
Résumé du Rapport Périodique n°2

Autorisation d'accès compassionnel protocolisé - Rozanolixizumab

Résumé du rapport périodique sur les données disponibles du 09 novembre 2022 au 08 novembre 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.

Une demande d'accès précoce post-AMM a été soumise le 5 février 2024 et refusée en date du 25 avril 2024 dans l'indication « *En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+* » compte tenu de l'existence d'alternative thérapeutique disponible remboursée.

2- Données collectées

2.1 Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

Suivi des patients et arrêts de traitement

Au cours de la période considérée, UCB Pharma a reçu des demandes d'accès au rozanolixizumab pour 12 patients. Toutes les demandes de traitement reçues ont été autorisées par l'ANSM.

Au 8 novembre 2023, pour 10 patients sur 12 au moins un formulaire d'initiation de cycle avait été rempli, confirmant l'administration du traitement.

Pour les neuf patients ayant eu plus d'une visite, la durée médiane de suivi des patients exposés au rozanolixizumab, depuis la visite d'initiation ou la 1^{ère} visite enregistrée jusqu'à la dernière visite enregistrée (visite de suivi ou visite d'arrêt du traitement), était de 96 jours (min=38 ; max=256).

Deux patients ont interrompu le traitement pendant la période considérée en raison d'un événement indésirable grave non lié au traitement (cf. section 2.2 Conditions d'utilisation du rozanolixizumab).

Outre les formulaires de demande d'accès au traitement (formulaire de première demande d'accès et formulaire de demande de renouvellement d'accès), le PUT-SP avait l'intention de collecter des données supplémentaires à chaque début de cycle et lors des visites de suivi aux semaines 1, 3, 5, 7 et 9 après la dernière injection du cycle.

Même si de nombreux formulaires d'initiation et de suivi ont été reçus, certains d'entre eux ne correspondaient pas à ce qui était prévu dans le PUT-SP (schéma d'administration et/ou suivi non conforme au PUT-SP ; cf. sections 2.2 Conditions d'utilisation du rozanolixizumab et 2.3 données d'efficacité).

Caractéristiques générales des patients

Au total, les patients étaient en majorité des femmes (58,3 % ; n=7/12), avec un âge moyen de 73,7 ans et un poids moyen de 73,4 kg.

Caractéristiques de la maladie

Tous les patients présentaient une MG généralisée (MGFA de classe III à IVa) avec des anticorps anti-R-ACh et répondaient aux critères d'éligibilité et respectaient les critères de non-éligibilité définis dans le PUT-SP.

Au moment de la demande d'accès au traitement, tous les patients présentaient une formule sanguine normale (neutrophiles >1500 cellules/mm³) et une fonction hépatique normale. Le taux d'immunoglobulines IgG était >5,5 g/L chez tous les patients.

La majorité des patients (91,7 % ; n=11/12) recevaient au moins un traitement concomitant. La plupart des patients (81,8 % ; n=9/11) recevaient des anticholinestérasiques. Cinq patients recevaient des corticostéroïdes (45,5 %) et quatre de l'azathioprine (36,4 %). Un patient était également traité par amlodipine, énoxaparine et un laxatif (Eductyl®).

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions ont été établies par un service de neurologie d'un centre hospitalier universitaire étant centre de référence ou de compétence du réseau FilNeMus. Sept demandes de traitement (58,3%) ont été prescrites à Bordeaux et trois à Nice (25,0%). Les deux demandes restantes ont été prescrites à Limoges et à Lyon.

2.2 Conditions d'utilisation du rozanolixizumab

La dose recommandée de rozanolixizumab décrite dans le PUT-SP est de 7 mg/kg administrée par voie sous-cutanée. Un cycle de rozanolixizumab consiste en 6 semaines de traitement pendant lesquelles le traitement est administré une fois par semaine. 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 fourni sous forme de solution injectable dans un flacon de 2 mL. Chaque flacon contient 280 mg de rozanolixizumab à une concentration de 140 mg/mL.

Les 10 patients exposés au rozanolixizumab ont reçu la dose recommandée en fonction de leur poids. Sur les 10 patients traités par rozanolixizumab, la moitié (n=5) a reçu 3 mL et l'autre moitié (n=5) a reçu 4 mL.

Les doses sont restées stables chez les neuf patients pour lesquels plus d'une visite d'initiation/de suivi a été enregistrée (lorsque les données étaient disponibles).

Deux patients ont interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable grave non lié au traitement : un patient en raison de l'aggravation de l'insuffisance rénale suite à l'aggravation du diabète préexistant, l'autre patient est décédé des suites d'une maladie à COVID-19.

Quatre patients traités dans le même centre ont reçu le traitement tous les 15 jours et non toutes les semaines comme initialement prévu dans le PUT-SP en raison d'une baisse des immunoglobulines en dessous de 2 g/L entre chaque injection hebdomadaire. Les cycles pour ces patients ont été effectués sans respecter les 4 semaines entre chaque cycle, prévues dans le PUT-SP, en raison de l'aggravation clinique des patients pendant la période sans traitement. Par conséquent, les prescripteurs ont adapté le traitement au patient et à son évolution clinique sur la base de l'expérience clinique dans l'étude d'extension en ouvert MG0004, qui prévoyait une administration hebdomadaire continue pendant 52 semaines.

En outre, pour un patient traité dans un autre centre, il a été signalé qu'il y avait eu une erreur dans l'administration du traitement. Pour ce patient, toutes les injections du premier cycle n'ont pas respecté l'intervalle régulier d'une semaine mais des injections toutes les deux semaines ont été réalisées.

2.3 Données d'efficacité

Les scores MG-ADL ¹et Garches ²ont été recueillis sur les formulaires d'initiation et de suivi, ainsi que sur le formulaire d'arrêt du traitement le cas échéant.

Sur les 10 patients pour lesquels on dispose de données cliniques, 9 patients bénéficient de formulaires de suivi permettant une analyse de l'efficacité avec un nombre médian de 3,5 cycles d'injection. Sur 9 patients, 7 patients ont présenté au moins deux formulaires de suivi permettant un recueil des scores d'efficacité MG-ADL et Score de Garches. Sur ces 7 patients, 5 ont des formulaires de suivi suivant un formulaire d'initiation avec un score d'efficacité en début de cycle permettant d'établir une valeur de référence. Parmi ces 5 patients, 3 ont présenté une amélioration cliniquement significative ≥ 4 points du score MG ADL (seuil de pertinence clinique étant une amélioration ≥ 2 points) sur leur dernière évaluation de suivi avec maintien de l'efficacité sur les autres visites de suivi. 1 patient a présenté une amélioration de 2 points et un autre une valeur stable du score MG-ADL de 1 point.

Sur l'ensemble des patients suivis, les patients ayant reçu rozanolixizumab dans le cadre d'accès compassionnel simple précédant le recueil de données présentent des valeurs stables et basses des scores MG ADL ≤ 5 points (patients 9,10 et 12). Pour 2 des patients (patients 9 et 12) sur les 7 patients suivis ayant des données analysables, les scores MG ADL sont à une valeur de 0 ou 1 sur la globalité de la période de suivi correspondant à une expression minimale des symptômes score MG-ADL (Score de Garches 95 ou 100).

2.4 Données nationales de pharmacovigilance

Données recueillies sur la période concernée par le rapport :

Informations générales

Au cours de la période couverte par ce rapport (du 9 mai 2023 au 8 novembre 2023), 4 cas (1 initial et 3 de suivi) avec survenue d'événements indésirables ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance d'UCB pharma. Parmi ces 4 cas, 3 étaient graves et 1 a eu une issue fatale (due à une maladie à COVID-19).

Deux cas ont été considérés comme reliés et 2 cas comme non reliés par UCB.

Il convient de noter que le cas dont l'issue a été fatale a été considéré comme non lié. En effet, suite à l'examen de ce cas, une relation de cause à effet est considérée comme peu probable par UCB. Les facteurs contributifs à prendre en compte incluent l'âge avancé du patient, les antécédents médicaux de maladie coronarienne et de diabète. De plus, l'événement COVID-19 s'est produit dans le contexte

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.

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

d'une hospitalisation continue prolongée suite à une fracture vertébrale. Le médecin rapporteur a considéré que l'événement COVID-19 n'était pas lié au traitement par rozanolixizumab.

Un premier cas (2022038941) rapportait des douleurs abdominales (non grave inattendu), des diarrhées (non grave attendu), une infection urinaire (non grave inattendu), des douleurs dentaires (non grave inattendu) sur la période du premier rapport. Il n'y a pas eu de survenue de nouvel effet indésirable sur la période de ce rapport pour ce cas.

Un deuxième cas (2023029354) a rapporté une embolie pulmonaire (grave inattendu), un échec de la gastrostomie (grave inattendu) et une dysphagie (non grave inattendu). Les trois événements ont été considérés comme non reliés par UCB.

Un troisième cas (2023034169) a rapporté un Covid-19 (sévère inattendu), une insuffisance cardiaque (sévère inattendu), une fracture de vertèbre lombaire (sévère inattendu), une cimentoplastie (sévère inattendu), une chute (non-sévère inattendu). Les événements ont été considérés comme non reliés par UCB.

Le SOC le plus représenté était "Troubles gastro-intestinaux", avec 6 effets indésirables, tous non graves dont 4 inattendus : douleur abdominale, dysphagie et maux de dents (considérés comme liés).

Le deuxième SOC le plus représenté était "Blessures, empoisonnements et complications procédurales", avec deux effets indésirables : l'échec de la gastrostomie et l'utilisation non conforme (schéma d'administration différent de celui indiqué dans le PUT). L'échec de la gastrostomie a été considéré comme lié et grave.

Parmi les 4 patients qui ont reçu un schéma d'administration de rozanolixizumab différent de celui préconisé dans le cadre de cet accès compassionnel (cf. section 2.2 Conditions d'utilisation du rozanolixizumab), un seul patient a rapporté des effets indésirables non graves considérés comme étant relié (diarrhée, maux de tête et douleurs abdominales).

Données cumulées :

Informations générales

Au cours de la période cumulée de l'accès compassionnel protocolisé, 8 cas ont été signalés dans le cadre du programme d'accès compassionnel exceptionnel et protocolisé du rozanolixizumab depuis le 21 décembre 2021.

3- Conclusion

Selon les données recueillies dans le cadre de l'AAC sur la période de novembre 2022 à novembre 2023, le traitement par rozanolixizumab a été prescrit conformément aux PUT-SP à l'exception de certains écarts. En effet, une adaptation du traitement par le prescripteur a été effectuée chez certains patients au vu du rapport bénéfice/risque de ces patients pour 3 patients qui ont suivi un schéma d'administration toutes les deux semaines de façon continue.

En ce qui concerne les données relatives à l'efficacité, la plupart des patients qui ont commencé le traitement dans le cadre du PUT-SP ont montré une amélioration des scores MG-ADL et Garches entre la dernière visite et la première visite enregistrée. Pour tous les patients ayant effectué plus de deux visites et ayant une visite d'initiation du cycle correspondant, une amélioration significative (diminution d'au moins deux points) du score MG-ADL a été observée. Deux des patients ont atteint l'expression minimale des symptômes pour un score MG-ADL 0 ou 1 .

Aucun nouvel effet indésirable, signal de sécurité ou risque potentiel n'a été identifié chez les patients traités par le rozanolixizumab au cours de la période couverte par ce rapport.

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.