

Résumé du rapport de synthèse n°1

Autorisation d'Accès Compassionnel protocolisée Zilucoplan

Période du 21 avril 2022 au 20 avril 2023

1. Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le zilucoplan 40mg/mL solution injectable en seringue préremplie. Zilucoplan (ZLP) est indiqué 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 et conformément aux éléments détaillés dans le PUT-SP (Protocole d'Utilisation Thérapeutique - Suivi des Patients).

Le premier accès compassionnel a été autorisé en avril 2022. Le PUT- SP a été mis en ligne sur le site de l'ANSM en septembre 2022, en Novembre 2022 puis mis à jour en février 2023.

Il s'agit du résumé du premier rapport de synthèse couvrant la période du 21 avril 2022 au 20 avril 2023. Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposé à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et est en cours d'évaluation.

2. Données recueillies

Ce résumé présente une synthèse des données recueillies dans le cadre de l'AAC sur la période du 21 avril 2022 au 20 avril 2023.

Les analyses présentées dans ce rapport ont été effectuées sur les données des patients dont la demande d'accès était complète et validée entre le 10 novembre 2022 et le 20 avril 2023 (date limite de recueil des données), depuis la mise en ligne du PUT-SP.

a) Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période considérée, UCB Pharma a reçu des demandes initiales et de renouvellement d'accès compassionnel au zilucoplan pour 3 patients.

Les trois patients ont été inclus et ont demandé au moins une fois le renouvellement de leur traitement pendant la période de collecte des données.

Outre les formulaires de demande d'accès au traitement, des données supplémentaires étaient enregistrées lors des visites d'initiation et de suivi (prévues tous les mois à partir de l'initiation du traitement).

Sur les trois patients traités par zilucoplan, deux avaient initié le traitement dans le cadre d'une demande exceptionnelle d'accès compassionnel. Pour ces deux patients, aucun formulaire d'initiation avec des données d'efficacité de base n'est disponible.

Les formulaires de suivi mensuel sont disponibles pour les trois patients à l'exception du formulaire de d'un patient qui n'a pas été renseigné.

La durée de suivi des patients exposés au zilucoplan, depuis la première visite d'initiation ou de suivi enregistrée jusqu'à la dernière visite enregistrée (visite de suivi ou visite d'arrêt du traitement) avant la DLP était de 57, 66 et 128 jours.

Un patient a interrompu le traitement au cours de la période considérée en raison de la survenue d'un événement indésirable (colique biliaire nécessitant une hospitalisation) évalué comme non relié au médicament selon l'investigateur (voir rubrique d).

Caractéristiques générales des patients

Les trois patients traités par zilucoplan dans le cadre de l'AAC étaient deux femmes, l'une âgée de 80 ans, et l'autre de 53 ans, ainsi qu'un homme âgé de 30 ans au moment de la première demande d'accès enregistrée. Les patients pesaient de 73 à 105 kg.

Caractéristiques de la maladie

Tous les patients présentaient une myasthénie grave généralisée (MGFA de classe III à IV) avec des anticorps anti-RACH+ et répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion établis dans le protocole.

Tous les patients recevaient ou avaient reçu un traitement concomitant : anticholinestérase (3), corticostéroïdes (2), immunoglobuline par intraveineuse (1) et échange plasmatique (1). Un patient était traité par irbesartan pour une hypertension artérielle.

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions ont été établies dans des services de neurologie de centres experts du réseau Filnemus.

b) Posologie du zilucoplan

Les doses de traitement étaient conformes aux doses recommandées dans le PUT-SP en fonction de leur poids corporel (0.3 mg/kg, soit 32,4 mg/j pour deux patients et 23,0 mg/j pour un patient) et la posologie a été inchangée pendant la période de suivi.

Un patient a interrompu son traitement par zilucoplan avant le deuxième renouvellement en raison d'un événement indésirable.

c) Données sur l'efficacité

L'évolution du score de Garches¹ et du score MG-ADL² (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) depuis la première visite pour laquelle des données ont été enregistrées jusqu'à la fin

¹ Le score de Garches est un score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents. Ce score est établi sur 100 points (score maximum correspondant à un état normal).

² Le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) est obtenu à partir d'un auto-questionnaire spécifique de la MG sur les symptômes au quotidien et sur 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 cliniquement pertinente.

de la période de suivi pour chaque patient traité par zilucoplan est présentée ci-dessous (tableau 1).

Pour les patients 2 et 3, les données de base pour les scores Garches et MG-ADL ne sont pas disponibles en raison de l'absence de collecte de données au moment de la première prise en charge par le zilucoplan.

Tableau 1 : Évolution des scores Garches et MG-ADL des patients traités par zilucoplan

	Visite d'initiation	Visite de suivi	Visite de suivi	Visite de suivi
Patient 1	01/02/2023	01/03/2023	30/03/2023 : interruption traitement	
Score de Garches	60	90	90	
Score MG-ADL	8	5	5	
Patient 2	27/12/2022 (suivi)	23/01/2023	03/03/2023	
Score de Garches	82	82	82	
Score MG-ADL	7	5	8	
Patient 3	05/12/2022 (suivi)	01/02/2023	08/03/2023	12/04/2023
Score de Garches	95	90	85	95
Score MG-ADL	6	6	6	4

d) Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport, un cas grave de colique biliaire mettant en jeu le pronostic vital a été signalé chez une patiente de 80 ans ayant des antécédents médicaux de colique biliaire (en cours). La patiente a présenté une cholélithiase, une colique biliaire et une augmentation de la lipase environ 51 jours après le début du traitement par le zilucoplan. Le zilucoplan a été temporairement interrompu et la patiente a développé une aggravation de la myasthénie grave. Le dechallenge était négatif pour le zilucoplan. L'évènement de colique biliaire a été rapporté comme étant non guéri et l'issue des autres événements est inconnue.

La causalité a été évaluée par l'investigateur comme non reliée au zilucoplan pour la colique biliaire. La causalité a été considérée comme reliée par défaut pour les autres événements (car non renseignée), par conséquent ce cas a été considéré comme relié.

Dans le tableau ci-dessous, les événements sont présentés par Preferred Terms (PT) et classés par System Organ Class (SOC).

Tableau 2 : Cas de pharmacovigilance reçus en France (Preferred Term)

System Organ Class (SOC)	Nombre d'évènements indésirables graves		Nombre d'évènements indésirables non graves		Nombre total d'évènements indésirables	
	Listé	Non Listé	Listé	Non Listé	Listé	Non Listé
<i>Preferred Term (PT)</i>						
Affections Hépatobiliaire						
<i>Douleur biliaire</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Cholélithiase</i>	0	1	0	0	0	1
Investigations						
<i>Lipase augmentée</i>	1	0	0	0	1	0
Affections du système nerveux						
<i>Myasthénie grave</i>	0	1	0	0	0	1
Caractéristiques socio-environnementales						
<i>A jeûn</i>	0	1	0	0	0	1
TOTAL	1	4	0	0	1	4

3. Conclusion

Selon les données recueillies dans le cadre de l'AAC de novembre 2022 à avril 2023, le traitement par zilucoplan a été prescrit conformément aux critères d'éligibilité du PUT-SP. Des données d'efficacité n'étaient pas disponibles au début du traitement par zilucoplan pour 2 patients sur les trois traités au cours de la période.

Les données d'efficacité et de sécurité rapportées sur la période du 21 avril 2022 au 20 avril 2023 pour les 3 patients traités n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

Le rapport bénéfice/risque du zilucoplan dans le cadre de cette AAC reste inchangé.

Le programme AAC se poursuit conformément au PUT-SP existant pour les patients ayant bénéficié d'un nouvel accord de l'ANSM. Un programme d'AAP a pris le relais est obtenu un agrément le 9 mars 2023 avec une date effective le 9 mai 2023.