observations du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 mars 2024. <p>– Contributions de parties prenantes : Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires : AMIS et Association Française pour la Myopathie : AFM Téléthon (contributions écrites)</p> <p>– Expertise externe : Oui</p>

¹ Site ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zilucoplan#> [accédé le 12/02/2024]

² HAS –Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/zilucoplan_ap138_decision_et_avisct.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 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 généralisée³.

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas³) ou un thymome (15 à 20 % des cas³).

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-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), ceux-ci étant présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge.**³

L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées 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 ans³. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)³ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients³. 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 et 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).

³ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

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 patients⁴ 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 ses recommandations de prise en charge de la myasthénie réfractaire (recommandations de 2016⁵ actualisées en 2021⁶) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et a 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 traitement⁷.

Épidémiologie

La myasthénie affecte dans 60 % des cas des adultes âgés de moins de 40 ans, en majorité des femmes (2/3 des cas). La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence annuelle estimée entre 5,3 et 17/1 000 000⁸. Une étude observationnelle rétrospective française récente réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2008 et 2020 a rapporté une incidence estimée à 2,5/100 000 en 2019 et une prévalence estimée à 34,2/100 000⁹.

⁴ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167–78

⁵ 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

⁶ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

⁷ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134

⁸ 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

⁹ Salort-Campana E., Laforet P, De Pouvourville G. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA). Rev Neurol (Paris). 2024 ; 180 : 202-10.

2.2 Prise en charge actuelle

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 et limiter l'évolutivité de la maladie³.

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 patients⁷.

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 de pathologie neuromusculaire 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, etc.). Une **immunothérapie de seconde ligne hors AMM** sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015³ :

- 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 secondaires. Son efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁷.

Deux spécialités **ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** et **VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn))** sont respectivement disponibles depuis le 19 mai¹⁰ et le 21 juillet 2022¹¹ dans le cadre d'accès précoces dans une indication de myasthénie réfractaire^{12,13}. La Commission a évalué ces deux spécialités dans le cadre du remboursement de droit commun suite à l'obtention de leur AMM en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes

¹⁰ 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]

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 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 ».

¹³ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ULTOMIRIS (ravulizumab) est : « en traitement de la Myasthénie ac-quise 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 ».

présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRach) (avis VYVGART du 14 décembre 2022¹⁴ et avis ULTOMIRIS du 8 mars 2023¹⁵). La Commission leur a octroyé un SMR 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 » et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

A noter que la **spécialité SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une AMM depuis le 14 août 2017 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 2018¹⁶).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CORTANCYL (prednisone) et génériques Cheplapharm Arzneimittel GmbH	« Affections ou maladies : [...] Neurologiques : myasthénie [...] »	22/11/2018 (RI)	Important	Sans objet
SOLUPRED, comprimé orodisper- sible (predni- solone) et génériques Sanofi-Aven- tis		01/07/2015 (RI)		Sans objet
VYVGART (efgartigimob) solution à di- luer pour per- fusion Argenx BV	« en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune gé- néralisée et pré- sentant des anticorps antiré- cepteurs de	14/12/2022 (Inscrip- tion)	IMPORTANT en addition au traite- ment standard, incluant les im- munosuppres- seurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'efgartigi- mod 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 pre- mière séquence de traitement (critère de juge- ment 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

¹⁴ 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]

¹⁵ Avis de la Commission du 8 mars 2023. Site HAS : [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthe-nie-acquise-generalisee-mag#:~:text=ULTOMIRIS%20\(ravulizumab\)%20est%20un%20traitement,ac%C3%A9tylcholine%20\(RACH\)%20restant%20symptomatiques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthe-nie-acquise-generalisee-mag#:~:text=ULTOMIRIS%20(ravulizumab)%20est%20un%20traitement,ac%C3%A9tylcholine%20(RACH)%20restant%20symptomatiques) [accédé le 12/02/2024]

¹⁶ 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

	l'acétylcholine (RACH) »		<p>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>	<p>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),</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 126ème jour de traitement) (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>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 eculizumab 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>
ULTOMIRIS (ravulizumab) ALEXION PHARMA FRANCE SAS	« en association au traitement standard pour le traitement de la MAg chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH) »	08/03/2023 (extension d'indication)	<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</p>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> de la démonstration de la supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo en termes de : <ul style="list-style-type: none"> 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 VMG 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 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 MG-ADL total (jusqu'au 126ème jour de traitement) (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>mais au regard :</p>

			situations cliniques de l'AMM.	<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 eculizumab 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 antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab])</p>
SOLIRIS	« Traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire chez les patients présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (aRach). »	27/06/2018 (Inscription non sollicitée)	Sans objet	Sans objet

Médicament utilisés en hors AMM dans le périmètre de l'évaluation :

- En traitement de 1^{ère} ligne : les immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci)
- En traitement de 2nde ligne lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère : le rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide.

Le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium) étant le traitement symptomatique de base de la myasthénie à débiter dès suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, ils ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

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 MG3 ; elles sont retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

→ Traitements non-médicamenteux

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients³.

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 2021¹⁷ 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.

2.3 Couverture du besoin médical

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ZILBRYSQ (zilucoplan) repose principalement sur 2 études cliniques :

- Une étude de phase III contrôlée versus placebo (étude RAISE, MG0010¹⁸), randomisée, en double aveugle, d'une durée de 16 semaines, réalisée chez 174 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée,
- L'analyse intermédiaire d'une étude d'extension non comparative en ouvert (étude RAISE-XT, MG0011 – en cours – non publiée) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de zilucoplan jusqu'à 3 ans.

Le laboratoire a également fourni les données des accès compassionnels et d'accès précoce, décrites dans le paragraphe « 3.4 Données d'utilisation ».

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte réalisée selon un modèle d'information et d'analyse bayésienne dont l'objectif a été d'estimer le maintien de l'efficacité du zilucoplan *versus* placebo jusqu'à 24 semaines fournie dans le cadre de l'AMM européenne. Compte-tenu de son objectif et des nombreuses limites associées à la méthodologie dont :

- la validité de la démonstration reposant sur des hypothèses et des approximations de modélisation, dont le respect et la validité ne peuvent être assurées ;
- le biais de sélection des publications utilisées comme source externe dans le modèle ;
- l'absence de vérification de l'échangeabilité des données,
- l'hétérogénéité des populations incluses

¹⁷ Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87:419-25.

¹⁸ Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2023 ; 22 :395-406

- la perte d'information occasionnée par l'utilisation de moyennes analysées par méta-régression ;

les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude RAISE (MG0010)¹⁸

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique. La randomisation était stratifiée sur le score MG-ADL¹⁹ à l'inclusion (≤ 9 versus ≥ 10), le score QMG à l'inclusion (≤ 17 versus ≥ 18) et la région géographique (Amérique du Nord, Europe et Asie de l'Est).

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de zilucoplan chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Pour être inclus dans l'étude les patients devaient être âgés de 18 à moins de 75 ans, avec un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grade II à IV selon la classification de la MGFA, avoir un statut sérologique RCh+, un score MG-ADL ≥ 6 , un score QMG²⁰ ≥ 12 avec au moins 4 items ≥ 2 , ne pas avoir de modification de dose de corticostéroïdes ou d'immunosuppresseurs dans les 30 jours précédant la période de traitement et être vaccinés contre les infections à méningocoque (*Neisseria meningitidis*) avec un vaccin quadrivalent (contre les infections à méningocoque de type B si disponible), au moins 14 jours avant la prise de la première dose de traitement²¹.

Les critères de non inclusion comportaient : les patients ayant eu une thymectomie au cours des 12 mois précédant l'inclusion ou prévue au cours de l'étude, avec une présence confirmée d'auto-anticorps anti-MuSK ou LRP4, des antécédents d'infection à méningocoque, une infection systémique active ou récente au cours des 2 semaines précédant l'inclusion ou une infection nécessitant un traitement antibiotique par voie IV au cours des 4 semaines précédant l'inclusion, un traitement par IgIV ou SC et échanges plasmatiques au cours des 4 semaines précédant l'inclusion, un traitement par rituximab au cours des 12 mois précédant l'inclusion ou prévu au cours de l'étude, et un traitement antérieur par un inhibiteur du complément.

La durée totale de l'étude était de 16 semaines environ, incluant une période de sélection jusqu'à 4 semaines et une période de traitement de 12 semaines. L'étude a débuté le 17/09/2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30/12/2021.

¹⁹ Le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) est obtenu à partir d'un auto-questionnaire spécifique de la myasthénie sur les symptômes au quotidien et le statut fonctionnel en 8 questions scorées de 0 (normal) à 3 (très sévère). Le score total varie de 0 (asymptomatique) à 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

²⁰ Le score *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) est obtenu à partir d'un questionnaire visant à évaluer le degré de sévérité fonctionnel et structurel de la myasthénie en 13 items. Chaque item est scoré de 0 (normal) à 3 (symptôme sévère). Le score total varie de 0 (normal) à 39 (très sévère) points. Seuil de pertinence clinique : Δ QMG $\geq 3,5$ points.

²¹ Les patients débutant le traitement de l'étude moins de 2 semaines après avoir reçu un vaccin contre le méningocoque recevaient un traitement antibiotique prophylactique (Pénicilline V 500mg deux fois par jour, céphalosporines de troisième génération, etc.) jusqu'à au moins 2 semaines après la dose initiale de vaccin. L'utilisation fluoroquinolones ou macrolides n'était pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de la MG. Une vaccination de rappel doit également être administrée, selon les indications cliniques, aux patients qui ont déjà été vaccinés contre *N. meningitidis*.

A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en ouvert (étude MG0011 présentée à la rubrique « 3.3. Tolérance » du présent avis) pour recevoir du zilucoplan pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (selon un ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir une dose quotidienne de zilucoplan 0,3 mg/kg/jour ou un placebo correspondant, auto-administré par le patient par voie sous-cutanée pendant 12 semaines, selon le poids corporel :

- entre ≥ 43 kg et < 56 kg : dose fixe de 16,6 mg,
- entre ≥ 56 kg et < 77 kg : dose fixe de 23,0 mg,
- entre ≥ 77 kg et jusqu'à 150 kg : dose fixe de 32,4 mg.

Les patients recevaient un traitement standard de la myasthénie auto-immune généralisée à dose stable tout au long de l'étude, incluant les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Une réduction de la dose de pyridostigmine pouvait être envisagée par l'investigateur en cas d'effets indésirables liés à ce traitement.

Les patients pouvaient recevoir un traitement d'urgence par IgIV ou échange plasmatique, en cas de détérioration de l'état clinique du patient ou du risque de crise myasthénique (selon l'investigateur). En cas de recours au traitement d'urgence, les patients poursuivaient leur traitement expérimental jusqu'à la fin de l'étude.

Les patients arrêtant précocement l'étude au cours des 12 semaines de traitement pouvaient être remplacés et ne participaient pas à la phase d'extension en ouvert.

Population de l'étude

Au total, 174 patients ont été randomisés dans l'étude et constituent la population ITTm, dont 86 patients dans le groupe zilucoplan et 88 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 95,4% (166/174) des patients ont terminé l'étude. Les principaux motifs d'arrêt du traitement à l'étude ont été : retrait du consentement (1,7%), décès et événement indésirable (1,1% chacun). Un total de 165/174 (94,8%) patients ont continué l'étude d'extension en ouvert.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian (min-max) des patients était de 55,0 ans (19-75 ans) et 56,9% (99/174) étaient des femmes. L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de MG était de 5,0 ans (0,1-51,9 ans). **Les patients avaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade II dans 28,2% (49/174) des cas, de grade III dans 67,2% (117/174) des cas et de grade IV dans 4,6% (8/174) des cas. Un total de 88/174 (50,6%) des patients avait une myasthénie auto-immune généralisée réfractaire²² seulement.**

²² Pour être définis comme réfractaires, les patients devaient respecter les critères suivants :

- traitement pendant au moins un an par 2 ou plus des molécules suivantes : prednisone, azathioprine, mycophénolate, ciclosporine, cyclophosphamide, méthotrexate, tacrolimus, rituximab, eculizumab, ou autres corticoïdes, ou
- antécédent de traitement par au moins une des molécules citées ci-dessus pendant au moins un an et nécessitant une administration chronique d'IgIV ou sous cutanée ou d'échanges plasmatiques au moins tous les 3 mois pendant les 12 mois précédant l'inclusion.

A l'inclusion, le score MG-ADL total moyen (ET) était de 10,6 (3,0), le score QMG moyen (ET) de 19,1 (4,1).

	Groupe zilucoplan 0,3 mg/kg N=86	Groupe placebo N=88	Total N=174
Age (années)			
Médiane	54,5	55,5	55,0
Min - max	21 - 75	19 - 75	19 - 75
Sexe, n (%)			
Femme	52 (60,5)	47 (53,4)	99 (56,9)
Classe MGFA à l'inclusion, n (%)			
Classe II	22 (25,6)	27 (30,7)	49 (28,2)
Classe III	60 (69,8)	57 (64,8)	117 (67,2)
Classe IV	4 (4,7)	4 (4,5)	8 (4,6)
Ancienneté de la maladie (années)			
Moyenne (ET)	9,34 (9,47)	8,96 (10,43)	9,15 (9,94)
Médiane	5,55	4,75	5,00
Min - max	0,1 - 42,3	0,2 - 51,9	0,1 - 51,9
Age au diagnostic de la maladie (années)			
Moyenne (ET)	43,47 (17,35)	44,02 (18,67)	43,75 (17,98)
Médiane	43,00	44,50	44,00
Min - max	13,0 ; 73,0	9,0 ; 73,0	9,0 ; 73,0
Thymectomie antérieure, n (%)			
Oui	45 (52,3)	37 (42,0)	82 (47,1)
Crise myasthénique antérieure, n (%)			
Oui	28 (32,6)	29 (33,0)	57 (32,8)
Délai depuis la crise la plus récente (mois)			
Moyenne (ET)	75,61 (91,81)	72,26 (109,76)	73,91 (100,45)
Médiane	38,98	21,98	26,94
Min - max	1,4 - 277,6	1,4 - 469,8	1,4 - 469,8
Myasthénie auto-immune réfractaire			
Oui	44 (51,2)	44 (50,0)	88 (50,6)
Score MG-ADL à l'inclusion			
Moyenne (ET)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)	10,6 (3,0)
Médiane	10,0	10,5	10,0
Min - max	6 - 16	6 - 19	6 - 19
Score QMG à l'inclusion			
Moyenne (ET)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)	19,1 (4,1)
Médiane	18,0	18,5	18,0
Min - max	12 - 31	13 - 36	12 - 36

Score MGC à l'inclusion

Moyenne (ET)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)	-
Médiane	20,0	21,0	-
Min - max	7 - 36	9 - 40	-

Score MG-QOL15r à l'inclusion

Moyenne (ET)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)	-
Médiane	19,0	20,0	-
Min - max	3 - 30	1 - 30	-

Une thymectomie a été rapportée chez 47,7% (82/174) des patients. Un total de 32,8% (57/174) des patients avait un antécédent de crise myasthénie, dont la plus récente était survenue en médiane (min-max) à 26,9 mois (1,4 - 469,8 mois).

La totalité des patients de l'étude a précédemment reçu un traitement standard de la myasthénie, majoritairement représenté par les anticholinestérasiques (96,6%), la prednisone (85,6%), les IgIV ou EP (69,0%), l'azathioprine (40,2%), le mycophénolate (32,8%), la ciclosporine (12,1%) et le tacrolimus (11,5%). Parmi les patients réfractaires, la totalité a précédemment reçu au moins un traitement standard de la myasthénie, dont les suivants pendant plus d'un an : azathioprine (25,9%), mycophénolate mofétil (19,5%), ciclosporine (7,5%) et méthotrexate (4,0%). L'administration d'IgIV ou d'EP tous les 3 mois au cours de 12 mois précédant l'inclusion a été respectivement de 14,9% et 6,3%.

Un total de 97,1% (169/172) des patients a reçu un traitement standard concomitant de la myasthénie, majoritairement représenté par la pyridostigmine (82,8%), la prednisone (41,4%), la prednisolone (20,7%), le mycophénolate mofétil (19,0%) et l'azathioprine (17,8%).

La proportion cumulative de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours a été de 5,0% (n=4 événements) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et de 12,0% (n=10 événements) dans le groupe placebo à la 12ème semaine de traitement.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score MG-ADL à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion. Le critère de jugement principal a été analysé selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) d'analyse de la covariance (ANCOVA), avec comme effets fixes le traitement, les scores MG-ADL et QMG à l'inclusion, la région géographique, le traitement et le score MG-ADL à l'inclusion par visite, et comme effets fixes et le patient comme effet aléatoire. L'analyse a été réalisée au risque alpha bilatéral de 5%, avec comme hypothèse nulle l'absence de différence entre les deux groupes de traitement sur la variation du score MG-ADL à la 12ème semaine par rapport à l'inclusion. L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population ITTm, correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et avec au moins une mesure du score MG-ADL post-traitement.

Une méthode hiérarchisée a été appliquée afin de contrôler l'erreur de type I sur les critères de jugement principal et secondaires. La séquence hiérarchique était la suivante : le critère de jugement principal était testé au risque alpha bilatéral de 5%. S'il était significatif, les critères de jugement secondaires étaient testés à l'aide d'une procédure de *gatekeeping* parallèle, avec une procédure différente pour chacune des deux familles d'erreur de type I (familles 1 et 2) :

- La famille 1 a été analysée à l'aide d'une procédure de test à séquence fixe. Elle incluait les critères secondaires hiérarchisés suivants :

- variation du score QMG à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion,
- variation du score MGC²³ à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion,
- variation du score MG-QOL15r²⁴ à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion.

L'analyse était considérée comme statistiquement significative si $p \leq 0,05$ et sous réserve que l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires effectuée précédemment dans la séquence de tests soit également statistiquement significative. En l'absence de significativité, l'analyse hiérarchique était interrompue.

Si l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés de la famille 1 étaient significatifs, une analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés de la famille 2 à l'aide d'une procédure de Holm était réalisée. La famille 2 incluait les critères suivants :

- pourcentage de patients avec une réduction du score MG-ADL ≥ 3 points à la 12^{ème} semaine sans traitement de secours,
- pourcentage de patients avec une réduction du score QMG ≥ 5 points à la 12^{ème} semaine sans traitement de secours,
- délai jusqu'à la première administration d'un traitement de secours au cours de la période de traitement,
- expression minimale des symptômes à la 12^{ème} semaine (définie par un score total MG-ADL de 0 ou 1) sans traitement de secours.

En l'absence de significativité, l'analyse hiérarchique était interrompue.

L'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés (familles 1 et 2) a été réalisée sur la population ITTm.

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité de zilucoplan 0,3 mg/kg a été démontrée par rapport au placebo sur la variation du score MG-ADL à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, avec une diminution moyenne (ET) de -2,09 (0,58) (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; $p < 0,001$) en faveur de zilucoplan 0,3 mg/kg.

A titre exploratoire, dans le sous-groupe non stratifié des patients réfractaires, il a été observé une diminution moyenne (ET) du score MG-ADL à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport au placebo de 4,89 (4,09) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et de 2,26 (3,39) dans le groupe placebo.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique défini ci-dessus dans le tableau 3.

La supériorité de zilucoplan a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de la famille 1, ainsi que sur les 2 premiers critères secondaires hiérarchisés de la famille 2. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les deux

²³ Le score *Myasthenia Gravis Composite* (MGC) est obtenu à partir d'un questionnaire auto-administré par le patient évaluant la réponse au traitement, en lien avec le statut clinique (trouble fonctionnel et faiblesse musculaire) du patient atteint de myasthénie auto-immune généralisée en 10 items. Le score total varie de 0 à 50 points. Plus le score est élevé, plus la sévérité des troubles est importante. Seuil de pertinence clinique : $\Delta\text{MGC} \geq 3$ points.

²⁴ Le score *Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised* (MG-QOL15r) est obtenu à partir d'un questionnaire spécifique auto-administré par le patient évaluant la qualité de vie des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée en 15 items. Chaque item est scoré de 0 (pas du tout) à 2 (beaucoup). Le score total varie de 0 à 30. Plus le score est faible, meilleure est la qualité de vie.

groupes sur la proportion cumulative de patients ayant reçu un traitement de secours à la 12^{ème} semaine.). Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue..

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés des familles 1 et 2 – étude MG0010 (population MITT).

Critère de jugement	Groupe zilucoplan 0,3 mg/g (N = 86)	Groupe placebo (N = 88)
Famille 1		
Variation moyenne (ET) du score QMG à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion		
variation moyenne (ET)	-6,19 (0,56)	-3,25 (0,55)
Différence moyenne (ET) [IC _{95%}] ; p	-2,94 (0,73) IC95% [-4,39 ; -1,49] ; p<0,001	
Variation moyenne du score MGC à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion		
variation moyenne (ET)	-8,62 (0,81)	- 5,42 (0,79)
Différence moyenne (ET) IC _{95%}] ; p	-3,20 (1,03) IC95% [-5,24 ; -1,16] ; p=0,0023	
Variation moyenne du score MG-QOL15r à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion		
variation moyenne (ET)	-5,65 (0,77)	-3,16 (0,76)
Différence moyenne (ET) [IC _{95%}] ; p	-2,49 (0,99) IC95% [-4,45 ; -0,54] ; p=0,0128	
Famille 2		
Proportion de patients répondeurs (avec une réduction du score MG-ADL ≥ 3 points) à la 12^{ème} semaine sans traitement de secours, %		
pourcentage	73,1	46,1
OR [IC _{95%}] ; p	3,184 IC95% [1,66 ; 6,10], p<0,001, inférieur au seuil de significativité pré-spécifié de 0,0125	
Proportion de patients répondeurs avec une réduction du score QMG ≥ 5 points à la 12^{ème} semaine sans traitement de secours, %		
pourcentage	58,0	33,0
OR [IC _{95%}] ; p	OR=2,865 IC95% [1,52 ; 5,41] ; p=0,0012, inférieur au seuil de significativité pré-spécifié de 0,0017	
Proportion cumulative de patients ayant reçu un traitement de secours à la 12^{ème} semaine, % (n)		
	5 (4)	12(10)
	NS	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients adultes traités par zilucoplan a été évaluée au cours de l'étude MG0010 en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé avec l'échelle spécifique de la maladie MG-QOL15r. Les résultats significatifs sont décrits ci-dessus.

La qualité de vie a également été évaluée en tant que critère de jugement exploratoire à l'aide de l'échelle générique EQ-5D-5L. Compte-tenu de sa nature exploratoire ne permettant pas de rendre des conclusions robustes, les résultats sur ce critère ne sont pas décrits.

3.2.2 Etude d'extension RAISE-XT (MG0011 – étude en cours – non publiée)

L'étude RAISE-XT (MG0011) est une étude d'extension multicentrique descriptive ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du zilucoplan chez les patients atteints de myasthénie

auto-immune généralisée ayant préalablement terminé les études RAISE (MG0010) ou MG0009. Cette étude est toujours en cours à la date du présent avis²⁵.

Lors de l'évaluation de l'accès précoce pré-AMM de ZILBRYSQ (zilucoplan), le laboratoire avait transmis les résultats issus d'une analyse intermédiaire à la date d'analyse du 18 février 2022 dans l'ensemble de la population de l'étude et ayant rapporté les résultats d'efficacité à 12 semaines de traitement en ouvert (soit 24 semaines par rapport au début de l'étude en double aveugle pour les patients issus de l'étude RAISE).

Le laboratoire a également fourni des données actualisées de cette étude correspondant au rapport d'étude clinique de l'analyse intermédiaire en date du 8 septembre 2022 ayant inclus un total de 200 patients. Les caractéristiques de ceux-ci ainsi que leurs traitements reçus sont présentées ci-dessous. Cette analyse correspond aux résultats d'efficacité avec un suivi plus long à 48 semaines de traitement en ouvert (soit 60 semaines par rapport au début de l'étude en double aveugle) uniquement dans la sous-population de patients issus de l'étude RAISE (n=166 patients). Ces résultats sont rapportés dans l'EPAR et dans le RCP et ont été pris en compte dans le cadre de l'AMM. Pour rappel, l'analyse finale de l'étude RAISE-XT est prévue au 2 février 2026.

Au cours de cette étude, les patients ont reçu des injections de zilucoplan à la dose validée par l'AMM (0,3 mg/kg).

A la date d'analyse du 8 septembre 2022, un total de 200 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 96,5% ayant terminé la période de 12 semaines de la phase d'extension et 83% étant encore en cours de traitement. La majorité des patients (94% ; n=188/200) ont reçu la dose de zilucoplan 0,3 mg/kg et étaient issus de l'étude RAISE et de l'étude de phase II MG0009. Les principales causes d'arrêt du traitement à l'étude ont été : le retrait du patient (n=12 ; 6%), la décision de l'investigateur (n=6 ; 3%), le décès (n= 5 ; 2,5%), et la tolérance au traitement (n= 6 ; 3%). Le pourcentage de déviations importantes au protocole a été de 34% avec comme principales raisons : l'utilisation concomitante de médicaments non autorisés (18,5%), la non-observance des procédures (15,5%) et la non-observance au traitement (7,5%).

En termes de caractéristiques à l'inclusion, parmi les 200 patients inclus, 55% étaient de sexe féminin. L'âge moyen (ET) était de 53, 3 (15,0) ans, dont 28,5% âgés de 65 ans et plus. La répartition des patients selon le score MGFA à la sélection était la suivante : classe II (29,5%), classe III (64,5%) et classe IV (6%). Un peu moins d'un tiers des patients (31%) avait des antécédents de crises myasthéniques et 48% des patients avaient eu une thymectomie.

La moitié des patients (51,2%) était réfractaire, tel que défini dans l'étude. Le score MG-ADL moyen (ET) à l'inclusion était de 6,3 (4,3).

La totalité des patients de l'étude avait reçu un traitement antérieur de la myasthénie, majoritairement représenté par les anticholinestérasiques (97,0%), la prednisone (87,5%), les IgIV ou échanges plasmatiques (72,5%), l'azathioprine (39,5%), mycophénolate (37,5 %), les autres corticostéroïdes indiqués dans la MG (23%), la ciclosporine (12%), le tacrolimus (11%) et le rituximab (10 %).

Un total de 96,5% des patients a reçu un traitement concomitant de la myasthénie, majoritairement représenté par la pyridostigmine (81,5%), la prednisone (44,5%), le mycophénolate mofétil (22%), la prednisolone (19,5 %) et l'azathioprine (16%).

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04225871?term=MG0011&draw=2&rank=1> [accédé le 09/02/2024]

Résultats d'efficacité actualisés à 48 semaines de l'étude d'extension en ouvert (RAISE-XT) sous zilucoplan pris en compte dans le cadre de l'AMM (sous-population issue de l'étude RAISE uniquement - analyse du 8 septembre 2022)

L'efficacité à 12 semaines a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire « descriptif ». L'analyse intermédiaire du 8 septembre 2022 a porté sur les résultats d'efficacité à 48 semaines de traitement en ouvert (soit 60 semaines par rapport au début de l'étude en double aveugle) dans la sous-population de patients issus de l'étude RAISE (n=166 patients). Les résultats en termes de variation du score MG-ADL sont présentés à titre indicatif en figure 1.

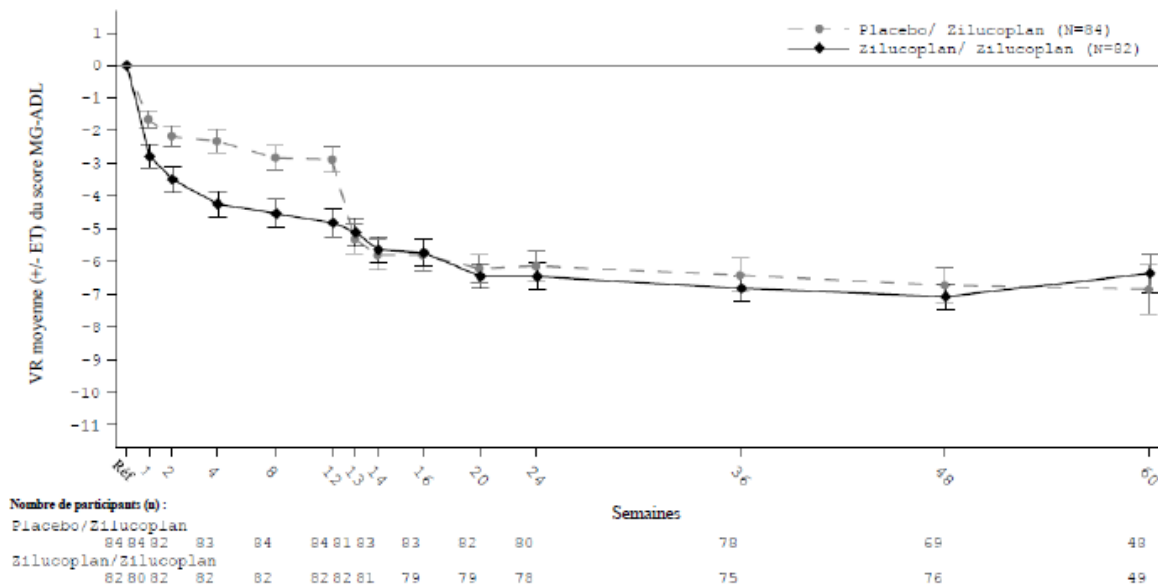


Figure 1. Variation moyenne du score MG-ADL entre le début de l'étude en double-aveugle et la semaine 60 (MG0010) de l'étude d'extension en ouvert RAISE-XT - Population MITT)

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude RAISE (MG0010)

La tolérance a été analysée à partir de la population de tolérance, correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude et analysés selon le traitement reçu. Au total, 174 patients constituaient la population de tolérance, dont 86 patients du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 88 patients du groupe placebo.

La durée moyenne (ET) d'exposition au traitement a été de 81,9 (11,0) jours dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et de 81,1 (13,0) jours dans le groupe placebo.

Population totale

Au total, 76,7% (66/86) des patients du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 70,5% (62/88) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 5\%$) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg par rapport au placebo sont décrits dans le tableau ci-dessous.

	Groupe zilucoplan 0,3 mg/kg N=86	Groupe placebo N=88
Réaction au site d'injection	23 (26,7)	13 (14,8)
dont contusion au site d'injection	14 (16,3)	8 (9,1)
dont douleur au site d'injection	8 (9,3)	3 (3,4)
Céphalées	13 (15,1)	14 (15,9)
Myasthénie auto-immune	9 (10,5)	8 (9,1)
Infection du tractus respiratoire supérieur	12 (14,0)	6 (6,8)
Rhinopharyngite	5 (5,8)	3 (3,4)
Infection du tractus urinaire	7 (8,1)	4 (4,5)
Diarrhée (non infectieuse)	9 (10,5)	2 (2,3)
Nausées et vomissements	7 (8,1)	6 (6,8)
Lésions cutanées	7 (8,1)	4 (4,5)
dont contusion	7 (8,1)	3 (3,4)
Augmentation des enzymes digestives	7 (8,1)	2 (2,3)
dont augmentation de la lipase	7 (8,1)	1 (1,1)
dont augmentation de l'amylase	5 (5,8)	2 (2,3)

Les réactions au site d'injection étaient plus fréquemment observées dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg que dans le groupe placebo (respectivement, 26.7% vs 14.8%), alors que les troubles cutanés de type rash, éruption ou exanthème ont été plus fréquemment observés dans le groupe placebo que dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg (5,7% versus 4,7%).

Il n'y a eu aucune infection à *N. meningitidis* rapportée au cours de l'étude et un cas (1,2%) de sepsis (considéré comme un EIG non lié au traitement) dans le groupe zilucoplan contre aucun dans le groupe placebo.

Les EI observés au cours de l'étude, 32,6% (28/86) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 25,0% (22/88) dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement à l'étude. Parmi eux, les plus observés ($\geq 5\%$) ont été : contusion au site d'injection (11,6% versus 4,5%) et douleur au site d'injection (9,3% versus 3,4%).

Parmi les EI d'intérêt les plus fréquemment rapportés dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg par rapport au groupe placebo étaient : contusion au site d'injection (16,3% versus 9,1%), douleur au site d'injection (9,3% versus 3,4%), infection du tractus urinaire (8,1% versus 4,5%), rhinopharyngite (5,8% versus 3,4%), sinusite (4,7% versus 0%), réaction au site d'injection et urticaire (3,5% versus 0%).

Un total de 12,8% (11/86) des patients du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et de 14,8% (13/88) des patients du groupe placebo ont rapporté un EI grave (EIG) au cours de l'étude. Parmi eux, 1 (1,2%) patient du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg a eu des EIG considérés comme liés au traitement à l'étude (angioœdème, ulcère aphteux, candidose orale et augmentation de la lipase) versus 1 (1,1%) patient du groupe placebo (méningo-encéphalite à Herpès Simplex Virus et métastases cérébrales). L'incidence des myasthénies auto-immunes considérées comme graves a été de 2,3% (2/86) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et de 5,7% (5/88) dans le groupe placebo.

L'incidence des arrêts de traitement pour EI a été de 4,7% (4/86) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg (ulcère aphteux, COVID-19, augmentation des enzymes hépatiques et ulcération buccale) contre 2,3% (2/88) dans le groupe placebo (hémorragie cérébrale et hyperemesis gravidarum).

Un décès (1,2%) est survenu dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg (COVID-19) versus 1 (1,1%) décès dans le groupe placebo (hémorragie cérébrale). Aucun n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Population réfractaire

Au total, 88,6% (39/44) des patients du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 77,3% (34/44) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI au cours de l'étude.

Parmi l'ensemble des EI observés au cours de l'étude, 36,4% (16/44) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 29,5% (13/44) dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Un total de 13,6% (6/44) des patients du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 18,2% (8/44) des patients du groupe placebo ont rapporté un EIG au cours de l'étude.

Aucun décès n'est survenu dans le sous-groupe des patients réfractaires.

3.3.2 Données issues de l'étude RAISE-XT (MG0011)

A la date d'analyse intermédiaire du 8 septembre 2022, la durée médiane de traitement sous zilucoplan toutes doses confondues a été de 422,5 (7-1623) jours ou 421,8 patients-années.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI a été de 94 % ; **les EI rapportés durant l'étude d'extension RAISE-XT ont été de même ordre que ceux rapportés au cours de l'étude contrôlée randomisée en double-aveugle RAISE** avec comme principaux EI : des céphalées (18%), une myasthénie grave (26%), une infection à la COVID-19 (25%), une rhinopharyngite (15%), des nausées (15%), la diarrhée (15%), une arthralgie (14%), des infections des voies respiratoires supérieures (12%), des infections du tractus urinaire (12%), et des extrémités douloureuses (12%).

Le pourcentage de patients ayant eu des EI liés au traitement a été de 34 % (n=67) avec comme principaux EI les réactions au site d'injection : contusion au site d'injection (6%), douleur au site d'injection (4,5%) et nodule et rash au site d'injection (respectivement 2,0 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 8,5%.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG a été de 32 % (n=64) avec comme principaux EIG (> 1% des patients) : myasthenia gravis (n=15 patients [7,5%]), pneumonie COVID-19 (n=4 patients [2,0%]), COVID-19 (n=3 patients [1,5%]), pneumonie (n=3 patients [1,5%]) et infarctus du myocarde (n=3 patients [1,5%]).

Un total de cinq décès a été rapporté : 4 patients ayant rapporté un EI sous traitement conduisant au décès (deux arrêts cardiaques, une blessure à la tête et un décès) et 1 patient ayant rapporté un EI fatal après l'arrêt du traitement (probablement dû à un cancer sous-jacent de la prostate ou du pancréas). Aucun de ces EI ayant entraîné le décès n'a été considéré comme lié au traitement.

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au site d'injection (contusion au site d'injection [13,9 %] et douleur au site d'injection [7,0 %]) et des infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite [5,2 %], infection des voies respiratoires supérieures [3,5 %] et sinusite [3,5 %]).

3.3.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de ZILBRYSQ (zilucoplan) (version 0.4, 15/09/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	/
Risques importants potentiels	Infection à Neisseria, en particulier infection à méningocoques
Informations manquantes	Utilisation lors de la grossesse et allaitement Tolérance à long terme

3.3.5 Données issues du PSUR

Sans objet.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Données de l'accès compassionnels

Au total, 3 patients ont bénéficié de zilucoplan dans le cadre des autorisations d'accès compassionnels (AAC) octroyées entre avril 2022 et septembre 2023 : deux femmes, âgées de 80 ans et 53 ans, ainsi qu'un homme âgé de 30 ans. Les trois patients avaient une myasthénie généralisée (MGFA de classe III à IV) avec des anticorps aRACH.

Concernant les traitements reçus, les trois patients recevaient un traitement à base d'anticholinestérase, deux patients étaient traités avec des corticostéroïdes, un patient avait reçu de l'immunoglobuline par intraveineuse (IVIg), un patient avait reçu de l'insuline par voie intraveineuse et un patient un échange de plasma (EP). Les trois demandes de traitement ont été établies dans des services de neurologie de centres experts du réseau FILNEMUS (Grenoble, Lille et Nice).

Les données d'efficacité ont été évaluées en fonction de deux scores au cours du traitement par zilucoplan : le score Garches²⁶ et le score MG-ADL. Prenant en compte le faible effectif de patients concernés (n=3), les données collectées ne permettent par conséquent pas de retenir des conclusions fiables sur l'efficacité du traitement. Les résultats ne sont ainsi pas détaillés.

Concernant le profil de tolérance du zilucoplan, un cas grave mettant en jeu le pronostic vital a été rapporté par un médecin pour une patiente ayant des antécédents médicaux de colique biliaire (en cours), qui a reçu du zilucoplan à la dose de 32,4 milligrammes par jour. La patiente a eu une choléli-thiase, une lithiase biliaire (mettant en jeu le pronostic vital) et une augmentation de la lipase environ 51 jours après le début du traitement par le zilucoplan. La patiente a été hospitalisée en unité de soins intensifs. Le zilucoplan a été temporairement interrompu et la patiente a développé une aggravation de la myasthénie grave. Le zilucoplan n'a pas été jugé comme lié à cet événement indésirable.

3.4.2 Données de l'accès précoce pré-AMM

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période de juin 2023 à octobre 2023.

²⁶ Le score de Garches est un score permettant de noter la gravité et l'évolution de la myasthénie. Le score va de 0 à 100. Plus le score est bas, plus la gravité est élevée. 100 est donc un score normal, et 0 la gravité maximale. A l'inverse, le score MG-ADL varie de 0 (asymptomatique) à 24 (déficit maximal). Plus le score sera faible, meilleure sera la qualité de vie du patient.

Sur la période analysée, les caractéristiques de 9 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 55,4 ans, 66,7% (n=6/9) étaient des femmes et les patients avaient un poids moyen de 75,6 kg.

Le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 4,9 ans et tous les patients avaient une myasthénie auto-immune généralisée (MGFA) de classe III à IV. Les patients avaient reçu en moyenne 12 traitements antérieurs, dont des corticoïdes (n=7/9), de l'azathioprine (n=5/9), de la pyridostigmine (n=6/9), des immunoglobulines (n=4/9) et du rituximab (2/9).

Les prescripteurs étaient principalement des neurologues (n=7/9) et exerçaient majoritairement dans 6 centres hospitaliers de France métropolitaine correspondant à des centres de référence ou de compétence du réseau FILNEMUS.

La posologie de ZLBRYSQ (zilucoplan) était de 0,3mg/kg.

→ Variables d'efficacité et de qualité de vie :

Le score de Garches et le score MG-ADL depuis la première prise du traitement par zilucoplan et au cours des visites de suivi ont été uniquement collectés chez 1 patient sur une période de 3 mois et chez 2 patients sur une période d'un mois, ne permettent par conséquent pas de retenir des conclusions fiables sur l'efficacité du traitement. Les résultats ne sont ainsi pas détaillés.

→ Tolérance

Les données ont été recueillies entre le 09 mars 2023 et le 17 octobre 2023. Deux EI ont été relevés : une pancréatite aiguë à la suite d'une lithiase et colique biliaire non reliée au traitement par zilucoplan et une panniculite mésentérique non liée au traitement également. Seul un des deux patients concernés a poursuivi son traitement via l'accès précoce.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande d'accès précoce, une des trois études fournies est toujours en cours : l'étude d'extension de phase III (RAISE-XT - MG0011) en ouvert, jusqu'à 3 ans chez les adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée. Selon le laboratoire, il n'y a pas d'autre étude clinique prévue ou en cours.

4. Discussion

Au total, ZILBRYSQ (zilucoplan) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (RAISE), en groupe parallèles, multicentrique, réalisée chez 174 patients atteints de myasthénie acquise généralisée :

- sur le critère de jugement principal : variation du score MG-ADL à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion, avec une différence moyenne (ET) vs le groupe placebo de -2,09 points (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; p<0,001),
- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à 12 semaines (scores QMG, MGC et pourcentage de patients répondeurs),

- en termes de qualité de vie, avec une différence de variation moyenne de -2,5 points (IC95% [-4,45 ; -0,54], p=0,013), sur l'échelle MG-QOL15r de 30 points).

Cependant, la portée des résultats est limitée par plusieurs points :

- l'étude a été réalisée versus placebo dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements anti-myasthéniques ; les principaux traitements antérieurs reçus ayant été les anticholinestérasiques (96,6%), la prednisone (85,6%), les IgIV ou EP (69,0%), l'azathioprine (40,2%), le mycophénolate (32,8%), la ciclosporine (12,1%) et le tacrolimus (11,5%). Le nombre médian de traitements antérieurs reçus ainsi que la notion d'échec ou d'intolérance au traitement n'était pas rapportée,
- aucune donnée robuste n'était disponible sur le score moteur de Garches ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015, le premier n'ayant pas été évalué et le second ayant été évalué en tant que critère de jugement exploratoire,
- la majorité des patients avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade III à IV (72%) : grade II dans 28,2% (49/174) des cas, grade III dans 67,2% (117/174) des cas et grade IV dans 4,6% (8/174) des cas,
- les données d'efficacité sont limitées à court terme (données comparatives *versus* placebo à 12 semaines pour l'ensemble des patients inclus et données non comparatives sous zilucoplan avec une durée médiane d'exposition de 1,2 ans environ), ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique.

Le profil de tolérance de ZILUCOPLAN (zilucoplan) évalué au cours de ces études a été cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 autorisés à ce jour. Le principal risque est celui des infections à *Neisseria*, particulièrement *Neisseria meningitidis*. Les EI les plus fréquemment signalés étaient les céphalées, les ecchymoses au point d'injection, la myasthénie, la diarrhée, la douleur au point d'injection, l'infection urinaire, l'augmentation de l'amylase et de la lipase, la rhinopharyngite et l'œdème périphérique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérances, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie à court terme. L'impact sur la morbi-mortalité à long terme n'est à ce jour pas démontré compte-tenu des données limitées à long terme.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo,
- dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques ; les principaux traitements antérieurs reçus ayant été les anticholinestérasiques (96,6%), la prednisone (85,6%), les IgIV ou EP (69,0%), l'azathioprine (40,2%), le mycophénolate (32,8%), la ciclosporine (12,1%) et le tacrolimus (11,5%),

ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 ZILBRYSQ (zilucoplan) par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab], VYVGART [efgartigimod alfa] et ULTOMIRIS [ravulizumab]), en l'absence de donnée comparative.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

ZILBRYSQ (zilucoplan) n'a pas de place dans une telle situation.

Conformément au RCP (rubrique 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi) : « En raison de son mécanisme d'action, l'utilisation de zilucoplan peut augmenter la susceptibilité du patient à l'infection par *Neisseria meningitidis*. Par mesure de précaution, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoques, au moins 2 semaines avant le début du traitement par zilucoplan.

Si le traitement par zilucoplan doit commencer moins de 2 semaines après la vaccination contre l'infection à méningocoque, le patient doit recevoir un traitement antibiotique prophylactique approprié jusqu'à 2 semaines après la première dose de vaccination.

Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y, W et, lorsqu'ils sont disponibles, contre le séro-groupe B, sont recommandés pour prévenir les infections par sérogroupes de méningocoques les plus pathogènes. La vaccination et le traitement antibiotique prophylactique doivent être effectués conformément aux directives les plus récentes. [...] Les patients traités par zilucoplan doivent recevoir une carte d'alerte patient et un guide patient/soignant. »

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, c'est-à-dire 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 antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, sont :

- les médicaments avec AMM recommandés en 2ème ligne et plus cités dans le tableau : VYVGART (efgartigimod alfa), ULTOMIRIS (ravulizumab) et SOLIRIS (eculizumab),
- les traitements immunosuppresseurs de 2ème 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,
- les alternatives hors médicamenteuses : échanges plasmatiques et thymectomie,

Dans le périmètre non retenu au remboursement correspondant aux autres situations couvertes par le champ de l'AMM : les traitements de fond immunosuppresseurs de 1ère ligne : corticoïdes (avec AMM), azathioprine, mycophénolate mofétil (tous deux hors AMM).

5.3 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 ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 zilucoplan par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du score MG-ADL à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence moyenne (ET) de -2,09 (0,58) points),
- dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion puis concomitamment des traitements antimyasthéniques (anticholinestérasiques (96,6%), prednisone (85,6%), les IgIV ou EP (69,0%), azathioprine (40,2%), mycophénolate (32,8%), la ciclosporine (12,1%) et tacrolimus (11,5%)), sans précision du nombre médian de traitement antérieurs reçus,
- du profil de tolérance rapporté lors des études cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 et avec des incertitudes à long terme,

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 s'agit d'un traitement de 1^{ère} 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, ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 et la qualité de vie uniquement à court terme versus placebo,
 - une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité à long terme, compte tenu des données limitées disponibles,
- une absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie,

ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) 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 de ZILBRYSQ (zilucoplan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription de ZILBRYSQ (zilucoplan) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo :
 - en termes de variation du score MG-ADL à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principale), avec une différence moyenne (ET) de -2,09(0,58) points (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; p<0,001),
 - sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à 12 semaines (scores QMG, MGC et pourcentage de patients répondeurs),
 - en termes de qualité de vie mesurée par l'échelle spécifique MG-QOL15r, avec une différence de variation moyenne de -2,5 points (IC95% [-4,45 ; -0,54], p=0,013) sur 30 points,

mais au regard :

- des données d'efficacité comparatives limitées à court terme (12 semaines),
- du profil de tolérance rapporté lors des études cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 et avec des incertitudes 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 ou ravulizumab en raison d'un développement concomitant,

la Commission considère que, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), ZILBRYSQ 40 mg/mL (zilucoplan), solution injectable en seringue préremplie, 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 SOLIRIS [eculizumab].

5.5 Population cible

La population cible de ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 / 100 000 habitants en Europe selon Orphanet.²⁷

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 65,4/1 000 000.²⁸

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)²⁸.

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 1er janvier 2022, on recensait 53 405 857 adultes en France²⁹ 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 quarts des patients³ 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.

Ainsi la population cible de ZILBRYSQ (zilucoplan) 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.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

²⁷ 1 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

²⁸ 2 Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfamyasthenie [accédé le 15/02/2024]

²⁹ 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-sul0KZWbBzhHLrdQdAOQ9eoKM2jM#tableau-figure1>

→ Autres recommandations

Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 ZILBRYSQ (zilucoplan) 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 2ème 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 de ZILBRYSQ (zilucoplan) par rapport à celui-ci.

Enfin, la Commission recommande également une actualisation du PNDS « Myasthénie auto-immune » de 2015 pour intégrer les nouveaux traitements disponibles et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune. La Commission réévaluera l'ensemble des médicaments dans l'indication concernée selon l'évolution des données cliniques et de la stratégie thérapeutique.

ZILBRYSQ 16,6 mg, 23 mg et 32,4 mg, 27 mars 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr