

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT AAP

1. DENOMINATION 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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zilucoplan UCB Pharma 16,6 mg, solution injectable en seringue préremplie :

Chaque seringue préremplie de 0,416 ml contient 16,6 mg de zilucoplan sous forme de zilucoplan sodique (40 mg/mL).

Zilucoplan UCB Pharma 23 mg, solution injectable en seringue préremplie :

Chaque seringue préremplie de 0,574 ml contient 23,0 mg de zilucoplan sous forme de zilucoplan sodique (40 mg/mL).

Zilucoplan UCB Pharma 32,4 mg, solution injectable en seringue préremplie :

Chaque seringue préremplie de 0,810 ml contient 32,4 mg de zilucoplan sous forme de zilucoplan sodique (40 mg/mL).

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Le pH de la solution est d'environ 7,0. Chaque seringue à usage unique contient le zilucoplan (40mg/mL) dans une solution iso-osmotique tamponnée de phosphate de sodium mono-basique/phosphate de sodium di-basique, de chlorure de sodium et d'eau pour préparation injectable.

La solution est claire à légèrement opalescente et incolore, sans particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indication thérapeutique dans le cadre de l'accès précoce zilucoplan

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

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de commencer le traitement par zilucoplan les patients doivent être vaccinés contre *Neisseria meningitidis*. 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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La dose recommandée est de 0,3 mg/kg, administrée en une injection sous-cutanée (SC) quotidienne.

Le tableau 1 indique la dose quotidienne totale de zilucoplan par tranche de poids corporel.

Tableau 1: Dose journalière totale par tranche de poids corporel

Poids corporel du patient	Dose	Nombre de seringues préremplies (PFS)
≥43 à <56 kg	16,6 mg	1
≥56 à <77 kg	23,0 mg	1
≥77 à <150 kg	32,4 mg	1

L'expérience est limitée chez les patients pesant moins de 43 kg et plus de 150 kg. Ces patients doivent recevoir la dose la plus faible et la plus élevée, respectivement.

La dose quotidienne doit être administrée approximativement à la même heure chaque jour.

Les patients traités par zilucoplan doivent recevoir une carte d'alerte patient et un guide patient/soignant.

A ce jour, les données d'efficacité et de sécurité sont disponibles jusqu'à 24 semaines de traitement.

Oubli d'une dose

Si la dose de zilucoplan est oubliée, administrez-la le jour même, puis continuez à prendre la dose normale le jour suivant. Ne pas administrer plus d'une dose par jour.

Populations particulières

- *Personnes âgées:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données cliniques pour des patients au-delà de l'âge de 85 ans

- *Sexe:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance rénale:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données sur les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance hépatique:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

- *Population pédiatrique:*

La sécurité et l'efficacité de zilucoplan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- *Origine ethnique:*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2).

- *Patients myasthéniques de stade V:*

Il n'existe pas de données cliniques chez les patients myasthénique de stade MGFA V

Mode d'administration

Le zilucoplan est administré par injection sous-cutanée.

Les sites d'injection appropriés sont la cuisse, l'abdomen et l'arrière du bras.

Les sites d'injection doivent être alternés et les injections ne doivent pas être effectuées dans des zones où la peau est sensible, érythémateuse, meurtrie, indurée ou dans des zones où la peau présente des cicatrices ou des vergetures.

L'administration doit être effectuée par une personne formée aux techniques d'injection et suivant les instructions.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les patients qui ne sont pas actuellement vaccinés contre *Neisseria meningitidis* (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant une infection non résolue à *Neisseria meningitidis*.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement notés.

Infections à Neisseria

Infection à méningocoques

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 sérogroupes de méningocoques les plus pathogènes. La vaccination et le traitement antibiotique prophylactique doivent être effectués conformément aux directives les plus récentes.

Pendant le traitement par zilucoplan, les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et les symptômes d'une infection à méningocoques et être évalués immédiatement si une infection est suspectée. En cas de suspicion d'infection à méningocoque, des mesures appropriées, telles qu'un traitement par antibiotiques et l'arrêt du traitement par zilucoplan, doivent être prises jusqu'à ce que l'infection à méningocoque puisse être exclue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes d'infection à méningocoques.

Aucun cas d'infection à méningocoque n'a été signalé dans les études de phase 2 et de phase 3 contrôlées par placebo avec zilucoplan dans la MG.

Autres infections à Neisseria

En plus de *Neisseria meningitidis*, les patients traités par zilucoplan peuvent également être sensibles aux infections par d'autres espèces de *Neisseria*, comme les infections gonococciques. Les patients doivent être informés de l'importance de la prévention et du traitement de la gonorrhée.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par seringue préremplie, c'est-à-dire essentiellement "sans sodium"

Interruption du traitement chez les patients atteints de MG

La MGg étant une maladie chronique, les patients bénéficiant du traitement par zilucoplan qui interrompent le traitement doivent être suivis afin de dépister des symptômes de la maladie sous-jacente. En cas de survenue de symptômes de la MGg après l'interruption du traitement, la reprise du traitement par le zilucoplan doit être envisagée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. D'après les résultats des tests *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue entre le zilucoplan et un inhibiteur ou un inducteur des principales enzymes CYP ou des transporteurs.

Le zilucoplan n'est pas un substrat des principales enzymes CYP ou transporteurs (voir rubrique 5.2).

Associations contre-indiquées : non renseignées

Associations déconseillées : non renseignées

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : non renseignées

Associations à prendre en compte : non renseignées

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de zilucoplan chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects concernant la reprotoxicité (voir section 5.3).

Les données recueillies à partir d'un modèle de transfert placentaire humain *ex vivo* en circuit fermé suggèrent un faible taux de transfert du zilucoplan (0.5-1.0%) dans le compartiment foetal. Le taux de transfert de 0,5 % a été observé à une concentration plasmatique à l'état d'équilibre de 10 µg/mL de zilucoplan, correspondant à une dose thérapeutique de 0,3 mg/kg. La pertinence clinique de ces données dans les grossesses humaines est inconnue.

La décision sur l'utilisation potentielle de zilucoplan lors de la planification et pendant la grossesse doit être prise sur une base individuelle, en tenant compte de l'impact de la maladie pour la femme et sa grossesse, ainsi que de l'incertitude sur l'effet potentiel de zilucoplan sur le foetus.

Allaitement

On ignore si le zilucoplan est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion orale par le bébé. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le traitement par le zilucoplan doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, ainsi que de tout effet indésirable potentiel, au regard du bénéfice du traitement pour la femme en fonction de son état sous-jacent.

Fertilité

L'effet de zilucoplan sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les études menées sur les animaux n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir section 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Zilucoplan n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables du médicament (EI) les plus fréquemment rapportés étaient des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures.

Liste tabulée des effets indésirables

Au total, 127 patients ont été traités par le zilucoplan dans le cadre d'études cliniques contrôlées par placebo dans le cadre de la MGg et de l'IMNM (ImmuneMediated -Necrotizing Myopathy), ce qui représente 28,3 années patients d'exposition. Le tableau 2 présente les incidences pour les effets indésirables du médicament observés dans les études groupées contrôlées par placebo -dans le cadre de la gMG et de l'IMNM, répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2: Liste des effets indésirables dans les études cliniques

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Diarrhée
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'amylase
	Fréquent	Augmentation de la lipase
	Peu fréquent	Augmentation des éosinophiles dans le sang

Description des effets indésirables spécifiques :

Réactions au site d'injection

Les termes les plus courants étaient ecchymose au site d'injection, douleur, nodule, prurit et hématome. Tous les cas étaient sans gravité, des événements ont conduit à l'arrêt du traitement. Dans les études groupées contrôlées par placebo, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 25,2 % des patients traités par zilucoplan et chez 14,4 % des patients traités par placebo.

Infections des voies respiratoires supérieures

Les termes les plus courants étaient rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et sinusite. Plus de 95 % des cas étaient sans gravité, de sévérité légère ou modérée et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Dans les études groupées contrôlées par placebo, des infections des voies respiratoires supérieures ont été rapportées chez 13,4 % des patients traités par le zilucoplan et chez 6,8 % des patients traités par le placebo.

Augmentation des enzymes pancréatiques

Des élévations de la lipase et/ou de l'amylase ont été observées. Celles-ci étaient transitoires et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement.

Augmentation des éosinophiles dans le sang

Des élévations des éosinophiles sanguins ont été observées. Celles-ci étaient transitoires, n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement

Immunogénicité

Dans l'étude MG0010, les patients ont été testés pour la positivité de l'anticorps anti-médicament (AAM) et la -positivité des anticorps antiPEG -(polyéthylène glycol). Au total, 2 patients (2,3 %) du groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et du groupe placebo étaient AAM positifs. Au total, 8 patients (9,3 %) dans le groupe zilucoplan 0,3 mg/kg et 6 patients (6,8 %) dans le groupe placebo étaient positifs aux anticorps antiPEG, respectivement. Les titres d'anticorps étaient faibles et il n'y avait aucune preuve d'une association entre un statut AAM positif ou un statut antiPEG positif et l'incidence des effets indésirables.

4.9. Surdosage

Une expérience limitée avec des doses supérieures à la dose recommandée de zilucoplan est disponible à partir d'essais cliniques chez l'homme.

Dans une étude sur des volontaires sains où 32 participants ont été exposés à des doses supratherapeutiques de 0,6 mg/kg, administrées par voie sous-cutanée pendant un maximum de 7 jours, les données de sécurité étaient conformes au profil de sécurité de la dose recommandée.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe et symptôme d'effet indésirable et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié. **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de zilucoplan chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le zilucoplan inhibe les effets du C5 par un double mécanisme d'action. Il se lie spécifiquement à la protéine du complément C5, inhibant ainsi son clivage par la C5 convertase en C5a et C5b, ce qui entraîne une régulation à la baisse de l'assemblage et de l'activité cytolytique du MAC. De plus, en se liant à la partie C5b de C5, le zilucoplan empêche stériquement la liaison de C5b à C6, ce qui empêche l'assemblage et l'activité ultérieurs du MAC, si du C5b est formé.

Effets pharmacodynamiques

Dans l'étude de phase 3 sur la MGg (MG0010), les patients ont reçu du zilucoplan à raison de 0,3 mg/kg ou un placebo par jour pendant 12 semaines. De même, une inhibition complète du complément de 97,5 % a pu être observée de la semaine 1 à la semaine 12 avec le zilucoplan.

Cet effet s'est maintenu dans l'étude de prolongation ouverte de phase 3 MG0011, où l'inhibition du complément à la semaine 12 était de 97,3 % chez les patients traités par le zilucoplan dans les études

MG0009 ou MG0010 et de 95,9 % chez les patients traités par placebo dans les études MG0009 ou MG0010 et passés au zilucoplan dans l'étude se suivi en ouvert.

Les données de l'étude de phase 3 démontrent une inhibition rapide, complète et durable du complément avec le zilucoplan 0,3 mg/kg.

Efficacité et sécurité clinique

L'innocuité et l'efficacité du zilucoplan ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de 12 semaines, randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo, MG0010 (RAISE), et de l'étude de suivi en ouvert MG0011 (RAISEXT).

Étude MG0010 (RAISE) :

174 patients ont été recrutés, âgés d'au moins 18 ans, présentant une -myasthénie généralisée positive aux anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, un score des activités de la vie quotidienne de la myasthénie (MG-ADL) ≥ 6 et un score quantitatif de la myasthénie (QMG) ≥ 12 (voir tableau 3).

Les patients ont été traités par zilucoplan 0,3 mg/kg une fois par jour ou par placebo. Un traitement standard stable pendant toute la période de 12 semaines était autorisé.

Le critère d'évaluation principal était le changement du score total de la MG-ADL entre le début de l'étude et la semaine 12.

Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient l'évolution des scores totaux : du QMG (Quantitative Myasthenia Gravis, du Myasthenia Gravis Composite (MGC) et du score qualité de vie de la MG (MGQoL15r) entre le début de l'étude à la semaine 12 du score total.

Le tableau 3 présente un résumé des caractéristiques à l'inclusion des patients dans l'étude, qui étaient représentatives de la vaste population de MGg positive aux anticorps anti-RACH.

Tableau 3: Caractéristiques démographiques et pathologiques de base des patients recrutés dans l'étude MG0010

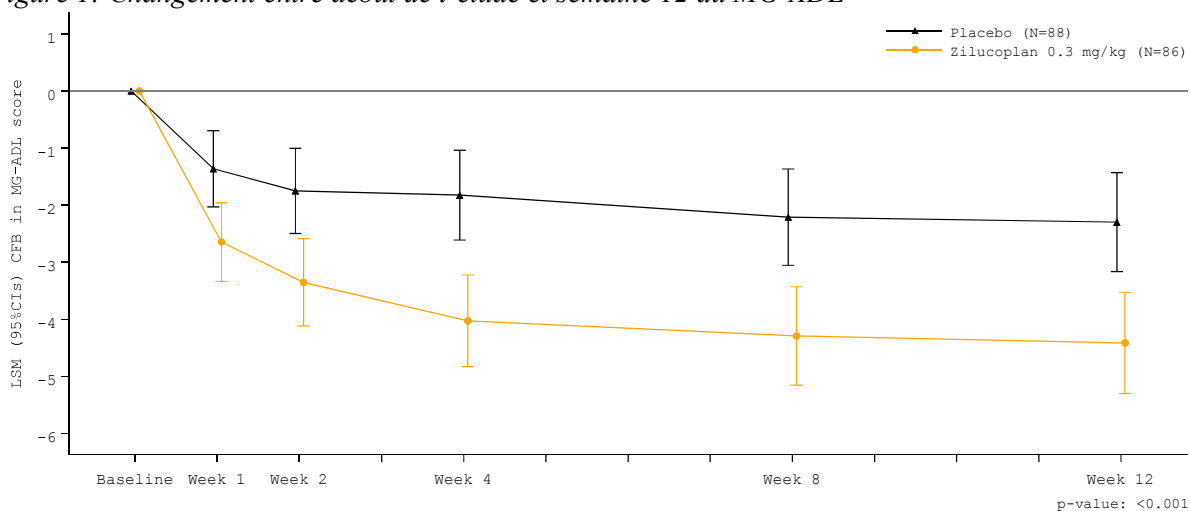
	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)
Âge, années, moyenne (SD)	52.6 (14.6)	53.3 (15.7)
Âge au moment de l'apparition, années, moyenne (ET)	43.5 (17.4)	44.0 (18.7)
Sexe, homme, n (%)	34 (39.5)	41 (46.6)
MGFA Classe II	22 (25.6)	27 (30.7)
MGFA Classe III	60 (69.8)	57 (64.8)
MGFA Classe IV	4 (4.7)	4 (4.5)
Score MGADL au départ, moyenne (SD)	10.3 (2.5)	10.9 (3.4)
Score QMG de base moyenne (SD)	18.7 (3.6)	19.4 (4.5)
Score MGC de base, moyenne (SD)	20.1 (6.0)	21.6 (7.2)
Score initial de la MGQoL15r, moyenne (ET)	18.6 (6.6)	18.9 (6.8)
Réfractaire au traitement, oui, n (%)	44 (51.2)	44 (50.0)
Durée de la maladie, années, moyenne (ET)	9.3 (9.5)	9.0 (10.4)

La majorité des participants à l'étude ont reçu un traitement pour la MGg au départ, qui comprenait des parasympathomimétiques, des corticostéroïdes systémiques et des immunosuppresseurs.

L'effet du traitement dans le groupe zilucoplan pour les 4 critères d'évaluation a débuté rapidement à la semaine 1, a augmenté jusqu'à la semaine 4 et s'est maintenu jusqu'à la semaine 12.

À la semaine 12, une amélioration cliniquement significative et hautement statistiquement significative du score total MG-ADL (figure 1) et du score total QMG a été observée pour le zilucoplan par rapport au placebo.

Figure 1: Changement entre début de l'étude et semaine 12 du MG-ADL



Analyse basée sur le modèle MMRM ANCOVA

Changement cliniquement significatif = -changement de 2 points du score MG-ADL

À la semaine 12, 73,1 % des patients du groupe zilucoplan étaient des répondeurs cliniques au MGADL (défini comme ayant une diminution d'au moins 3 points du score MG-ADL) sans traitement de secours, contre 46,1 % dans le groupe placebo (hautement significatif sur le plan statistique avec $p < 0,001$). 58,0% des patients du groupe zilucoplan étaient des répondeurs cliniques au QMG (définis comme ayant une diminution d'au moins 5 points du score QMG) sans traitement de secours, contre 33,0% dans le groupe placebo (statistiquement significatif avec $p = 0,0012$). La proportion de répondeurs cliniques à des seuils de réponse plus élevés était systématiquement plus importante pour le zilucoplan que pour le placebo. 14,0 % des patients du groupe zilucoplan ont atteint une expression minimale des symptômes (score MG-ADL de 0 ou 1 ; MSE Minimal Symptom Expression) sans traitement de secours, contre 5,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,0885$).

À la semaine 12, une amélioration cliniquement significative et statistiquement significative du score total de la MG-C et une amélioration statistiquement significative du score total de la MGQoL15r ont été observées pour le zilucoplan par rapport au placebo.

Le tableau 4 présente le changement entre le début de l'étude et la semaine 12 des scores totaux de la MG-ADL, du QMG, de la MG-C et du MGQoL15r.

Tableau 4: Changement dans les scores totaux de MGADL-, QMG, MGC et MGQoL15r à semaine 12 depuis l'inclusion

Critères d'évaluation : Changement entre début de l'étude et semaine 12 : LS Moyenne (IC 95 %)	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Zilucoplan changement LS différence moyenne vs. placebo (IC 95%)	P value*
MG-ADL	-4.39 (-5.28, -3.50)	-2.30 (-3.17, -1.43)	-2.09 (-3.24, -0.95)	< 0.001
QMG	-6.19 (-7.29, -5.08)	-3.25 (-4.32, -2.17)	-2.94 (-4.39, -1.49)	< 0.001
MG-C	-8.62 (-10.22, -7.01)	-5.42 (-6.98, -3.86)	-3.20 (-5.24, -1.16)	0.0023
MGQoL15r	-5.65 (-7.17, -4.12)	-3.16 (-4.65, -1.67)	-2.49 (-4.45, -0.54)	0.0128

*Analyse basée sur un modèle ANCOVA MMRM.

À la semaine 12, la proportion cumulative de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours était plus faible dans le groupe zilucoplan (5 %) que dans le groupe placebo (12 %). La différence entre le zilucoplan et le placebo a été observée pour la première fois à la semaine 2 (jour 15) ; cette différence s'est maintenue jusqu'à la semaine 12 (jour 84) .

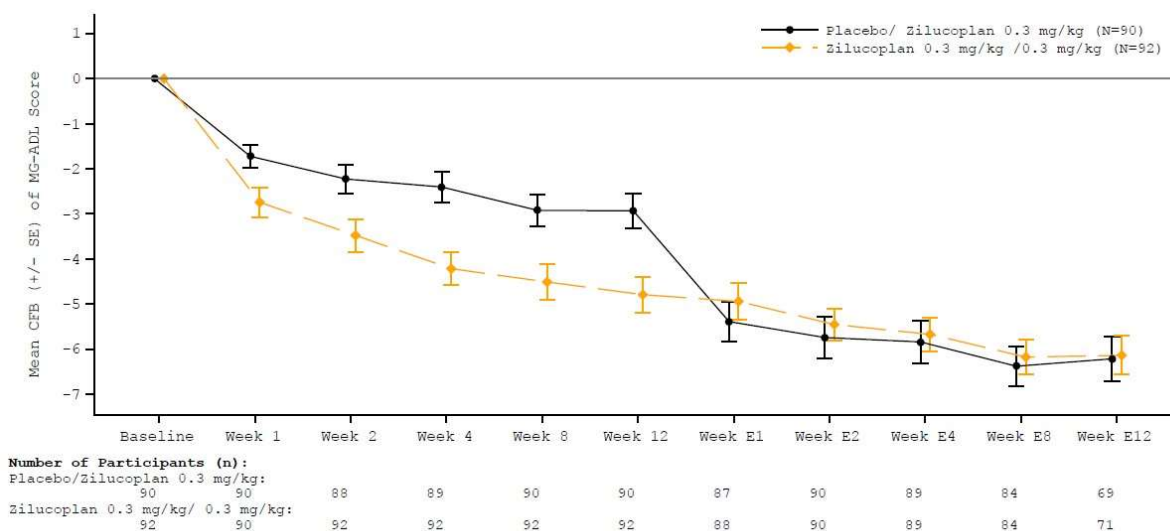
Étude MG0011 (RAISE-XT) :

199 patients ayant participé aux études de phase 2 (MG0009) ou de phase 3 (MG0010) contrôlées par placebo ont participé à l'étude de suivi en ouvert (MG0011) et ont été traités par 0,3 mg/kg de zilucoplan par jour. Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation des scores MG-ADL, QMG, MG-C et MG-QoL15r entre inclusion et semaine 12 de la période de suivi en ouvert.

Les patients qui ont été traités par le zilucoplan 0,3 mg/kg pendant 12 semaines dans l'une des études contrôlées par placebo ont continué à s'améliorer sur les 4 critères d'évaluation de la semaine 1 à la semaine 12 de l'étude d'extension en ouvert.

Les patients qui ont été traités par placebo pendant 12 semaines dans l'une des études contrôlées par placebo ont montré des améliorations rapides dans les 4 critères d'évaluation, dès la semaine 1 après le passage au zilucoplan, et ces améliorations se sont poursuivies jusqu'à la semaine 12 de la période d'extension en ouvert. Ces améliorations étaient cliniquement pertinentes pour MG-ADL, QMG et MGC.

Figure 2: Variation moyenne du score total de MG-ADL entre le début de l'étude en double aveugle et la semaine 12 de l'extension ouverte.



Le tableau 5 présente l'évolution, entre le début de l'étude à double insu et la 12e semaine de l'extension en ouvert, des scores totaux de MG- ADL, QMG, MGC et MG- QoL 15r.

Tableau 5: Variation moyenne, entre le début de l'étude en double aveugle et la semaine 12 de l'extension ouverte, des scores totaux de MG-ADL-, QMG, MGC et MGQoL15r.

Critères d'évaluation : Score total à la semaine 12 : Moyenne (SE)	Zilucoplan 0,3 mg/kg/0,3 mg/kg	Placebo/zilucoplan 0,3 mg/kg
MG-ADL	- 6.14 (0.43)	- 6.22 (0.49)
QMG	- 8.29 (0.55)	- 7.65 (0.69)
MGC	- 12.16 (0.76)	- 12.87 (0.97)
MG-QoL15r	- 9.41 (0.94)	- 8.90 (0.86)

analyse basée sur un modèle ANCOVA MMRM

SE = Erreur standard

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec le zilucoplan dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement de la myasthénie grave. Voir section 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du zilucoplan et de ses principaux métabolites circulants (RA102758 et RA103488) ont été évaluées chez des sujets adultes sains et chez des patients souffrant de MGg.

Absorption

Après l'administration sous-cutanée quotidienne unique et multiple de 0,3 mg/kg de zilucoplan chez des sujets sains, le zilucoplan a atteint sa concentration plasmatique maximale généralement entre 3 et 6 heures après administration de la dose.

Dans l'étude MG0010 menée chez des patients atteints de MGg, après l'administration sous-cutanée quotidienne répétée de 0,3 mg/kg de zilucoplan, les concentrations plasmatiques de zilucoplan étaient constantes, les concentrations minimales à l'état d'équilibre étant atteintes à la semaine 4 du traitement par le zilucoplan et maintenues jusqu'à la semaine 12

Distribution

Le zilucoplan et ses 2 principaux métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %). Le volume moyen de distribution du zilucoplan (Vc/F) obtenu à partir d'une analyse pharmacocinétique de population est de 3,51 litres.

Biotransformation

Le zilucoplan n'est pas un substrat des principales enzymes CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A). Dans le plasma, 2 métabolites majeurs, RA103488 et RA102758 ont été détectés. La formation de RA103488 est principalement due au cytochrome CYP450 4F2. Le RA103488 a une activité pharmacologique similaire à celle du zilucoplan mais est présent à une concentration beaucoup plus faible par rapport au zilucoplan. La contribution du RA103488 à l'activité pharmacologique est faible. Le RA102758 est pharmacologiquement inactif. De plus, en tant que peptide, le zilucoplan devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies du catabolisme.

Élimination

En tant que peptide, le zilucoplan devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques. La demi-vie moyenne d'élimination terminale du plasma était d'environ 172 heures (7- 8 jours). L'excrétion du zilucoplan et de ses métabolites a été mesurée à la fois dans les urines et les fèces et était négligeable ou <1%.

Linéarité/non-linéarité

Dans l'analyse pharmacocinétique de la population, il n'y avait aucune dépendance de la pharmacocinétique du zilucoplan par rapport à la dose ou à l'administration unique ou multiple, ce qui indique que pour la dose thérapeutique de 0,3 mg/kg, la pharmacocinétique du zilucoplan est linéaire.

Anticorps

Les incidences d'AAM et d'anticorps anti- PEG dans l'étude de phase 3 chez les patients atteints de gMG étaient comparables entre le groupe traité par le zilucoplan et le groupe traité par le placebo (voir section 4.8). Le statut des anticorps AAM et anti- PEG des patients traités par le zilucoplan n'a pas eu d'incidence sur les concentrations de zilucoplan.

Populations particulières *Personnes*

âgées :

D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas influencé la pharmacocinétique du zilucoplan. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du zilucoplan et de ses métabolites a été étudié dans le cadre d'une étude de phase 1 ouverte, au cours de laquelle une dose unique de 0,3 mg/kg de zilucoplan a été administrée à des sujets sains et à des sujets atteints d'insuffisance rénale grave. Sur la base des résultats pharmacocinétiques, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique :

Les effets d'une insuffisance hépatique modérée sur la pharmacocinétique du zilucoplan et de ses métabolites ont été étudiés dans le cadre d'une étude de phase 1 ouverte où une dose unique de 0,3 mg/kg de zilucoplan a été administrée à des sujets sains et à des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

L'exposition systémique au zilucoplan était inférieure de 24 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets sains, ce qui concorde avec une exposition systémique et une exposition maximale des deux métabolites plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets sains. L'exposition maximale au zilucoplan ainsi que la demi-vie terminale -étaient comparables dans les deux groupes. Une analyse pharmacodynamique plus poussée n'a pas identifié de différences significatives dans les taux de complément ou l'inhibition de l'activité du complément entre les deux groupes. Sur la base de ces résultats, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Origine ethnique :

Dans une étude clinique de phase 1 menée chez des sujets sains caucasiens et japonais, le profil pharmacocinétique du zilucoplan et de ses deux principaux métabolites a été comparé après une dose unique de 0,3 mg/kg et après des doses multiples de 0,3 mg/kg pendant 14 jours. Les résultats étaient généralement similaires entre les deux groupes. L'analyse pharmacocinétique de la population a démontré qu'il n'y a pas de différences entre les différentes catégories raciales (Noirs/Afro-américains, Asiatiques/Japonais et Caucasiens). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Sexe :

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence de pharmacocinétique entre les sexes n'a été observée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec le zilucoplan.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique anhydre

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation 3

ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Les patients peuvent conserver la seringue préremplie de zilucoplan à température ambiante dans son emballage d'origine jusqu'à 25°C pour une période de 3 mois maximum à l'abri de la lumière. Une fois que zilucoplan a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis au réfrigérateur et doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 3 mois ou avant la date de péremption

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie (verre de type I) avec une aiguille 29G ½" à paroi mince fermée par un bouchon à piston en caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère gris. L'aiguille est protégée par un capuchon protecteur.

Chaque- seringue préremplie est pré assemblée avec un dispositif de sécurité pour l'aiguille, une prise pour les doigts et un piston de couleur.

Les seringues pré remplies seront disponibles avec trois volumes différents pour permettre la posologie en fonction du poids du patient :

Seringue préremplie de 0.416 mL avec un piston

Seringue préremplie de 0,574 mL avec piston

Seringue préremplie de 0.810 mL avec piston

Boite de 7 seringues préremplies

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE UCB

PHARMA S.A.

420 rue d'Estienne D'Orves

92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

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

- 34009 589 037 7 9 : boite de 7 seringues préremplies en verre

Zilucoplan UCB Pharma 23 mg, solution injectable en seringue préremplie

- 34009 589 037 8 6 : boite de 7 seringues préremplies en verre

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

- 34009 589 037 9 3 : boîte de 7 seringues préremplies en verre

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire] <{JJ

mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement