

N/Réf. : 6 516 602 3 / 6 062 403 6 / 6 360 671 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**Zilucoplan UCB Pharma 16,6 mg, solution injectable en seringue préremplie
Zilucoplan UCB Pharma 23 mg, solution injectable en seringue préremplie
Zilucoplan UCB Pharma 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 20/09/2022, complétée le 19/10/2022 et le 24/01/2023.

Nom du demandeur : UCB Pharma SA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

Zilucoplan UCB Pharma 16,6 mg, solution injectable en seringue préremplie
Zilucoplan UCB Pharma 23 mg, solution injectable en seringue préremplie
Zilucoplan UCB Pharma 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie

DCI/nom de code : Zilucoplan

Indication thérapeutique revendiquée :

Zilucoplan est indiqué pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée non contrôlée chez les patients adultes avec présence d'auto-anticorps anti-RACH en cas de contre-indication, d'intolérance ou de réponse insuffisante aux traitements immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs disponibles.

Toute demande d'accès précoce pour zilucoplan doit faire l'objet d'une validation d'indication par une équipe d'experts d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Zilucoplan UCB Pharma 16,6 mg, 23 mg et 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique :**

Zilucoplan est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH.

Toute demande d'accès précoce au traitement par zilucoplan doit faire l'objet d'une validation d'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS.

En cas d'indication non évidente l'avis pourra être conditionné à un avis de la commission thérapie innovante de la filière FILNEMUS.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Fait à Saint-Denis,

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité Zilocuplan fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est celui qui a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'essais cliniques et par ailleurs, celui faisant l'objet de la demande d'AMM. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation de l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre de plusieurs essais cliniques menés dans la myasthénie grave généralisée. Dans ce contexte, les données non-cliniques étaient suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients. Les données toxicologiques/précliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Zilucoplan est un inhibiteur du composant C5 de la voie du complément. Son efficacité dans la myasthénie auto-immune généralisée est basée sur une étude clinique de phase 3 randomisée en double aveugle de 12 semaines, comparant zilucoplan à la dose de 0.3mg/Kg/j administré par la voie sous-cutanée à un placebo.

Une étude d'extension en ouvert est en cours à la même dose.

Les études cliniques versées à l'appui de la demande d'AAP correspondent à celles soumises dans le cadre de la demande d'AMM.

174 patients adultes ont été randomisés dans l'étude de phase 3. Tous avaient un diagnostic confirmé de myasthénie généralisée auto-immune avec une sérologie auto-anticorps RACH positive. Ils devaient présenter, lors du dépistage et à l'inclusion, un score MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) ≥ 6 points et un score QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Score) ≥ 12 points. En outre, 4 ou plus des éléments du score QMG devaient être ≥ 2 .

Le score MG-ADL à l'inclusion était de 10,6 en moyenne et le score QMG 19,1 en moyenne. Les symptômes étaient donc plutôt modérés à sévères. Une majorité de patients (71,8%) étaient aux stades MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) modérés à sévères (III et IV): Environ la moitié étaient réfractaires.

97,1% des patients à l'étude ont reçu un traitement de la myasthénie généralisée concomitant à zilucoplan, à des doses stables, principalement des inhibiteurs de la cholinestérase et des corticoïdes, et en moindre proportion des immunosuppresseurs autres que les corticoïdes.

Le critère de jugement principal était la variation du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 12. La réduction de ce score dans le groupe zilucoplan comparativement au placebo était statistiquement significative: -4,39 points dans le groupe zilucoplan et -2,30 points dans le groupe placebo (différence moyenne: -2,09 (0,58) ; IC 95 % [-3,24, -0,95]; $p < 0,001$).

Les critères de jugement secondaires clés étaient la variation du score total QMG, du score total MGC et du score total MG-QOL-15r entre l'inclusion et la semaine 12. Pour tous ces scores, la réduction dans le groupe zilucoplan comparativement au placebo était statistiquement significative:

- score QMG: différence moyenne -2,94, IC 95% [-4,39, -1,49] ; p<0,001
- score MGC: différence moyenne -3,20, IC 95% [-5,24, -1,16] ; p=0,0023
- score MG-QOL15r: différence moyenne -2,49, IC [-4,45, -0,54] ; p=0,0128

La taille de l'effet du traitement pour les scores MG-ADL, QMG et MGC est considérée cliniquement pertinente.

Le pourcentage de patients atteignant une réduction du score MG-ADL ≥ 3 points à la semaine 12 sans traitement de secours (répondeurs MG-ADL) et le pourcentage de patients atteignant une réduction du score QMG ≥ 5 points à la semaine 12 sans traitement de secours (répondeurs QMG) faisaient partie des autres critères secondaires. Les différences entre les groupes zilucoplan et placebo étaient statistiquement significatives (OR 3,184 [p<0,001] pour les répondeurs MG-ADL et OR 2,865 [p=0,0012] pour les répondeurs QMG).

À la date du gel de la base de données pour l'analyse intermédiaire de l'étude d'extension, 199 patients avaient été admis dans cette étude et 158 patients avaient atteint 24 semaines de traitement. Tous les traitements concomitants de la myasthénie ont été maintenus à une dose stable.

Les données de l'étude d'extension sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de zilucoplan au moins jusqu'à la semaine 24.

Les données de sécurité montrent un profil équivalent à celui des autres inhibiteurs du complément autorisés à ce jour. Le principal risque est celui des infections à *Neisseria*, particulièrement *Neisseria meningitidis*. Les événements indésirables 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 lipase, la rhinopharyngite et l'œdème périphérique.

En conclusion, compte-tenu d'un mécanisme d'action connu (inhibiteur du complément) dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée, des résultats cliniques positifs de l'étude de phase 3 et de l'étude d'extension, du profil de sécurité comparable à celui des médicaments présentant le même mécanisme d'action déjà autorisés, et au vu de la complexité de la prise en charge de cette maladie grave et invalidante, le rapport bénéfice risque de zilucoplan est présumé positif à ce jour dans l'indication retenue ci-dessous.

La prise en charge thérapeutique des patients par zilucoplan devra être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS, ce qui est conforme aux recommandations nationales.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Zilucoplan UCB Pharma 16,6 mg, 23 mg et 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique : « 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. Toute demande d'accès précoce au traitement par zilucoplan doit faire l'objet d'une validation d'indication par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS. En cas d'indication non évidente l'avis pourra être conditionné à un avis de la commission thérapie innovante de la filière FILNEMUS».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée en vue de la mise à disposition des conditionnements autorisés pour les essais cliniques et ce de façon transitoire pendant un délai de 4 mois après octroi de AAP considérant que les mentions figurant sur l'étiquette de la seringue préremplie et sur le conditionnement extérieur sont traduites en français et conformes aux mentions minimales requises par l'article R. 5121-144, hormis celles du nom et de l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament.

Toutefois, la notice incluse dans ces conditionnements sera conforme à l'AAP.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice