

Résumé du Rapport Périodique n°1

Autorisation d'accès compassionnel protocolisé Rozanolixizumab

Résumé du rapport périodique n°1 sur les données disponibles du 9 novembre 2022 au 8 mai 2023

1- Introduction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le rozanolixizumab 140 mg/mL solution injectable.

Le rozanolixizumab est indiqué chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-RACH+, de MGFA stade III à IVa, en phase d'aggravation myasthénique et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et conformément aux éléments détaillés dans le PUT-SP (Protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients).

Toute demande d'accès compassionnel au rozanolixizumab doit être validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire d'un centre de référence ou de compétences appartenant à la filière FilNeMus. En cas d'indication non évidente et/ou de cas difficile, la validation dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de la commission « Thérapie innovante » de la filière FilNeMus peut être proposée.

La mise à disposition du rozanolixizumab dans le cadre des AAC a débuté en novembre 2022. Une AAC à titre exceptionnel avait déjà été accordée avant cette date à 3 patients, dont les données sont incluses dans ce rapport.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament n'avait pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. RYSTIGGO® (rozanolixizumab) a obtenu une AMM européenne le 5 janvier 2024 dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard pour le traitement.

2- Données collectées

2.1 Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

Suivi des patients et arrêts de traitement

Au total, sur la période du rapport, une AAC a été accordée à 7 patients. Pour un patient, seul un formulaire de demande d'accès a été rempli mais aucun formulaire d'initiation ou de suivi n'a été complété (pas de traitement initié). Trois patients avaient déjà bénéficié d'un premier accès compassionnel à titre exceptionnel (en décembre 2021 pour 1 patient et en avril 2022 pour 2 patients).

La durée médiane de suivi, depuis la visite d'initiation ou la 1^{ère} visite enregistrée jusqu'à la dernière visite enregistrée (visite de suivi ou d'arrêt du traitement), pour les 4 patients ayant eu plus d'une visite a été de 79,5 jours (min=59 ; max=117).

Un patient a arrêté le traitement pendant la période du rapport en raison de l'aggravation de l'insuffisance rénale associée à une complication de diabète.

Caractéristiques générales des patients

Au total, les patients étaient en majorité des hommes (57 %, n=4) avec un âge moyen de 78,5 ans et un poids moyen de 74 kg. Les caractéristiques générales de tous les patients (traités avant le PUT-SP et après) sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

	Patients n'ayant jamais été traités par rozanolixizumab (n = 4)	Patients ayant déjà été traités par rozanolixizumab (n=3)
Age		
moyenne (écart-type)	77.0 (8.8)	80.5 (8.3)
médiane	74.0	77.9
min-max	70.1 – 89.8	73.8 – 89.7
Sexe		
masculin	2 (50.0)	2 (66.66)
feminin	2 (50.0)	1 (33.33)
Poids (kg)		
moyenne (écart-type)	76.0 (12.8)	71.7 (18.9)
médiane	77.0	80.0
min-max	61.0 – 89.0	50.0 – 85.0

Caractéristiques de la maladie établies dans le PUT-SP

Tous les patients présentaient une MG généralisée (MGFA de classe III à IVa) avec des anticorps anti-RACH et présentaient des symptômes modérés à sévères pour lesquels un traitement supplémentaire tel que par IgIV ou plasmaphérèse était envisagé. Au moment de la demande d'accès au rozanolixizumab, tous les patients présentaient une formule sanguine normale (neutrophiles > 1,5 G/L) et une fonction hépatique normale. Le taux d'immunoglobuline IgG était > 5,5 g/L chez tous les patients.

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions ont été établies par un service de neurologie d'un centre hospitalo-universitaire (CHU) étant centre de référence ou de compétences appartenant à la filière FilNeMus. Trois (42,9 %) demandes de traitement ont été prescrites à Nice et 4 (57,1 %) à Bordeaux.

2.2 Conditions d'utilisation du rozanolixizumab

Posologies et durée de traitement

La dose recommandée de rozanolixizumab décrite dans le PUT-SP est de 7 mg/kg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pendant 6 semaines. Le temps à observer entre la fin d'un cycle et le début d'un suivant est au minimum de 4 semaines. Le rozanolixizumab est conditionné en flacon de 2 mL. Chaque flacon contient 280 mg de rozanolixizumab à une concentration de 140 mg/mL.

Des informations sur la dose prescrite de rozanolixizumab étaient disponibles pour six patients.

Pour les 4 patients pour lesquels plus d'une visite était disponible, les doses sont restées stables tout au long du suivi.

Traitements concomitants à la demande d'accès au rozanolixizumab

Au moment de la première demande d'accès au rozanolixizumab, tous les patients recevaient un traitement concomitant. La plupart des patients (71,4 % ; 5/7) recevaient un anticholinestérasique. Trois patients recevaient des corticostéroïdes (42,9 % ; 3/7) et deux de l'azathioprine (28,6 % ; 2/7).

2.3 Données sur l'efficacité

Les valeurs du score MG-ADL¹ au début du premier cycle étaient disponibles pour les 3 patients qui ont commencé un premier cycle de traitement par rozanolixizumab dans le cadre du PUT-SP. En revanche, le score de Garches² n'était disponible que pour deux des trois patients à l'initiation du premier cycle. Un des trois patients a eu plus d'une visite. Le patient 1 correspond au patient pour lequel une demande d'AAC a été faite, sans initiation de traitement. Les scores MG-ADL et Garches sont présentés ci-dessous Tableau 3.

Tableau 3. Evolution des scores d'efficacité des patients traités par rozanolixizumab dans le cadre d'AAC protocolisé

	Visite d'initiation 1 ^{er} cycle	Visite de suivi 1 ^{er} cycle (1 semaine avant la fin du cycle)	Visite d'initiation 2 ^{ème} cycle	Visite d'initiation 3 ^{ème} cycle
Patient 2 Date	28/04/2023			
Score MG-ADL	7			
Score de Garches	73			
Patient 3 Date	26/04/2023			
Score MG-ADL	10			
Score de Garches	Données manquantes			
Patient 4 Date	16/12/2022	26/01/2023	10/02/2023	12/04/2023
Score MG-ADL	10	5	6	6
Score de Garches	71	80	71	67

Trois patients ont débuté un traitement par rozanolixizumab avant la mise en place du PUT-SP. Les scores MG-ADL et Garches au début du traitement par rozanolixizumab n'étaient donc pas disponibles. L'évolution des scores MG-ADL et Garches entre la première visite enregistrée dans le cadre du PUT-SP et la dernière visite enregistrée avant le DLP (Data Lock Point) est présentée dans le Tableau 4 ci-dessous.

¹ Le score MG-ADL évalue l'impact de la myasthénie grave (MG) sur les activités quotidiennes. Il mesure 8 signes ou symptômes fréquemment affectés par la MG. Chaque élément est évalué sur une échelle de 4 points, où :

- Un score de 0 indique une fonctionnalité normale.
- Un score de 3 signifie une perte totale de capacité à effectuer l'activité en raison d'une fonction musculaire altérée.

Les scores totaux varient de 0 à 24 points, les scores plus élevés indiquant une MG plus sévère. Une variation de 2 points dans le score MG-ADL est considérée comme cliniquement pertinente. Un patient avec un score MG-ADL de 0 ou 1 est considéré comme ayant des symptômes minimes.

² Le score musculaire myasthénique de Garches évalue la gravité et la progression de la MG. Il combine des observations indépendantes concernant neuf aspects de la force musculaire. Quatre observations concernent le tronc et les membres et cinq observations portent sur les muscles du cou et du crâne.

Le score numérique global varie entre 0 et 100. Un score plus bas indique une plus grande sévérité de la MG :

- 100 représente une force musculaire normale.
- 0 correspond à la sévérité maximale calculable.

Tableau 4. Evolution des scores d'efficacité des patients précédemment traités par rozanolixizumab

Patient 5	Visite de suivi du 2 ^{ème} cycle (1 semaine avant la fin du cycle)	Visite d'initiation du 3 ^{ème} cycle	Visite de suivi 3 ^{ème} cycle (9 semaines avant la fin du cycle)	
Date	11/02/2023	07/03/2023	11/04/2023	
Score MG-ADL	1	1	2	
Score de Garches	100	100	95	
Patient 6	Visite de suivi 3 ^{ème} cycle (9 semaines avant la fin du cycle)	Visite d'initiation du 4 ^{ème} cycle	Visite de suivi du 4 ^{ème} cycle (1 semaine avant la fin du cycle)	Visite d'initiation 5 ^{ème} cycle
Date	23/01/2023	17/02/2023	03/04/2023	17/04/2023
Score MG-ADL	1	3	0	1
Score de Garches	95	80	100	90
Patient 7	Visite de suivi 3 ^{ème} cycle (9 semaines avant la fin du cycle)	Visite d'initiation du 4 ^{ème} cycle	Visite de suivi du 4 ^{ème} cycle (1 semaine avant la fin du cycle)	Interruption du traitement
Date	01/02/2023	17/02/2023	03/04/2023	17/04/2023
Score MG-ADL	4	Données manquantes	5	5
Score de Garches	75	Données manquantes	56	56

2.4 Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par ce rapport, 1 cas grave (considéré comme relié au rozanolixizumab par UCB) et 4 cas non graves ont été rapportés (dont 1 cas considéré comme relié au rozanolixizumab par UCB, 2 cas considérés comme non reliés par UCB et 1 cas pour lequel l'imputabilité par UCB n'a pas été réalisée mais rapporté comme non relié par le déclarant). Le cas grave et le cas non grave considéré comme relié par le titulaire sont détaillés ci-dessous :

2022067003: Un cas grave rapportant des douleurs dentaires (délai non précisé) et une infection urinaire (le 24/03/23) chez un patient de 78 ans. Un traitement par antibiotiques a permis la résolution des douleurs dentaires. L'infection urinaire a également nécessité un traitement par antibiotiques et l'infection était en cours de résolution en avril 2023. Le 17/04/23, le patient a présenté une insuffisance rénale et une aggravation de diabète de type 2. Le rozanolixizumab a été temporairement arrêté. L'aggravation de l'insuffisance rénale a été rapportée comme non résolue et l'évolution du diabète n'est pas connue.

UCB a considéré les douleurs dentaires comme reliés. UCB a considéré l'infection urinaire, les diarrhées, les douleurs abdominales l'aggravation du diabète de type 2 et l'aggravation de l'insuffisance rénale comme non reliées.

2023000013: un cas non grave rapportant des céphalées, diarrhées et douleurs abdominales le jour de l'initiation du rozanolixizumab chez un patient de 70 ans. Les événements ont été considérés comme relié par le déclarant et par UCB.

Dans le tableau ci-dessous, les événements sont présentés par Preferred Terms (PT) et classés par System Organ Class (SOC). Un effet indésirable non listé est un effet qui n'est pas listé dans la brochure investigateur du rozanolixizumab en vigueur au moment de l'apparition de l'effet.

	Nombre d'effets indésirables graves	Nombre d'effets indésirables non graves	Nombre total d'effets indésirables
--	-------------------------------------	---	------------------------------------

System Organ Class (SOC)	Listé	Non Listé	Listé	Non Listé	Listé	Non Listé
Affections Gastro-Intestinales						
Douleurs abdominales	0	0	0	2	0	2
Diarrhées	0	0	0	3	0	3
Rage de dent	0	0	0	1	0	1
Infections et infestations						
Infections des voies urinaires	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Chute	0	0	0	1	0	1
Traumatisme à la lèvre	0	0	0	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diabète type 2	0	1	0	0	0	1
Affections du système nerveux						
Céphalées	0	0	1	0	1	0
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale	0	1	0	0	0	1
TOTAL	0	2	1	9	1	11

3- Conclusion

Selon les données recueillies dans le cadre de l'AAC sur la période de novembre 2022 à avril 2023, 7 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues et 6 patients ont été traités par rozanolixizumab 140 mg/mL solution injectable. Le traitement a été prescrit conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD.

Les données de sécurité rapportent 1 cas grave (douleurs dentaires, infection urinaire, insuffisance rénale et aggravation de diabète de type 2) et 4 cas non graves.

Au total, les informations d'efficacité et de sécurité rapportées au cours de la période couverte par ce rapport ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du rozanolixizumab chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-RACH+, de MGFA stade III à IVa, en phase d'aggravation myasthénique et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.