



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ULTOMIRIS – Examen – Pré-AMM – Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous faisons entrer l'expert.

(Frédéric Taithe rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup de votre patience et de votre intervention pour cette évaluation d'ULTOMIRIS, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Concernant les liens d'intérêt de cet expert, quelques liens sont observés, mais ils ne caractérisent pas une situation de conflit d'intérêt.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Ensuite, nous vous laisserons la parole puis nous aurons deux contributions d'associations, l'association AMIS et AFM.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité ULTOMIRIS, à base de ravulizumab. L'indication sollicitée par l'industriel pour cet accès précoce est la suivante : traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine qui restent symptomatiques malgré au moins un traitement immunomodulateur.

Les spécialités ULTOMIRIS sont à ce jour disponibles en France. Pour rappel, il s'agit d'anticorps monoclonaux inhibiteurs de la fraction C5 du complément. La posologie dans cette indication est la suivante : 1 dose de charge à J1 suivie de doses d'entretien en perfusion intraveineuse à J15 puis une fois toutes les 8 semaines, ce qui correspond à la posologie actuelle dans les autres indications.

Le médicament est actuellement inscrit aux collectivités dans deux indications. Il est réservé à l'usage hospitalier. Il s'agit du traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et du traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique. L'avis ANSM a été rendu sur la présomption d'efficacité et de sécurité le 19 avril. Elle a rendu un avis dans une indication plus restreinte que celle demandée par le laboratoire, à savoir dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Les données à l'appui de la demande d'accès précoce sont fondées sur la base d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du ravulizumab versus placebo chez des patients adultes atteints de myasthénie généralisée naïfs d'inhibiteurs du complément. On peut simplement noter que parmi les critères d'inclusion, il y avait des critères de minimum de sévérité concernant la maladie, et les patients pouvaient recevoir des traitements anti-myasthéniques à l'inclusion.

sous réserve d'avoir reçu une dose stable suivant une période prédéfinie avant inclusion et de la maintenir tout au long de l'étude.

On note également, parmi les critères de non-inclusion, que les patients ne devaient pas avoir reçu de rituximab dans les six mois précédant la sélection.

L'étude a inclus 175 patients randomisés sur un ratio 1 : 1, et il y avait une phase de traitement en double aveugle selon l'un des deux groupes pendant 26 semaines, suivie d'une phase en ouvert sur ravulizumab jusqu'à 2 ans. Concernant les principales caractéristiques des patients, on notera qu'en termes de traitements concomitants, la majorité des patients avaient reçu des traitements anti-myasthéniques au cours de l'étude. Cette étude a démontré la supériorité du ravulizumab versus placebo sur le critère de jugement principal, qui était une variation d'un score clinique évalué par le patient, donc le score MG-ADL, qui évalue la sévérité des symptômes de la myasthénie et l'impact fonctionnel de celui-ci. C'était une variation à 26 semaines par rapport à l'inclusion dans la population FAS, avec une variation moyenne des moindres carrés montrant une différence de -1,6 point entre les deux groupes. On a également eu une supériorité démontrée sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui seront présentés par notre expert par la suite.

Concernant le profil de tolérance, dans cette nouvelle indication il était similaire à celui déjà connu dans les indications actuellement prises en charge en France. Les principaux événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été des céphalées, des diarrhées et des nausées. Il y a eu également quatre décès rapportés tout au long de l'étude, considérés comme non liés au traitement par l'investigateur. Par ailleurs, je vous ai rappelé les risques identifiés dans le cadre du PGR.

La CT devra se prononcer dans le périmètre restreint par l'ANSM de myasthénie réfractaire, avec un vote sur les quatre critères concernés et une évaluation du PUT-RD. Nous avons reçu deux contributions d'associations de patients, l'Association des myasthéniques isolés et solidaires et l'AFM-Téléthon. Je vais donc laisser la parole à l'expert, le Docteur Taithe, pour la présentation de son rapport.

Frédéric Taithe.- Il est important de se mettre dans le contexte de cette pathologie. Cela va être mon rôle aujourd'hui de rappeler ce qu'est la myasthénie et les besoins que l'on a aujourd'hui pour la traiter au mieux, et peut-être conclure à un apport de ce traitement.

On a affaire à une pathologie qui reste rare, mais avec une épidémiologie qui est plus que très floue, il faut bien le reconnaître, avec très peu de données dans la littérature et surtout, il faut que l'on en ait conscience aujourd'hui, aucune donnée réelle en France sur l'incidence ou la prévalence. Vous voyez des chiffres qui restent très vagues, entre 15 et 180 par million d'habitants pour la prévalence, et 3 à 30 cas par million d'habitants pour l'incidence.

Il y a une variation de l'âge de début de la maladie qui, selon les revues de la littérature, sont importantes avec peut-être une impression, depuis quelques années, que l'on a affaire à une pathologie auto-immune plutôt décalée dans le temps par rapport à ce que l'on avait imaginé, et plutôt avec une fréquence importante chez les sujets âgés. Il faudra peut-être en tenir compte aussi.

Les chiffres les plus importants pour comprendre le contexte de cette pathologie sont les suivants. Je rappelle que nous avons affaire à une maladie potentiellement mortelle, fatale, avec 59 % de mortalité. Sur l'ensemble des cas de myasthénie, on estime à 80 % ou 90 % la proportion de formes généralisées, c'est-à-dire qui touchent les structures du muscle strié bien au-delà de la simple atteinte ophtalmologique qui peut rester isolée chez certains patients.

Sur ces formes généralisées, on estime qu'il existe 20 % à 30 % de formes graves. Encore une fois, sur ces formes généralisées, on estime qu'au moins 85 % de nos patients présentent des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, et je me suis permis, pour faire un petit rappel qui paraît toujours utile, de mettre ce schéma qui situe le rôle des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, qui viennent bloquer le fonctionnement des récepteurs, avec le blocage post-synaptique qui empêche la contraction musculaire, avec cette liaison avec une dégradation accélérée du récepteur de l'acétylcholine qui va être une des explications et des pistes physiopathologiques de la pathologie, et, ce qui va nous intéresser avec ULTOMIRIS, une formation d'un complexe lié au complément, avec une destruction de la membrane post-synaptique associée.

Voilà pour le contexte. Il est important de rappeler la prise en charge thérapeutique actuelle, que je me suis permis de résumer sur ce petit schéma, peut-être un peu simpliste, mais qui a peut-être l'intérêt d'expliquer au mieux les choses puisque notamment pour avoir pu lire les documents qui m'ont été fournis, les choses ne sont pas si claires que cela, en tout cas telles qu'elles sont écrites.

La première ligne de prise en charge, qui est commune à tous nos malades, en tout cas s'ils ont un thymome, est bien sûr la thymectomie. Je ne veux pas m'appesantir sur ce point parce qu'il ne nous concerne pas. Surtout la première ligne médicamenteuse est l'utilisation des anticholinestérasiques, avec deux types de traitements : la pyridostigmine, qui est le MESTINON, et l'ambénonium, qui est la MYTELASE. C'est une ligne de traitement commune. Finalement, c'est la base du traitement pour l'ensemble de nos malades, et ce sont les seuls traitements qui disposent d'une AMM aujourd'hui en France.

Le deuxième étage thérapeutique, pour des patients qui ne sont pas contrôlés de manière satisfaisante par les anticholinestérasiques au sens où ils ont toujours des symptômes et où ils font encore des crises myasthéniques, c'est la mise en place en première intention d'une corticothérapie et, si elle est non efficace ou en cas de corticodépendance, l'utilisation d'immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs les plus utilisés en première ligne et qui sont recommandés par le plan national de soins en France sont l'azathioprine et le mycophénolate mofétil, en sachant que pour de nombreux neurologues anglosaxons et même français, on associe très souvent les deux en même temps pour éviter de laisser trop longtemps nos malades sous corticoïdes, avec tous les effets indésirables que l'on connaît, d'hypertension, de diabète, d'obésité, de myopathies, de glaucome, cataracte et j'en passe.

Bien entendu, le dernier étage de cette prise en charge thérapeutique est la mise en place d'immunosuppresseurs dits de deuxième ligne, où l'on doit, ou devrait, passer par un centre de référence ou un centre de compétence de la filière FILNEMUS, qui est la filière des pathologies neuromusculaires, pour valider ces traitements. Au premier plan désormais en France, et de plus en plus utilisé parfois même en première intention, on retrouve le

rituximab. Cela a été le sujet d'une de mes remarques dans le rapport qui vous a été transmis. On peut utiliser aussi la cyclosporine ou le tacrolimus, encore une fois selon les indications et les conseils du centre FILNEMUS.

Bien entendu, dans ce schéma simple je laisse de côté deux autres traitements que l'on pourrait discuter. L'un est le SOLIRIS, qui dispose d'une AMM européenne mais qui n'a pas eu de demande de remboursement par le laboratoire en France, et donc qui ne peut pas être utilisé. L'autre est l'efgartigimod, un inhibiteur de la fraction néonatale des immunoglobulines, qui dispose pour l'instant depuis décembre 2021 d'un accès compassionnel, et à ma connaissance il y aura peut-être un dépôt de demande d'accès précoce comme l'ULTOMIRIS. Vous en savez peut-être plus que moi à ce sujet.

En somme, je vous ai présenté évidemment la prise en charge classique et très schématisée, mais il faut surtout noter que nous avons affaire à des traitements qui sont hors AMM et qui sont surtout associés à des effets indésirables potentiels importants, qui peuvent évidemment avoir un impact très net sur la qualité de vie de nos malades, mais aussi sur le pronostic vital puisque les immunosuppresseurs utilisés peuvent être associés à des infections sévères, voire même à des risques de cancer. C'est le premier point à rappeler.

Le deuxième point qu'il faut vraiment mettre uniquement en parallèle, le PNDS déconseillant leur utilisation au long cours en termes de traitement de fond, c'est l'utilisation des échanges plasmatiques et des immunoglobulines en intraveineux, classiquement utilisés en cas de crise myasthénique.

Dans ce contexte, on estime que 10 % à 20 % des formes généralisées sont réfractaires, avec comme conséquence de cette résistance ou de ce caractère réfractaire un impact potentiel important sur la qualité de vie de nos malades, mais aussi un impact potentiel, notamment en cas de crise, sur le pronostic vital.

Le chiffre est variable parce que dans la littérature, la définition même du mot « réfractaire », qui est pourtant dans l'AMM retenue pour l'ULTOMIRIS, est très variable. Elle peut être considérée comme le maintien d'un état clinique significatif. Dans le rapport, j'ai évoqué deux scores possibles : le score MGFA, qui est supérieur ou égal à 3, et le score MG-ADL, qui a été utilisé pour l'étude d'ULTOMIRIS et qui est supérieur à 6. Il peut donc s'agir d'un maintien significatif de la symptomatologie malgré un traitement maintenu plus d'un an à des doses adéquates. Pour certains auteurs, ce sont deux immunosuppresseurs pour la définition, dont la cortisone. Pour d'autres, et notamment dans les guidelines internationales, c'est un corticoïde plus deux autres immunosuppresseurs. C'est donc une définition qui reste discutée et discutable. Je laisse bien entendu de côté le cas particulier de la non-éligibilité en cas de contre-indication ou de la non-tolérance à ces traitements, qui doivent évidemment faire partie de la définition de « réfractaire ».

Un quatrième cadre qu'il faudrait discuter est celui de patients peu symptomatiques sur la vie quotidienne, mais qui continuent sous traitement, tel que je vous l'ai défini, à faire des crises myasthéniques et donc à avoir quand même un pronostic vital menacé malgré un traitement bien conduit.

C'est le cadre que l'on pourrait retenir et discuter de la définition de la myasthénie réfractaire. C'est donc dans ce cadre qu'il y a la demande d'accès précoce pour ULTOMIRIS, avec une discussion, telle que je l'ai évoquée dans le rapport, d'un positionnement de ce traitement après échec d'une corticothérapie et d'un immunosuppresseur ou de deux immunosuppresseurs sans corticoïde si le traitement n'a pas pu être mis en place ou supporté. Encore une fois, c'est une discussion qui est peut-être à formaliser.

Quels sont les rationnels d'innovation du traitement ? C'est bien sûr l'étude qui vous a été rappelée dans les grandes notions. Je vais évidemment discuter quelques minutes des critères d'évaluation principal et secondaires. Le premier est le score MG-ADL. Il s'agit d'un score basé sur une échelle autodéclarative du patient et je pense qu'il faut en tenir compte dès aujourd'hui dans notre conversation. Finalement, c'est une échelle de qualité de vie avec différents items sur la perception de l'état physique sur les huit derniers jours sur la motricité, la phonation, la déglutition.

C'est donc un score qui présente, dans notre étude, une différence entre baseline versus 26 semaines de traitement. Les 26 semaines sont une des limites de l'étude, puisque c'est une durée assez courte pour mettre en évidence une différence significative, mais l'étude présente une différence qui est significative, de 1,6 point, en sachant que dans la littérature, il est discuté d'un caractère significatif de ce score au sens clinique à partir de 2 points. C'est l'une des limites de l'étude et de sa démonstration de l'efficacité du traitement.

Pourtant, cette démonstration est largement rattrapée par les critères de jugement secondaires, et notamment le score QMG, qui est un score d'évaluation clinique très précis, fait par le neurologue au lit du malade, avec un scoring tenant compte de l'endurance et du testing moteur. Là, on a une différence significative et cliniquement pertinente, puisqu'elle est égale à 2 points. Il en est de même du deuxième critère de jugement secondaire utilisé, qui est la réduction de plus de 5 points du score QMG, qui est considérée comme étant équivalente à la définition d'un bon répondeur clinique sous traitement, et là encore la différence est très significative.

Le premier point d'innovation est cette démonstration d'efficacité dont on ne dispose pas, ou peu, avec les autres traitements utilisés dans le cadre de la myasthénie. Le deuxième est le rapport avec la tolérance du traitement. C'est un traitement que l'on connaît finalement assez bien, puisqu'il est déjà utilisé dans deux autres indications et les événements indésirables qui ont été décrits avec ce traitement sont exactement ce que l'on retrouvait déjà avec les deux premières AMM du traitement. Il y a donc un ratio efficacité/tolérance qui me paraît très intéressant.

Le troisième point, c'est le mode d'action même du traitement, qui est assez complémentaire avec les thérapeutiques utilisées en première intention chez nos patients, c'est-à-dire les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, qui vont augmenter la concentration en acétylcholine dans la synapse et par compétition empêcher l'anticorps de se fixer sur son récepteur, et les immunosuppresseurs qui sont là pour diminuer la synthèse de ces anticorps. Le traitement évalué aujourd'hui, ULTOMIRIS, est là pour compléter cet arsenal thérapeutique en inhibant et en empêchant la destruction de la membrane synaptique par une inhibition du complément, et en tout cas de sa protéine 5. C'est le troisième point d'innovation.

Il m'a été demandé aussi de regarder le protocole d'utilisation thérapeutique et le recueil des données. Il m'a été fourni le protocole qui avait été écrit par le laboratoire et proposé par le laboratoire avec la première indication, en tout cas l'indication demandée par le laboratoire ALEXION, qui n'est pas celle retenue par l'ANSM. Il faudra évidemment que ce protocole soit adapté à cette nouvelle indication retenue, puisqu'apparaît la notion de myasthénie réfractaire, et non pas de myasthénie non répondeuse à un premier immunomodulateur.

J'ai des remarques importantes notamment sur les caractéristiques des patients, puisqu'il va falloir faire apparaître des variables supplémentaires permettant de définir, dans la demande d'accès précoce, la notion de myasthénie réfractaire et de la valider. Un autre point important que je me suis permis de mettre en évidence est la problématique des utilisations des anti-CD20, et notamment du rituximab. Encore une fois, depuis une dizaine d'années, ce traitement est de plus en plus utilisé en deuxième intention, mais parfois aussi en première intention.

Comme je vous l'ai écrit, dans les critères de l'étude ALXN1210, cela faisait partie des critères de non-éligibilité si le rituximab était utilisé depuis moins de 6 mois, si la dernière injection datait de moins de 6 mois. Il va évidemment falloir le mettre en évidence et en tout cas le faire apparaître dans le protocole d'utilisation. Surtout, il est déconseillé d'utiliser le rituximab comme traitement de fond chez nos patients, et là encore ça doit être sujet à développement dans ce protocole d'utilisation. Je fais la même remarque sur les conditions d'utilisation pour le rituximab.

Je me suis aussi permis de faire remonter cette information et ce manque concernant la validation par une RCP, car c'est une demande et c'est indiqué, mais il n'y a aucune fiche et en tout cas aucune possibilité de marquer précisément le centre de compétence ou de référence FILNEMUS qui a été contacté et qui a validé l'utilisation d'ULTOMIRIS, et la date de sa validation, qu'il faudra faire apparaître.

Une autre remarque concernant les conditions d'utilisation, et qui est un manque important pour moi, est qu'il n'y a pas de fiche spécifique concernant l'existence sous traitement d'une crise myasthénique, et pourtant cela implique bien entendu d'en faire l'évaluation au sens clinique. Cela fait partie de ma remarque sur les données d'efficacité concernant les scores de Garches et MGADL. Il va falloir bien entendu scorer nos patients au moment de la crise pour avoir une notion de la sévérité. C'est une chose à faire ajouter.

Bien entendu, il y a une fiche où il faudra marquer le type de traitement utilisé pour traiter la crise échange plasmatique ou immunoglobuline, et surtout, et là encore je me suis étonné de l'absence de cette donnée, la posologie de la dose supplémentaire d'ULTOMIRIS qui a été effectuée après les échanges plasmatiques ou les immunoglobulines, car c'est une indication. Après un traitement de recours, il faut reprendre une dose adaptée d'ULTOMIRIS, donc il va falloir le faire apparaître dans ce protocole d'utilisation thérapeutique.

Concernant les données d'efficacité, je n'ai pas plus de remarques que celles que je viens de faire, bien entendu.

Sur les données de sécurité, nous avons l'avantage d'avoir affaire à un traitement qui dispose déjà d'un suivi pour deux autres AMM, avec une obligation de déclarer à chaque moment au CRPV les événements indésirables associés au traitement.

Voilà ce que j'avais à vous dire. J'espère ne pas avoir été trop long, et je m'en excuse par avance, parce que je sais que votre temps est compté et que l'on est un peu en retard, mais je n'ai pas d'autre remarque à faire concernant le dossier qui m'a été fourni.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, c'est clair. Nous allons écouter les contributions des associations.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je vais commencer par celle de l'AMIS, l'association des myasthéniques isolés et solidaires. C'est une association non agréée qui anime un réseau de quelques centaines de personnes. Ils commencent évidemment par l'impact de la maladie en rappelant l'imprévisibilité et la fluctuation des symptômes, qui impactent fortement la vie des malades et de leurs proches. Ils évoquent la présence de comorbidités telles que l'apnée du sommeil et les troubles associés aux traitements, les troubles oculaires fréquents, avec un impact important sur la vie quotidienne, sur la mobilité et le déplacement, la vie professionnelle, avec même des licenciements quand il n'y a pas de possibilité de travail aménagé, ainsi que sur la vie sexuelle, affective et sociale.

Ils reviennent sur les traitements que nous avons vu en première intention, deuxième intention et troisième intention. Notamment, l'un de problèmes d'impact de la maladie dans l'indication est la lourdeur du suivi des traitements notamment à l'hôpital, puisque les cures d'immunoglobulines notamment sont citées.

Dans les arguments, ils disent que les traitements symptomatiques ne fonctionnent pas longtemps. S'agissant de la corticothérapie au long cours, les effets secondaires sont mal acceptés par les patients, et les cures d'immunoglobulines nécessitent un passage à l'hôpital. Dans de très rares cas, elles sont données à domicile.

Ils voient comme un fait positif, avec le nouveau médicament, une efficacité accrue potentielle, l'espacement des visites à l'hôpital et le remplacement des immunoglobulines, puisque comme nous le verrons avec la deuxième contribution, il y a une problématique de pénurie ou de stock que rencontrent les patients. Ils citent dans les effets secondaires la sensibilisation accrue aux infections opportunistes et le cancer.

Ils n'ont pas de remarque particulière sur les PROMs et n'ont pas vu le PUT-RD. Globalement, évidemment, pour eux c'est une nouvelle possibilité thérapeutique qui offre notamment une fréquence des prises améliorée par rapport à ce qui existe à ce jour. Voilà pour l'AMIS.

La contribution de l'AFM-Téléthon, association que je ne vais pas présenter puisque nous l'avons vue souvent, est très dense et très longue. Je vais essayer de synthétiser les points les plus importants. D'abord, il y a une remarque générale intéressante au départ. C'est de rappeler la complexité de cette maladie et l'efficacité variable des traitements selon les malades et aussi dans le temps, dans l'évolution. Ils rappellent aussi l'efficacité retardée au bout de plusieurs mois de certains traitements qui peut s'estomper de façon imprévisible.

Les nouveaux traitements sont fortement attendus, et l'AFM-Téléthon souligne également la difficulté de savoir ce qu'est une réfraction ou une crise, donc ils préfèrent retenir dans l'indication une définition large reposant sur la présence de symptômes malgré un traitement en cours ou passé. Je passe sur l'impact et sur le fardeau de la maladie. Je vais juste dire qu'ils ont quand même eu un groupe de travail dans lequel ils ont utilisé MG-ADL dans le groupe supérieur à 6, avec l'impact du verbatim que nous avons vu et que nous connaissons. Ils citent une étude du registre américain, puisque 9,2 % des patients avaient une myasthénie réfractaire. Je crois que nous en avons parlé.

Je suis passé un peu vite dans la première contribution, mais on retrouve aussi la sous-estimation du handicap et des difficultés vécues. On parle aussi de maladie invisible, où l'invisibilité de la plupart des symptômes pose problème.

Sur les traitements actuellement disponibles, on retrouve, notamment sur les immunosuppresseurs, les délais d'action très longs et des traitements qui sont invalidants, qui dégradent fortement la qualité de vie et n'empêchent pas les crises pouvant engager le pronostic vital.

Il n'y a pas d'expérience avec le médicament que nous regardons aujourd'hui. Par contre, les points importants de la contribution sont sur les attentes, avec justement une alternative aux cures d'immunoglobulines qui sont régulièrement en pénurie et la possibilité d'avoir une meilleure administration, notamment une prise à domicile et une autoadministration. On suppose que les effets secondaires devraient être moindres que ceux expérimentés avec les immunothérapies actuelles.

De façon plus générale, et cela revient pour l'AFM-Téléthon, la notion de patient réfractaire ou non répondeur n'est pas définie de façon uniforme. C'est un point important qui explique la suite. L'AFM-Téléthon attend que les évaluations issues des accès précoces éclairent la place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique, et particulièrement les avantages et inconvénients comparatifs des traitements concurrents. Ils attendent aussi, dans l'accès précoce, que les autorisations d'accès précoce et leur mise en œuvre ne retardent pas ou n'empêchent pas l'accès, notamment dans le contexte actuel, faute de moyens humains spécialisés suffisants.

Sur les PROMs, il y a une contribution assez importante. Ils rappellent que le MG-QOL 15 est pertinent pour la myasthénie simple, qu'il y a un nouveau PRO en développement par le laboratoire UCB, mais qui n'est pas encore validé. Ils citent le MG-ADL, qui est aussi un PRO, avec la différence 2 points, mais qui a comme limite de ne pas envisager tous les symptômes très handicapants (par exemple cou et sphincter) et n'aborde pas toutes les fonctions ni l'impact de la maladie sur la famille, la vie sociale et professionnelle. Ils soulignent aussi que les items ne sont pas pondérés.

Dans le PUT-RD, ils soulignent que la saisie du MG-QOL 15 dans le cadre du PUT-RD proposé par ARGENX représente une opportunité réelle pour gagner en expérience sur le recueil. Ils demandent que la HAS demande le MG-QOL à tous les laboratoires, puisqu'il devrait y avoir deux autres demandes d'accès précoce d'après l'AFM-Téléthon, ce qui ferait trois dossiers en tout, et la demande systématique du MG-QOL pourrait permettre d'acquérir les données comparatives, ou à défaut de ne le demander à aucun.

Sur le PUT-RD, ils demandent un alignement minime entre les informations de la HAS et les informations spécifiques de l'industriel, notamment sur le recueil des informations et des scores et sur l'absence d'un plan de gestion des risques mentionné dans le PUT-RD, ce qui expliquerait pour l'AFM-Téléthon l'absence d'informations, de mises en garde et de précautions d'emplois. Il convient également de recueillir les épisodes de crise lors de la première administration et au-delà.

Ils demandent à ce que dans les traitements à l'inclusion, les nouveaux médicaments soient saisis dans le même système d'information. C'est le deuxième message important de l'AFM-Téléthon. C'est une crainte de voir trois systèmes d'information concurrents et indépendants, qui pourraient même expliquer des ruptures dans l'historique s'il y a des switches. Ils préconisent donc un système d'information unique pour enregistrer au mieux l'historique des traitements et leurs résultats, ce qui permettrait de faciliter le suivi en vie réelle et donc les évaluations comparatives.

Pour ce faire, l'AFM-Téléthon souhaite que la HAS incite fortement les industriels à collaborer avec la filière FILNEMUS et les associations de patients afin de mettre en place une base de données unique dédiée à la myasthénie.

Voilà l'essentiel de leur contribution.

Pierre Cochat, Président.- Je te remercie. Nous avons une première question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais demander à notre expert si dans les mécanismes physiopathologiques, le médicament que nous discutons aujourd'hui, qui apparemment est plus focalisé sur la toxicité post-synaptique, va agir sur toutes les formes résistantes ou s'il y aura un sous-groupe pour lequel il sera plus actif. En d'autres termes, est-ce que tous les mécanismes sont d'égale importance ou pas ?

Frédéric Taithe.- Aujourd'hui, si j'ai bien compris votre question, nous n'avons pas la capacité de dire si les patients réfractaires sont des patients qui ont plus de destructions du récepteur de l'acétylcholine ou plus de destructions de la membrane post-synaptique sur activation du complément. Nous ne sommes pas capables de déterminer s'il existe un sous-groupe. Ce qui est sûr, c'est que ce qui sera très intéressant, c'est d'essayer de déterminer par la suite des bons et des mauvais répondeurs et de regarder cela. Je pense que ce sera un travail per-utilisation, post-utilisation.

Michel Janet, Vice-Président.- Merci de votre présentation très claire, Monsieur Taithe. J'ai trois points de questionnement. Le premier est que vous avez mis la thymectomie de côté. Un certain nombre de ces patients n'ont pas été thymectomisés. Elle reste quand même dans les recommandations de chez les patients qui sont réfractaires, et je laisse bien sûr de côté le thymome. Ma première question sera la suivante. Dans la stratégie thérapeutique, où mettez-vous la thymectomie aujourd'hui ?

Deuxièmement, vous avez parlé des anti-CD20 qui deviennent de plus en plus utilisés, comme dans beaucoup de pathologies autoimmunes par médiation d'anticorps en particulier et en neuromusculaire. Vous direz un petit mot du nombre de patients qui sont réfractaires aux

anti-CD20 aujourd'hui. Avez-vous les éléments suffisants pour considérer que les anti-CD20 sont l'immunosuppresseur de référence aujourd'hui dans cette pathologie ?

Le troisième point est le suivant. On est quand même frappé de la faiblesse de l'intensité de l'effet thérapeutique. Il faut quand même remarquer que pour le SOLIRIS, qui a l'AMM et qui est à peu près la même molécule, dans l'étude qui a été faite et qui a donné lieu à l'AMM, le critère principal, qui est la même échelle, ne sort pas. Nous sommes quand même dans une situation dans laquelle la quantité d'effet est relativement modérée.

Pouvez-vous commenter sur mes trois éléments ?

Frédéric Taithe.- Le premier point est la thymectomie. Je me suis permis de passer par là parce que mon temps était compté et nous n'étions pas dans la prise en charge médicamenteuse. Pour répondre à Monsieur Clanet qui connaît cela très bien, en effet, la thymectomie, avec les anti-récepteurs de l'acétylcholine, constitue une première ligne de prise en charge. La thymectomie pour thymome est évidente et systématique.

Une des grandes questions, qui se pose au travers de la question de Monsieur Clanet, c'est celle d'une thymectomie pour les patients n'ayant pas de thymome, avec un impact sur le reliquat et le potentiel effet positif d'une thymectomie. Depuis quelques années, cette thymectomie est de plus en plus large. Autrefois, il y avait une restriction d'âge recommandée, qui était un âge inférieur à 45 ou 50 ans selon les données de la littérature. Depuis quelques années et une grosse publication effectuée il y a trois ou quatre ans, de mémoire, et je m'excuse si je me trompe sur la véracité de la date, l'intérêt de la thymectomie sur le contrôle de la maladie, et notamment sur la corticodépendance et la corticorésistance, a largement été confirmé. On a tendance à l'élargir et à la proposer de plus en plus tôt, dès qu'on a l'impression que le contrôle de la pathologie est difficile.

La thymectomie, et c'est pour cela que je l'ai quand même inscrite sur la première base de ma pyramide thérapeutique, est en effet très utilisée. J'espère avoir répondu à votre question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, parfait.

Frédéric Taithe.- Concernant ensuite les anti-CD20, pour tout vous dire, évidemment on part du principe d'une pathologie sur une immunité humorale, puisque liée à un anticorps circulant, donc la logique physiopathologique explique pourquoi nous voyons de plus en plus le rituximab être utilisé dans ce cadre nosologique.

Malgré tout, déjà, dans les recommandations internationales, face à la myasthénie, il est bien précisé et bien demandé que le rituximab ne soit utilisé qu'en seconde intention. Je crois que je vous avais mis dans ma bibliographie les références des différents articles. Surtout, il n'y avait pas d'étude correctement effectuée sur l'impact du rituximab dans la prise en charge de nos patients. Il y a une phase 2 qui a été publiée il y a peu de temps, je crois l'année dernière, qui montre très largement une limite d'efficacité, avec également une limite des critères d'évaluation utilisés dans ces études et sur les scores utilisés. Contrairement à ce qu'on imagine, ce n'est pas un traitement qui paraît être si merveilleux que cela, alors que nous nous sommes à peu près tous jetés dessus. Vous savez bien qu'en neurologie, les anti-CD20 sont

utilisés de plus en plus et on en a de plus en plus l'habitude, donc on se sent de plus en plus à l'aise avec, mais la réalité de l'efficacité est toute relative.

Cela va me permettre d'introduire ma réponse à votre troisième point. Dans la littérature, vous avez quelques études, certes rétrospectives, comparatives, mais avec l'utilisation de scores de propension qui donnent un certain poids méthodologique aux études, où le SOLIRIS, puisqu'il a été utilisé notamment aux États-Unis, est comparé au rituximab avec une évaluation plus favorable au SOLIRIS.

Cela vous laisse un peu une perspective, mais je suis d'accord avec vous notamment sur ce critère principal. Je pense que MG-ADL en critère principal pouvait être discuté dans l'étude d'ALEXION, mais nous ne sommes pas là pour cela. En effet, nous avons un effet relatif mais qui reste intéressant, et peut-être tout aussi intéressant que les autres thérapies utilisées, et avec surtout un profil de tolérance qui peut être intéressant, je pense.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Mes questions rejoignent un peu les commentaires de Michel à l'instant. Ma première remarque est qu'ALEXION avait obtenu l'AMM pour SOLIRIS, et on peut se demander pourquoi ils n'ont pas donné suite et pourquoi ils se jettent sur ULTOMIRIS, et si ce n'est pas pour des considérations plus financières que scientifiques.

La deuxième remarque est de savoir pourquoi ils n'ont pas fait un essai comparatif entre ULTOMIRIS et rituximab, qui était un comparateur probablement assez pertinent dans cette situation-là. Dans la mesure où les effets d'ULTOMIRIS sont certes positifs mais pas extraordinaires, il aurait peut-être été intéressant de le comparer au rituximab. Qu'en pensez-vous ?

Frédéric Taithe.- C'est toujours difficile de se mettre à la place du laboratoire et des finances qu'il doit mettre en place pour des études comparatives. Ils sont partis du principe qu'il n'y avait aucun traitement qui avait une AMM, et donc pas de comparateur officiel. C'est toujours la difficulté. On peut toujours critiquer, et on le voit dans d'autres pathologies, notamment la sclérose en plaques où l'on avait les mêmes difficultés à l'époque.

Je ne peux pas vous dire pourquoi ils n'ont pas fait la demande de remboursement de SOLIRIS. Je pense qu'il y a une limite d'efficacité, évidemment. Monsieur Clanet l'a redit. Lorsqu'on regarde les résultats, ce n'est pas une efficacité très forte. Je pense qu'ils avaient peur de ne pas avoir une acceptation de prise en charge, premièrement. Deuxièmement, ULTOMIRIS était déjà en développement et permet quand même beaucoup de gagner en qualité de vie pour nos patients, puisque c'est le même principe actif mais avec une demi-vie plus longue, ce qui permet d'avoir une injection toutes les huit semaines, ce qui est bien supérieur en termes de qualité de vie potentielle de nos patients. Je pense que c'est l'un des points pour lesquels pour la France ils ont préféré préconiser et présenter cela. Il faudra leur demander, je n'en sais pas plus.

Concernant la limitation, pour répondre il faut regarder les patients qui ont été utilisés. Ils sont vraiment classés réfractaires parce que de mémoire, une grande majorité était en échec de trois immunosuppresseurs. Quand vous regardez les résultats d'ULTOMIRIS, c'est une remarque, évidemment le nombre de patients par groupe ou par sous-groupe est très limité, mais vous avez une efficacité qui paraît quand même bien meilleure sur les différents critères de jugement dont nous venons de parler pour les patients en échec de corticoïdes ou en échec d'un immunosuppresseur, et qui se retrouve plutôt limitée en termes de positivité pour les patients ayant eu un échec d'immunosuppresseurs multiples, qui est pourtant le groupe dans lequel on va se placer avec l'indication qui est retenue.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur ce que vous venez de dire, puisque c'était l'une de mes deux questions. Dans le libellé de la demande d'accès précoce, on fait appel aux patients qui sont non répondeurs ou intolérants aux traitements actuellement disponibles. Par rapport à la stratégie que vous avez avancée, est-ce que cela veut dire que vous proposeriez ce traitement en deuxième ligne après l'échec direct d'un seul immunosuppresseur, ou est-ce que vous attendriez la troisième ligne ?

Frédéric Taithe.- C'est mon avis qui n'est que personnel, mais vous me demandez mon avis très personnel. Je pense que c'est une erreur d'attendre un échec et un positionnement de troisième ligne. Si on doit en tirer une efficacité intéressante chez ce patient, en termes d'impact sur la qualité de vie et même sur l'évolution de la maladie, c'est en le plaçant après échec de la corticothérapie et/ou l'azathioprine et le mycophénolate, c'est-à-dire IMUREL et CELLCEPT. Je n'attendrais pas de placer du rituximab, du tacrolimus, etc.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La deuxième chose qui m'a étonnée, c'est qu'il s'agit d'un essai contre placebo. Cela sous-entend que c'était éthique de ne pas traiter ces malades malgré le fait qu'ils puissent être réfractaires. Qu'avez-vous à penser de cela ? Qu'est-ce que cela suggère pour vous ? Il y a des malades que l'on ne traite pas, comme cela ? C'était ma question.

Frédéric Taithe.- Il faut quand même répéter, et c'est très important par rapport à votre question, qu'il y avait maintien de leur thérapeutique. Nous sommes bien d'accord ? Ils gardaient leur corticothérapie, pour la plupart. D'ailleurs nous pourrions discuter de cela parce que quand on regarde, c'est quand même intéressant de voir qu'à la fin de l'étude, il y a 30 % des patients qui ont réussi à arrêter les corticoïdes, mais ce n'est pas dans les critères discutés. Ils avaient gardé leur traitement. Ils avaient leur traitement de base. Ils n'étaient pas que sous placebo, bien entendu.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'accord, merci.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons une dernière question d'Étienne.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je retire ma question, elle a déjà été posée. C'était sur SOLIRIS. En plus, c'était après le « stop ».

Pierre Cochat, Président.- J'avais aussi la question sur SOLIRIS. Monsieur Taithe, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Frédéric Taithe quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des compléments d'information à demander. C'est vrai que la position par rapport à SOLIRIS me gêne un peu. Il n'y a pas d'efficacité démontrée avec l'un et une minime efficacité avec l'autre alors que c'est le même mode d'action. Cela interroge.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est difficile à comprendre.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Surtout que SOLIRIS a une AMM. Ces, ils n'ont pas demandé de remboursement et peut-être que s'ils l'avaient demandé nous ne l'aurions pas inscrit, mais cela n'a pas été fait. Il y a une AMM, en gros c'est le même principe actif, et il faut dire qu'il n'y a pas de traitement approprié.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il a ajouté un point qui me paraît plus important. Je rappelle qu'il est possible que nous ne l'aurions pas pris, puisque le critère de jugement principal ne sortait pas sur le SOLIRIS. Ils ont eu le même, mais il ne sortait pas sur le critère principal.

Le deuxième point qu'il a ajouté et qui me paraît peut-être important, mais il faudrait le vérifier, c'est que les patients qui étaient inclus dans SOLIRIS étaient probablement des patients plus graves, ce qui peut expliquer qu'il y ait une différence d'efficacité, même si avec ULTOMIRIS, l'efficacité est modérée.

Le troisième élément que je voudrais ajouter est que quand même, dans la définition des patients réfractaires, il faut que l'on rappelle que dans le premier niveau, il y a presque toujours, dans la Myasthenia Gravis, une hyperplasie thymique qui n'est pas un thymome, qui est indépendante d'un thymome, puisque ce sont d'autres types de myasthénie.

Il y a une hyperplasie thymique, et on a réussi à démontrer maintenant que l'on arrivait, comme il vous l'a dit, à diminuer la corticothérapie et à avoir un impact sur la prise en charge au long cours des patients avec la thymectomie. Je pense donc que les patients que l'on considère comme réfractaires sont des patients qui devraient avoir été, sauf contre-indication, thymectomisés.

À mon sens, il y a quand même un petit effet de ce traitement et il me paraît difficile de les priver de cette thérapeutique. Effectivement, le SOLIRIS est disponible, mais s'ils n'ont pas demandé le remboursement, en pratique, les patients n'y auront pas accès.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter une précision. Le SOLIRIS avait obtenu l'extension d'indication en 2019. Comme il s'agissait d'une extension d'indication, ils nous ont envoyé un dossier en disant « nous ne souhaitons pas le remboursement dans cette extension d'indication » et de fait, la CT a acté un avis disant qu'il n'obtiendrait pas le remboursement, mais sans entrer dans l'ensemble des données, puisqu'il s'agissait d'une extension d'indication, à la différence des primoinscriptions, où nous sommes obligés de nous prononcer

et d'évaluer le produit. Il y a donc un avis qui a été rendu, mais à ce jour il n'a pas le remboursement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Est-ce que le critère de jugement principal était le même, dans les études ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. C'était le même critère. Il y avait une différence de - 1,9 point, mais par contre une méthode statistique qui était différente. C'était une méthode ANCOVA worst cases, plus conservatrice, et en tout cas d'un point de vue significatif cela ne sortait pas. C'était non significatif même si de manière absolue c'était plus grand.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais ce n'est pas comparable. Nous ne pouvons pas nous prononcer là-dessus. Claire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter un rappel sur la doctrine que vous avez modifiée récemment sur le fait de considérer une alternative thérapeutique médicamenteuse comme accessible en pratique courante. En fait, vous avez précisé qu'elle doit être disponible en France équitablement pour tous les patients à la date de l'évaluation de l'accès précoce. Cela peut être une réponse aussi sur SOLIRIS, qui n'est pas remboursé.

Pierre Cochat, Président.- Oui. D'accord. Nous affichons la diapositive de vote. Nous allons passer au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons voter pour les quatre critères dans l'ordre qui vous est présenté sur la diapositive.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 21 votants pour ce vote, et 21 voix pour chacun des quatre critères. C'est donc un avis favorable.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais simplement des précisions à ajouter au regard des discussions que vous avez eues. Tout d'abord, pour le PUT-RD, effectivement il a été proposé d'ajouter des variables compte tenu de l'indication ANSM restreinte aux patients réfractaires, et notamment tous ces critères relatifs à la maladie réfractaire. J'ai noté également la nécessité que les patients n'aient pas reçu de rituximab au préalable du traitement.

Il y avait le score de qualité de vie, qui a été évoqué également par l'association AFM-Téléthon. Il y a également le critère relatif à l'évaluation des crises tout au long du traitement. Enfin, il y avait également la proposition par l'expert, sous forme de cas à cocher, de la nécessité de l'indication de la prescription en RCP avec les centres de référence du réseau FILNEMUS, que nous pourrions ajouter au PUT-RD.

Nous vous proposons également en parallèle d'ajouter dans l'avis de la CT les recommandations qui avaient été faites pour tous les inhibiteurs du complément C5 sur la vaccination méningocoque et l'antibioprophylaxie, et d'insister là encore sur cette définition de myasthénie réfractaire qui a été quand même bien débattue.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Il n'y a pas de commentaire particulier.