
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [ZILBRYSQ - zilucoplan]

Rapport n°1 - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

1- Introduction

Le 09/03/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament ZILBRYSQ, zilucoplan, olution injectable en seringue pré-remplie 40 mg/mL dans l'indication 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 autoanticorps anti-RACH

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 09/05/2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 01/12/2023.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période considérée, UCB Pharma a reçu des demandes d'accès au zilucoplan pour 9 patients. Toutes les demandes d'accès au traitement reçues ont été autorisées. A la DLP (Data Lock Point du 17 Octobre 2023), 6 patients sur 9 avaient une fiche d'initiation remplie, confirmant l'administration du traitement.

Le PUT-RD prévoyait que le traitement au zilucoplan devait être initié au plus tard 4 semaines après la demande d'accès. Pour les 6 patients qui ont initié le traitement à la DLP, le délai médian entre la demande et l'initiation du traitement a été de 17 jours (min= 6 ; max= 77). Un seul patient a initié son traitement plus d'un mois plus tard après la demande d'accès (77 jours). La demande ayant été faite en anticipation par le neurologue avant la période des congés du patient.

Des fiches de suivi ont été reçues pour trois patients. Deux patients ont eu une visite à M1 et un patient a eu trois visites après l'initiation du traitement à des intervalles mensuels (M1, M2 et M3). A la DLP, trois patients avaient commencé le traitement mais n'avaient pas de fiche de suivi. Pour deux d'entre eux, le traitement avait débuté moins d'un mois avant la DLP.

Tableau 1 : Fiches complétées pour les patients ayant fait une demande d'accès au zilucoplan (en jaune les données manquantes, en vert les données qui seront disponibles mais qui ne pouvaient pas être incluses au vue de la date de gel de la base)

| | Fiche de demande d'accès au traitement | Fiche d'initiation de traitement | Fiche de suivi de traitement – M1 | Fiche de suivi de traitement – M2 | Fiche de suivi de traitement – M3 |
|-----------|--|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Patient 1 | 09/06/2023 | 28/06/2023 | 26/07/2023 | 23/08/2023 | 20/09/2023 |
| Patient 2 | 28/06/2023 | 13/09/2023 | 11/10/2023 | █ | █ |
| Patient 3 | 03/08/2023 | 18/08/2023 | 07/09/2023 | █ | █ |
| Patient 4 | 12/09/2023 | 21/09/2023 | █ | █ | █ |
| Patient 5 | 12/09/2023 | 18/09/2023 | █ | █ | █ |
| Patient 6 | 03/08/2023 | 29/08/2023 | █ | █ | █ |
| Patient 7 | 13/10/2023 | █ | █ | █ | █ |
| Patient 8 | 14/08/2023 | █ | █ | █ | █ |
| Patient 9 | 19/06/2023 | █ | █ | █ | █ |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Pour les patients exposés au zilucoplan qui ont eu des visites de suivi (n=3), la durée de suivi calculée comme la différence entre l'initiation du traitement et la dernière visite enregistrée avant la DLP, était en médiane de 28 jours, allant de 20 à 84 jours.

Les patients ont été exposés au traitement pendant toute la période de suivi. Aucune interruption temporaire ou définitives du traitement n'a été enregistrée au cours de la période couverte par le présent rapport.

Caractéristiques générales des patients

Au moment de la demande d'accès au zilucoplan, les patients étaient majoritairement des femmes (66,7%) avec un âge moyen de 55,4 ans et un poids moyen de 75,6 kg.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients lors de la demande d'accès au traitement

| Population à la demande d'accès n = 9 | |
|--|-------------|
| Âge | |
| Moyenne (écart type) | 55,4 (21.9) |
| Médiane | 59,4 |
| Min – max | 23,2 – 83,1 |
| Sexe | |
| Homme | 3 (33,3%) |
| Femme | 6 (66,7%) |
| Poids (kg) | |
| Moyenne (écart type) | 75,6 (16,2) |
| Médiane | 70,0 |
| Min – max | 58 - 108 |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Caractéristiques de la maladie

Au moment de la demande de traitement, tous les patients présentaient une myasthénie auto-immune généralisée (MGFA de classe III à IV) avec des anticorps anti-RACH.

Tous les patients répondaient aux critères d'éligibilité et respectaient les critères de non-éligibilité définis dans le PUT-RD.

Diagnostic et état du patient lors de la demande d'accès au traitement

Les principales caractéristiques de la maladie des patients lors de la demande d'accès au traitement sont décrites dans le tableau ci-dessous Tableau 3: Histoire de la maladie lors de la demande d'accès au traitement.

Le diagnostic initial de myasthénie chez les patients ayant fait une demande d'accès au zilucoplan a été posé à un âge médian de 43,1 ans. Le délai médian entre le diagnostic initial et la demande d'accès était de 4,9 ans (min= 13 jours ; max= 28.6 ans).

Quatre patients sur huit (50%) avaient présenté des crises myasthéniques au cours des deux dernières années. Pour l'un des patients, l'information sur les crises myasthéniques était manquante. En médiane, les patients ont présenté 2 crises myasthéniques au cours des deux dernières années. Le délai entre la dernière crise de myasthénie et la demande d'accès était en médiane de 54 jours (min=4 ; max=322).

Tous les patients ont été hospitalisés au moins une fois au cours des deux dernières années. L'un d'entre eux a nécessité une intubation lors de l'une de ces hospitalisations. Le délai

médian entre la dernière hospitalisation et la demande d'accès au zilucoplan pour les huit patients pour lesquels cette information était disponible était de 24 jours (min= 1 ; max= 289). Au moment de la demande d'accès, 44,4% des patients (n=4/9) avaient subi une thymectomie. Par ailleurs, un patient avait des antécédents de thymome et le délai entre le diagnostic de thymome et la demande d'accès était 17,9 ans. Enfin, un patient avait un thymome actif dont le début était survenu 5 ans avant la demande d'accès au zilucoplan.

Tableau 3: Histoire de la maladie lors de la demande d'accès au traitement

| Population à la demande d'accès n = 9 | |
|--|-----------------|
| Âge au diagnostic initial de myasthénie | |
| n | 9 |
| Moyenne (écart type) | 47,3 (22,1) |
| Médiane | 43,1 |
| Min – max | 20,8 - 77,6 |
| Délai entre le diagnostic initial et la demande d'accès (jours) | |
| n | 9 |
| Moyenne (écart type) | 2929,6 (3408,5) |
| Médiane | 1776,0 |
| Min – max | 13 - 10441 |
| Nombre de crises myasthéniques au cours des 2 dernières années | |
| n | 4 |
| Moyenne (écart type) | 2,8 (2,4) |
| Médiane | 2,0 |
| Min – max | 1 - 6 |
| Délai entre la dernière crise myasthénique et la demande d'accès (jours) | |
| n | 4 |
| Moyenne (écart type) | 108,5 (144,4) |
| Médiane | 54,0 |
| Min – max | 4 - 322 |
| Nombre d'hospitalisations liées à la myasthénie au cours des 2 dernières années | |
| n | 9 |
| Moyenne (écart type) | 4,2 (4,0) |
| Médiane | 2,0 |
| Min – max | 1 - 11 |
| Intubation | |
| n | 9 |
| Non | 8 (88,9) |
| Oui | 1 (11,1) |
| Délai entre la dernière hospitalisation liée à la myasthénie et la demande d'accès (jours) | |
| n | 8 |
| Moyenne (écart type) | 57,0 (96,0) |
| Médiane | 24,0 |
| Min – max | 1 - 289 |
| Thymectomie | |
| n | 9 |
| Non | 5 (55,6) |
| Oui | 4 (44,4) |

| Population à la demande d'accès n = 9 | |
|--|----------|
| Antécédent de thymome | |
| n | 9 |
| Non | 8 (88,9) |
| Oui | 1 (11,1) |
| Thymome actif | |
| n | 9 |
| Non | 8 (88,9) |
| Oui | 1 (11,1) |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Traitements antérieurs lors de la demande d'accès au traitement

Au moment de la demande d'accès, tous les patients avaient déjà reçu des traitements pour la myasthénie. Seuls deux patients avaient été traités précédemment par rituximab, l'un d'entre eux 1 an auparavant et l'autre 5 ans avant la demande d'accès au zilucoplan.

Les traitements antérieurs pour la myasthénie reçus par les patients ayant fait une demande d'accès au zilucoplan sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4: Traitements antérieurs pour la myasthénie lors de la demande d'accès au traitement

| Traitements antérieurs | Population à la demande d'accès n=9 (%) |
|-------------------------------------|--|
| Inhibiteur de la cholinestérase | |
| Pyridostigmine | 6 (66,7) |
| Ambenonium chlorure | 2 (22,2) |
| Immunothérapie au long cours | |
| Corticoïdes | 7 (77,8) |
| Azathioprine | 5 (55,6) |
| Méthotrexate | 0 |
| Mycophenolate mofetyl | 3 (33,3) |
| Rituximab | 2 (22,2) |
| Ciclosporine | 1 (11,1) |
| Tacrolimus | 0 |
| Cyclophosphamide | 0 |
| Immunothérapie à court terme | |
| Echange plasmatique | 5 (55,6) |
| Immunoglobulines | 4 (44,4) |
| Autres traitements de la myasthénie | |
| Eculizumab | 1 (11,1) |
| Efgartigimod | 2 (22,2) |
| Ravulizumab | 2 (22,2) |
| Rozanolixizumab | 0 |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Traitements concomitants lors de la demande d'accès au traitement

Au moment de la demande de traitement au zilucoplan, tous les patients recevaient un traitement pour la myasthénie. La majorité des patients (77,8 % ; n=7) suivaient un traitement par pyridostigmine.

Tableau 5: Traitements concomitants pour la myasthénie lors de la demande d'accès au traitement

| Traitements concomitants pour la myasthénie | Population à la demande d'accès N = 9 (%) |
|---|--|
| Inhibiteur de la cholinestérase | |
| Pyridostigmine | 7 (77,8) |
| Ambenonium chlorure | 2 (22,2) |
| Immunothérapie au long cours | |
| Corticoïdes | 4 (44,4) |
| Azathioprine | 2 (22,2) |
| Méthotrexate | 0 |
| Mycophenolate mofetyl | 0 |
| Ciclosporine | 1 (11,1) |
| Tacrolimus | 0 |
| Cyclophosphamide | 0 |
| Immunothérapie à court terme | |
| Echange plasmatique | 1 (11,1) |
| Immunoglobulines | 3 (33,3) |
| Autres traitements de la myasthénie | |
| Eculizumab | 0 |
| Efgartigimod | 1 (11,1) |
| Rozanolixizumab | 0 |
| Ravulizumab | 0 |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Caractéristiques des prescripteurs

Les 9 demandes d'accès au zilucoplan ont été effectuées par 7 médecins neurologues. Ces médecins appartenaient à 6 centres hospitaliers de France métropolitaine issus des centres de référence ou de compétence du réseau Filnemus.

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose recommandée de zilucoplan décrite dans le PUT-RD dans la myasthénie auto-immune généralisée anti-RACH+ est de 0,3 mg/kg conforme au RCP et sont adaptées au poids du patient. Les posologies reçues par les 6 patients qui ont initié un traitement par zilucoplan sont présentées dans le tableau ci-dessous. Aucun des patients n'a eu d'écart par rapport à la posologie recommandée et sont restées constantes pendant la prise du traitement.

Tableau 6: Posologie prescrite lors de l'initiation du traitement

| Posologie prescrite | n (%) |
|------------------------------|----------|
| n | 6 |
| 23,0 mg/jour (≥56 à <77 kg) | 1 (16,7) |
| 32,4 mg/jour (≥77 à <150 kg) | 5 (83,3) |

Aucune interruption ou arrêt temporaire de traitement n'a été enregistré au cours du suivi des patients.

c. Données d'efficacité

Le score de Garches (où 100 est le score maximale pour une absence de symptômes) et le score MG-ADL (mesuré sur 24 points où une diminution de 2 points constitue une amélioration cliniquement pertinente) ont été mesurés depuis l'instauration du traitement jusqu'à la fin de la DLP. Les données disponibles à ce moment étaient présentes pour 5 des 6 patients qui ont initié un traitement par zilucoplan.

Tableau 7: Évolution des scores Garches et MG-ADL des patients traités par zilucoplan

| | Visite d'initiation | Visite de suivi M1 | Visite de suivi M2 | Visite de suivi M3 |
|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Patient 1 / Date | 28/06/2023 | 26/07/2023 | 23/08/2023 | 20/09/2023 |
| Score de Garches | 85 | 85 | 80 | 85 |
| Score MG-ADL | 6 | 6 | 7 | 8 |
| Patient 2 / Date | 13/09/2023 | 11/10/2023 | | |
| Score de Garches | 70 | 88 | | |
| Score MG-ADL | 4 | 1 | | |
| Patient 3 / Date | 18/08/2023 | 07/09/2023 | | |
| Score de Garches | 79 | 95 | | |
| Score MG-ADL | 6 | 4 | | |
| Patient 4 / Date | 21/09/2023 | | | |
| Score de Garches | 50 | | | |
| Score MG-ADL | 11 | | | |

| | | | | |
|-------------------------|-------------------|--|--|--|
| Patient 5 / Date | <i>18/09/2023</i> | | | |
| Score de Garches | 71 | | | |
| Score MG-ADL | 7 | | | |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

Aucun patient n'a eu de crise myasthénique sous traitement par zilucoplan alors que quatre patients sur huit (50%) avaient présenté des crises myasthéniques au cours des deux dernières années avant inclusion dans l'AAP.

d. Données de qualité de vie

Le tableau ci-dessous présente les scores totaux des questionnaires sur la qualité de vie MG-QoL collecté par voie postale. L'échelle mesure la qualité de vie sur 60 points où un score élevé témoigne d'une dégradation de la qualité de vie du patient. L'information était disponible pour 5 patients initiés sur les 6 à la DLP..

Tableau 8: Évolution des scores de qualité de vie (MG-QoL15r) des patients traités par zilucoplan

| | Visite d'initiation | Visite de suivi M1 | Visite de suivi M2 | Visite de suivi M3 |
|-------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Patient 1 / Date | <i>28/06/2023</i> | <i>26/07/2023</i> | <i>23/08/2023</i> | <i>20/09/2023</i> |
| MG-QoL15r | 14 | 15 | 15 | 16 |
| Patient 2 / Date | <i>13/09/2023</i> | <i>11/10/2023</i> | | |
| MG-QoL15r | 16 | 10 | | |
| Patient 3 / Date | <i>18/08/2023</i> | <i>07/09/2023</i> | | |
| MG-QoL15r | 11 | 8 | | |
| Patient 4 / Date | <i>21/09/2023</i> | | | |
| MG-QoL15r | 11 | | | |
| Patient 5 / Date | <i>18/09/2023</i> | | | |
| MG-QoL15r | 14 | | | |

Source : Rapport de synthèse n°1 - Autorisation d'accès précoce zilucoplan - Période du 9 mars 2023 au 17 octobre 2023

a. Données nationales de pharmacovigilance

Les cas inclus dans cette section ont été notifiés directement à UCB pharma dans le cadre des accès dérogatoires (accès compassionnel protocolisé et accès précoce).

La période couverte pour ce rapport de données de pharmacovigilance (PV) est du 09 mars 2023 au 17 Octobre 2023.

Données recueillies sur la période concernée par le rapport

Informations générales

Au cours de la période couverte par le rapport d'accès précoce, 2 cas de PV (suivi) ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance d'UCB pharma sont arrivés lors de la période couvrant les accès compassionnels protocolisés pour des patients traités par zilucoplan. Les deux cas étaient graves ; pancréatite aiguë suite à une lithiase et colique biliaire non reliée au traitement par zilucoplan et une panniculite mésentérique non liée au traitement également. le deuxième patient a poursuivi le traitement par zilucoplan via l'accès précoce le premier patient n'ayant pas souhaité continuer.

Aucun de ces cas n'a eu une issue fatale.

Tableau 9: Nombre de cas de pharmacovigilance reçus en France dans le cadre des accès dérogatoires (accès précoce et compassionnel protocolisés) reçus sur la période du rapport

| Nombre de cas | Nombre de cas graves | Nombre de cas d'évolution fatale |
|---------------|----------------------|----------------------------------|
| 2 | 2 | 0 |

Evènements indésirable(s) (EI) ayant conduit à une modification du traitement

Au cours de la période considérée, deux cas d'arrêt du traitement par le zilucoplan ont été signalés au service de pharmacovigilance d'UCB pharma. Dans un des deux cas, l'interruption était temporaire. Il s'agit de deux patients qui ont reçu initialement du zilucoplan dans le cadre du programme d'accès compassionnel. Les deux cas sont présentés ci-dessous :

Cas numéro 2023017291 :

Suivi d'un cas grave mettant en jeu le pronostic vital sans relation avec le traitement rapporté par un médecin à propos d'une patiente âgée née en 1942 et ayant des antécédents de calculs biliaires (en cours), qui a reçu du zilucoplan à la dose de 32,4 milligrammes par jour dans le cadre de l'accès compassionnel protocolisé. La patiente a commencé le zilucoplan le 4 février 2023.

La patiente a présenté une lithiase et colique biliaire (mettant en jeu le pronostic vital), a présenté une perte de poids de 10 kg suite à un mois de traitement par zilucoplan. La patiente a été hospitalisée en unité de soins intensifs. La lithiase biliaire s'est manifestée avec des symptômes cliniques typiques, ce qui a conduit l'équipe médicale à suspecter une pancréatite. Les valeurs de lipase ont été rapportées à 349 U/L et 650 U/L (aucune plage de référence n'a été signalée).

La patiente a été diagnostiquée avec une pancréatite aiguë environ 49 jours après le début du zilucoplan et a subi une cholécystectomie environ 138 jours après le début du traitement. Le

traitement par Zilucoplan a été temporairement interrompu après 55 jours de traitement et la patiente a développé une aggravation de la myasthénie.

Le dechallenge était négatif pour la colique biliaire. L'évolution de l'évènement de la colique biliaire a été rapporté comme étant non guérie et inconnue pour les autres événements.

La causalité a été évaluée par l'investigateur comme non reliée pour l'évènement de colique biliaire et la perte de poids, et non rapportée pour les autres événements. Le 23 juin 2023 la causalité des événements a été modifiée par UCB et l'ensemble des événements a été considéré comme non relié par UCB.

Cas numéro 2023026104 :

Cas grave rapporté par le médecin à propos d'un patient de 31 ans souffrant de myasthénie et ayant reçu la première dose de zilucoplan en avril 2022 dans le cadre de l'accès compassionnel protocolisé. Le 15 mai 2023, la patiente a développé des ballonnements intenses. Une panniculite méésentérique a été diagnostiquée par scanner abdominal. Le patient arrête son traitement pendant 2 jours et consulte un gastro-entérologue qui lui dit qu'il ne s'agit pas d'une constipation grave. Le patient s'est rétabli le 18 mai 2023. Le patient a présenté une aggravation de la myasthénie 2 jours après l'interruption du zilucoplan.

Le traitement par zilucoplan a été repris le 22 mai 2023 suite à la décision du médecin.

Le 15 juin 2023 le patient a présenté un rash cutané à la suite d'une exposition au soleil, qui a régressé après 4-5 jours sans exposition au soleil. Le traitement par zilucoplan a été continué. L'évènement a été rapporté comme guéri et non relié au zilucoplan par le médecin. Aucune information concernant un traitement correctif de la réaction de photosensibilité a été rapportée.

L'issue de la myasthénie grave et de la constipation a été rapportée comme inconnue. L'issue de la panniculite méésentérique et la réaction de photosensibilité a été rapportée comme résolue. Pour le zilucoplan, le dechallenge de la panniculite méésentérique s'est avéré positif. L'investigateur n'a pas établi de lien de causalité pour les événements myasthénie grave et constipation et a considéré que les événements panniculite méésentérique et réaction de photosensibilité **n'étaient pas reliés au traitement par le zilucoplan**. L'ensemble des événements a été considéré comme non relié par UCB.

Nombre cumulatif d'évènements par SOC

Dans le tableau récapitulatif ci-dessous, les événements sont présentés par Preferred Term (PT) et catégorisés par classes de systèmes d'organes (SOC). Un effet indésirable inattendu est un effet qui n'est pas listé dans la brochure investigateur zilucoplan en vigueur au moment de l'apparition de l'EI. A ce jour, aucun effet indésirable grave (EIG) a été évalué comme inattendu par le sponsor dans le but de déclarer effets indésirables graves inattendus suspects (SUSAR) pour zilucoplan.

La version 26.0 du Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées (MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) a été utilisée pour le codage des EIs contenus dans ce rapport de synthèse

Tableau 10: Nombre d'évènements indésirables par PT/SOC des deux cas de pharmacovigilance reçus en France dans le cadre des accès dérogatoires (accès compassionnel protocolisé et accès précoce)

| SOC | Nombre d'évènements indésirables graves | | Nombre d'évènements indésirables non-graves | | Nombre total d'évènements indésirables | |
|--|---|-----------|---|-----------|--|-----------|
| | Attendu | Inattendu | Attendu | Inattendu | Attendu | Inattendu |
| MedDRA PT | | | | | | |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Constipation | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Mesenteric panniculitis | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Pancreatitis acute | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hepatobiliary disorders | | | | | | |
| Biliary colic | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Investigations | | | | | | |
| Weight decreased | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Nervous system disorders | | | | | | |
| Myasthenia gravis | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | |
| Photosensitivity reaction | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Social circumstances | | | | | | |
| Fasting | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Surgical and medical procedures | | | | | | |
| Cholecystectomy | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| TOTAL | 0 | 6 | 0 | 4 | 0 | 10 |

Listes détaillées des cas

Les fiches CIOMS des cas graves rapportés en France sur la période sont disponibles à l'Annexe 1 du rapport de synthèse.

Les Liste détaillée (line-listing) des cas survenus en France pendant la période sont disponibles dans l'Annexe 2.

Cas avec évolution fatale ou mise en jeu du pronostic vital

Au cours de la période couverte par le rapport, aucun cas d'évolution fatale n'a été enregistré dans la base de données de pharmacovigilance d'UCB pharma.

Un cas grave mettant en jeu le pronostic vital a été signalé par un médecin pour une patiente (numéro de cas : 2023017291). Ce cas est décrit dans la section ci-dessus : *Evènements indésirable(s) (EI) ayant conduit à une modification du traitement.*

Cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé à UCB pharma.

Situations particulières avec ou sans EI

UCB pharma n'a eu connaissance d'aucune situation particulière liée au traitement par le zilucoplan (erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses ...) au cours de la période couverte par ce rapport.

Données internationale de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par le présent rapport, aucun nouveau rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement (DSUR) n'a été publié. Le dernier DSUR disponible couvre la période du 12 novembre 2021 au 11 novembre 2022. Ce rapport résume les données de sécurité reçues par UCB au cours de cette période. Dans ce DSUR, les données présentées concernent des données de sécurité issues d'essais cliniques interventionnels.

L'annexe 6 du DSUR présente un tableau récapitulatif cumulatif des évènements indésirables graves rapportés dans les essais cliniques interventionnels gérés par UCB, depuis la date de la première autorisation d'un essai clinique (Development International Birth Date, DIBD) jusqu'au point de verrouillage de la collecte des données (Data Locked point, DLP) du DSUR actuel. L'annexe 6 est incluse en pièce complémentaire du présent dossier.

Les données sont organisées par SOC, pour le médicament expérimental ainsi que pour le(s) bras comparateur(s) (comparateurs actifs, placebo et traitement inconnu en raison de l'insu) utilisé(s) dans le programme.

Aucun effet indésirable mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté avec le zilucoplan dans les études cliniques interventionnelles.

Cette conclusion est basée sur les données extraites de la base de données de sécurité d'UCB, qui est mise à jour en permanence.

Le zilucoplan ne présente aucun risque important identifié et sur la période couverte par le DSUR, aucune information de sécurité n'a été mise en évidence par les études cliniques et non cliniques. Aucune mesure de sécurité n'a été prise en raison d'un problème spécifique lié au zilucoplan au cours de la période de référence. Par conséquent, la catégorisation des risques de sécurité reste inchangée.

Il convient de noter qu'au cours de la période couverte par le présent rapport, une mise à jour (addendum) de la brochure investigateur a été réalisée le 14 juin 2023.

Les changements significatifs suivants, ont été apportés à la brochure investigateur par rapport à la brochure investigateur approuvée le 10 janvier 2022 :

Dans la section 6.1, la liste des effets indésirables a été mis à jour : Ajout de de l'effet indésirable « morphea » basé sur la revue et l'analyse cumulative réalisée dans le rapport d'évaluation du signal (DLP au 10 février 2023) dans lequel le signal « morphea » a été confirmé et considéré comme un nouveau risque non important du zilucoplan.

5- Conclusion

Les données collectées dans le cadre de l'accès précoce entre le 9 mars 2023, et plus précisément entre début juin 2023 et le 17 octobre 2023, montrent que le traitement par zilucoplan a été utilisé conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD

En ce qui concerne les données d'efficacité, celles-ci étaient disponibles à l'initiation du traitement et au suivi seulement pour un nombre limité de patients. Une amélioration des scores Garches, MG-ADL et MG-QoL15r est observée, qui sont les principaux critères de suivi du PUT-RD en place. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de la taille de l'échantillon inclus dans ce premier rapport portant sur 5 mois et demi de collecte effective.

Des mesures ont été mises en place par UCB Pharma afin de compléter les données manquantes à ce jour, telles que :

- **La plateforme EDclin de collecte des données envoie un e-mail de requête de données manquantes aux médecins concernés ;**
- **Des réunions de coordinations avec les équipes médicales UCB et Clinsearch sont mise en place périodiquement pour assurer le suivi des données manquantes ;**
- **Une relance systématique e-mail et téléphonique est faite par la société CLinsearch appuyée par le soutien des équipes MSLs UCB sensibilisant les centres à l'importance de la collecte des données.**

En ce qui concerne les données de sécurité, deux patients ont présenté des EI inattendus non liés au zilucoplan. Aucun cas fatal n'a été rapporté au cours de la période couverte par ce rapport. Le rapport bénéfice/risque global du zilucoplan reste inchangé.

Le programme AAP se poursuit conformément au PUT-RD existant.