



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Lundi 11 juillet 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. VYVGART - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à VYVGART.

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

Pierre Cochat, Président.- Nous avons un expert.

(Emmanuelle Salort-Campana rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci de vous joindre à nous pour l'étude de VYVGART, qui va nous être présenté par le chef de projet. Nous vous donnerons ensuite la parole puis il y aura deux contributions d'associations de patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité VYVGART, l'efgartigimod alpha, dans l'indication dans laquelle l'ANSM a attesté d'une présomption d'efficacité et de sécurité, à savoir en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles.

Le périmètre de l'indication est plus restreint que l'indication pour laquelle le CHMP a donné un avis positif puisque VYVGART est indiqué en association au traitement standard pour le traitement des patients atteints de myasthénie généralisée qui présentent des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

La demande d'accès précoce pré-AMM que vous évaluez aujourd'hui repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et réalisée chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée traités par l'efgartigimod.

Les patients inclus dans cette étude présentaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade II, IIa, IVa ou IVb. Ces patients devaient avoir un score MG-ADL total supérieur à 5 et recevoir au moins un traitement concomitant pour la myasthénie à dose stable durant l'étude.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement. Un patient était considéré comme répondeur s'il avait une diminution persistante de 2 points du score initial de MG-ADL pendant au moins 4 semaines consécutives. Le critère de jugement principal était analysé uniquement chez les patients ayant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

Je laisserai notre expert, le Docteur Emmanuelle Salort-Campana, vous présenter plus en détail les résultats de cette étude ainsi que le positionnement de VYVGART par rapport aux différents critères d'éligibilité de l'accès précoce.

Enfin, comme Pierre vous l'a rappelé, pour ce dossier il y a deux contributions écrites d'associations de patients. Il s'agit de l'Association des myasthéniques isolés et solidaires et de l'AFM Téléthon. Ce sera tout pour moi.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous, Madame.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Je signale que l'experte est recrutée dans le cadre d'une audition prévue par la charte de l'expertise sanitaire en raison du peu d'experts disponibles et compte tenu des liens identifiés avec le laboratoire producteur, ARGENX.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. C'est à vous, Madame.

Emmanuelle Salort-Campana.- Comme indiqué, j'ai des liens d'intérêt avec ce laboratoire et d'autres laboratoires concurrents du fait que je travaille dans le centre de référence maladies rares dont un des cœurs est la myasthénie. Je crois que j'ai dix minutes pour vous présenter les différentes données. Est-ce bien cela ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, à peu près.

Emmanuelle Salort-Campana.- Je vais passer assez rapidement. Après, si vous le souhaitez, nous pourrions revenir sur le contexte de cette maladie qui est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui vont induire un dysfonctionnement de la transmission entre le nerf et le muscle, et dont la conséquence va être une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort.

C'est une maladie chronique et invalidante, nous reviendrons là-dessus. C'est le plus fréquent des syndromes myasthéniques. Parmi les maladies rares qui sont suivies en France, elle fait partie des maladies les plus fréquentes avec globalement deux pics de fréquence : un pic chez le sujet jeune autour de 30 ans et un pic après 60 ans, avec une prédominance féminine chez le sujet jeune et une prédominance masculine chez le sujet âgé. Ce sont vraiment des données assez grossières, mais c'est le paysage des patients.

Je vais passer rapidement sur les manifestations cliniques. Elles consistent en une fatigabilité musculaire et une fluctuation des symptômes. Ces fluctuations font partie aussi de l'impact important de la maladie, avec une fatigue qui est présente chez 70 % à 80 % des patients.

Les manifestations touchent uniquement les muscles striés à commande volontaire. La maladie débute chez environ deux tiers des patients par une atteinte des muscles oculaires, avec un ptosis, une diplopie, un déficit de l'orbiculaire des yeux. Chez environ 75 % des patients, il va y avoir une faiblesse généralisée avec une atteinte des muscles d'innervation bulbaire qui va donner des troubles de la déglutition notamment, une atteinte des muscles du cou et une atteinte des membres avec une prédominance proximale.

Ce qui fait aussi la gravité de la maladie, avec l'atteinte des muscles d'innervation bulbaire, c'est une faiblesse des muscles respiratoires qui peut arriver jusqu'à 40 % des patients en sachant qu'environ 15 % à 20 % des patients vont présenter une crise myasthénique sévère pour laquelle va être nécessaire au minimum une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique invasive. Dans les atteintes associées importantes, ce sont des pathologies bénignes ou des pathologies malignes de type thymome ou des hyperplasies thymiques.

Globalement, on a un paysage de patients assez hétérogène avec, dans les étiologies, 85 % des patients qui vont avoir des autoanticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine, qui est sur la membrane musculaire. Ça, c'est pour les formes généralisées. C'est moins fréquent dans les myasthénies limitées à l'atteinte des muscles oculaires.

Chez les patients qui n'ont pas ces anticorps, on retrouve d'autres autoanticorps que l'on appelle les anti-MuSK chez 7 % des patients et d'autres autoanticorps qui sont actuellement non testables en routine. Les anti-LRP4 sont retrouvés, selon les séries, entre 2 % et 27 % des patients qui n'ont aucun des deux autres autoanticorps que je viens de signaler.

Globalement, dans les formes de myasthénie généralisée qui sont les formes les plus graves, il y a environ 7 % des patients chez qui on ne retrouve pas d'autoanticorps et qu'on appelle des myasthénies séronégatives. Globalement, en pratique clinique, nous allons grader les patients en fonction du fait que ce soit une maladie limitée au muscle oculaire ou généralisée, mais aussi en fonction de l'âge de début, de la gravité de la maladie, du type d'autoanticorps et de s'il y a une pathologie thymique associée.

Globalement, cette maladie a un impact important sur la qualité de vie des patients et est une maladie grave parce que comme je vous l'ai expliqué, il y a des poussées avec des phases de rémission. Il y a des patients chez qui on peut obtenir une rémission clinique qui peut être complète avec les traitements, et même chez certains patients une rémission sans aucun traitement de la maladie, mais en sachant que dans l'immense majorité des patients, les poussées les plus graves ont lieu dans les trois premières années.

Comme vous l'a dit le chef de projet, dans les critères que vous verrez dans les études, les patients sont cotés en termes de gravité sur cette échelle qui s'appelle l'échelle MGFA, selon laquelle au niveau I vous avez la forme oculaire, et au niveau V vous nécessitez une intubation. Globalement, cette maladie, qui a la particularité de fluctuer au cours du temps, d'avoir des poussées, impacte fortement la qualité de vie des patients, confère les références que je vous ai mises dans le rapport, mais les traitements de la maladie, qui sont notamment les corticoïdes et les immunosuppresseurs, ont montré avoir un impact tout aussi important sur la qualité de vie des patients.

En quoi consiste le traitement ? C'est un trépied avec :

- un traitement symptomatique que sont les anticholinestérasiques de brève durée d'action, jusqu'à huit heures au maximum ;
- des traitements de fond qui comprennent les corticoïdes et les immunosuppresseurs, mais aussi la thymectomie dans des indications précises ;
- les traitements des poussées, avec les échanges plasmatiques ou les immunoglobines intraveineuses, qui sont parfois chez les patients réfractaires utilisés également comme traitement de fond.

Aujourd'hui, le traitement de fond classique est une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs de première ligne comme l'azathioprine, le mycophénolate mofetil qui est limité chez la femme en âge de procréer du fait du risque de fœto-pathologie, la

cyclosporine, le tacrolimus, et le rituximab, qui avait été positionné comme traitement de seconde ligne dans le PNDS que nous avons publié en juillet 2015 et qui est de plus en plus utilisé.

Il y a globalement beaucoup d'études observationnelles qui indiquent que les patients qui ont une myasthénie bénéficient de ce type de traitement. Malheureusement, il y a quand même peu d'études prospectives et contrôlées, et le gros essai qui s'appelle Beat-MG n'a pas réussi à prouver réellement l'efficacité du rituximab, probablement en lien avec les critères d'inclusion des patients qui ont été inclus dans cette étude. Ce qui est clair, c'est que pour les myasthénies qui sont anti-MuSK, c'est vraiment positionné actuellement comme un traitement de première ligne. Pour les myasthénies sévères, c'est un traitement auquel on a de plus en plus recours, mais là c'est plutôt l'avis d'expert que je vous livre.

S'agissant des besoins non couverts, c'est ce que l'on appelle la myasthénie réfractaire, et là on est en difficulté pour définir ce qu'est la myasthénie réfractaire parce que les définitions varient énormément dans la littérature. Si l'on va dans les définitions les plus stringentes, on est autour de 5 % à 10 % des patients, jusqu'à d'autres critères qui vont jusqu'à 38 % et 40 % des patients.

Globalement, ce que l'on appelle les myasthénies réfractaires, ce sont :

- des patients qui vont répondre de manière insuffisante aux thérapies conventionnelles que je vous ai décrites, en considérant qu'ils ont reçu les immunosuppresseurs à bonne dose pendant une durée suffisante mais là encore, il n'y a pas toujours un consensus sur cette durée et c'est entre trois et douze mois selon les auteurs ;
- une impossibilité de réduire les traitements immunosuppresseurs sans avoir de poussées, et c'est notamment le cas pour les corticoïdes, qui impactent beaucoup les patients du fait des effets secondaires ;
- des effets indésirables graves ou non tolérés des traitements immunosuppresseurs qui empêchent de les introduire ou de les réintroduire ;
- des comorbidités qui limitent l'emploi des thérapeutiques conventionnelles, par exemple l'obésité, le diabète, la grossesse qui n'est pas une comorbidité mais un état qui concerne beaucoup de nos jeunes patientes ;
- des crises myasthéniques fréquentes lorsque le patient est traité.

Ici, c'est un schéma qui est traité d'une revue de littérature de 2021 du Docteur Schneider-Gold. Il y a donc deux alternatives thérapeutiques que je vais discuter avec vous. Le rituximab, nous en avons parlé, c'est un anti-cellules-B. Globalement, ces deux classes thérapeutiques, en pratique de routine clinique, ne sont pas utilisées actuellement.

Il y a deux classes thérapeutiques qui soulèvent un réel intérêt actuellement. Ce sont premièrement les anti-compléments qui vont cibler les composants du complément, inhiber leur conversion en C5a et C5b, et vont inhiber, chez les patients qui ont des anticorps anti-récepteurs acétylcholine, le mécanisme majeur qui va détruire la jonction neuromusculaire et empêcher une bonne transmission de la jonction entre le nerf et le muscle.

D'autre part, et c'est ce qui sollicite aujourd'hui notre discussion, il y a les anti-FcRn. Ce sont des récepteurs néonataux qui sont des récepteurs de type complexe majeur d'histocompatibilité qui lient l'albumine et les immunoglobulines de type IgG et protègent la dégradation des IgG en les transportant de la surface de la cellule pour regagner la circulation. C'est un mécanisme physiologique qui permet d'augmenter la demi-vie des immunoglobulines de type IgG et ces anti-FcRn ont un intérêt puisqu'ils augmentent de fait la destruction des immunoglobulines et soulèvent donc un intérêt dans les pathologies qui sont IgG-médiées.

Pour parler d'alternatives thérapeutiques actuellement, il y a un médicament essentiellement, l'éculizumab, qui est actuellement sur le marché. Il y a d'autres molécules en cours, le ravulizumab et le ZILUCOPLAN, qui sont actuellement à l'essai et qui ont l'avantage, par rapport à l'éculizumab, d'avoir des durées d'action qui sont plus prolongées.

L'éculizumab a soulevé un intérêt dans une étude de phase 2 contre placebo, multicentrique et croisée, avec un effet en faveur du bénéfice du traitement, et qui ensuite a eu des études qui ont été publiées dans une revue à fort comité de lecture. Il y avait l'étude REGAIN, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, pour laquelle le critère d'efficacité était la variation par rapport à la baseline du score des activités quotidiennes de la myasthénie grave, c'est-à-dire le score MG-ADL qui est un score robuste. Dans cette étude, le critère principal n'a pas significativement varié. En revanche, les critères secondaires ont été significativement améliorés.

Le médicament est commercialisé en France sous le nom de SOLIRIS, avec une prescription réservée, mais n'est pas accessible actuellement de manière courante parce qu'il n'est pas pris en charge par la solidarité nationale. Il est donc utilisé plutôt dans des formes très réfractaires de la maladie actuellement sous forme d'une injection intraveineuse tous les 15 jours.

Pour passer à l'autre alternative thérapeutique qui nous occupe, l'efgartigimod est actuellement le seul traitement qui est arrivé à cette phase du médicament. Il y a eu tout d'abord un essai de phase 2 qui portait sur 12 patients qui ont été traités par 4 doses d'efgartigimod sur une période de 3 semaines et qui a montré d'une part une efficacité biologique, avec une réduction rapide des taux d'IgG total et du taux d'anticorps anti-récepteurs acétylcholine, et aussi des éléments d'efficacité qui ont été retrouvés chez 75 % des patients traités.

Il y a ensuite une étude de phase 3 de grande ampleur dans ce type de pathologie sur 167 patients. 84 patients ont reçu le médicament, 83 patients ont reçu le placebo. Il faut souligner que dans cette population de patients, il y avait également des patients qui étaient soit séronégatifs soit qui avaient des anticorps anti-MuSK mais ils étaient très peu nombreux.

Il s'agissait de patients qui dans la majeure partie recevaient déjà des corticoïdes ou des immunosuppresseurs. On pouvait donc les considérer éventuellement comme des patients réfractaires. Ils étaient traités par cycles de 8 semaines, avec 3 semaines de traitement et 5 semaines de surveillance. Ensuite, on pouvait retraiter les patients s'ils présentaient des critères de traitement pour leur administrer un nouveau cycle. Le critère primaire d'efficacité qui portait sur le MG-ADL a été atteint chez 68 % des patients avec une bonne significativité.

Un tiers des patients ont eu une réponse au traitement d'une durée qui a été supérieure à 12 semaines. Je pourrai vous donner un peu plus de détails si vous le souhaitez.

Il y a des patients qui ont reçu un cycle et des patients qui ont reçu des cycles alternatifs puisqu'ils répondaient aux critères de retraitement, avec globalement une bonne tolérance du traitement.

Ma conclusion serait que la mise en œuvre ne peut être différée dans le sens où il y a une bonne efficacité et une bonne tolérance et qu'il s'agit d'une nouvelle alternative thérapeutique d'un nouveau mécanisme chez ces patients qui présentent une affection grave.

Pour comparer, comme je l'ai dit, il s'agit du premier médicament qui serait disponible avec ce type de mécanisme. Il n'y a pas réellement de comparateur direct avec le même mécanisme d'action. Comme je vous l'ai mis dans le rapport, on peut discuter les données d'efficacité de ce médicament avec trois types de médicaments.

Il y a les plasmaphérèses, qui sont des techniques qui ont finalement un mode d'action identique puisqu'elles vont venir retirer les IgG après filtration. La différence est que la plasmaphérèse va retirer d'un coup les immunoglobulines de type IgG, pour être très schématique, alors que les anti-FcRn ont un mécanisme un peu différent, puisque probablement que la durée d'action ne va pas être d'un coup en mécanisme zig-zag, comme les plasmaphérèses, mais peut-être plus prolongée. Pour l'instant nous manquons de données pour le dire. L'avantage par rapport à la plasmaphérèse, c'est qu'on n'a pas besoin d'une grosse voie d'apport pour pouvoir les administrer et pas besoin d'une structure spécialisée comme pour la plasmaphérèse.

Pour l'éculizumab, si on compare les deux études de phase 3, les critères étaient plus stricts pour l'étude REGAIN. Si on appliquait les critères de l'étude efgartigimod à l'étude REGAIN de l'éculizumab, finalement, le critère principal qui a été utilisé pour l'efgartigimod aurait été rempli pour l'éculizumab. En revanche, aujourd'hui, on ne connaît pas la durée idéale de traitement pour l'éculizumab et pour l'autre traitement, mais l'efgartigimod a l'avantage d'avoir un marqueur biologique d'efficacité, c'est-à-dire par exemple le taux d'IgG, le taux d'anticorps, que l'on n'a pas dans l'éculizumab. En revanche, le profil de tolérance paraît identique pour ces deux médicaments.

Enfin, pour le rituximab, qui est un médicament extrêmement utilisé actuellement dans la myasthénie généralisée, nous n'avons pas de données d'efficacité comparatives. En revanche, le rituximab a quand même des effets indésirables graves donc on peut présumer que le profil de tolérance de l'efgartigimod est supérieur à celui du rituximab.

J'ai peut-être pris beaucoup de temps, donc je reviendrai si vous le voulez sur des commentaires que j'ai faits sur le PUT qui a été proposé par le laboratoire.

En conclusion, c'est un médicament avec un mécanisme d'action innovant, qui est non pas immunosuppresseur mais immunomodulateur, avec un marqueur biologique d'efficacité, ce qui est intéressant, et avec des données d'efficacité qui sont robustes.

Après, comment le positionner exactement et quelle est la rémanence du traitement ? Cela n'est pas encore bien déterminé. Aujourd'hui, les données d'efficacité sont plutôt en traitement de type add-on, donc il faut plutôt le proposer en addition du traitement habituel, avec un bon profil de tolérance et des modalités d'administration qui sont plus simples que celles des échanges plasmatiques, qui sont un des « comparateurs ».

Voilà ce que je voulais vous dire. J'espère ne pas avoir été trop longue.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Nous avons deux contributions d'associations.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - La première est l'AMIS, l'Association des myasthéniques isolés et solidaires. Elle revendique 2 450 personnes via les réseaux sociaux et 1 550 sur le groupe Facebook.

Je passe assez vite sur l'impact de la maladie, parce que cela a été déjà très bien présenté. Évidemment, il est important. Ils insistent surtout sur le caractère imprévisible, sur les comorbidités et les troubles oculaires, bien entendu. Sur les traitements disponibles, ils regrettent la faible durée d'efficacité des traitements disponibles, notamment les anticholinestérasiques mais aussi les corticothérapies et les immunosuppresseurs. Ils citent un anticorps monoclonal et les cures d'immunoglobulines.

Comme je l'ai dit, le traitement symptomatique, pour l'association, ne fonctionne pas longtemps. Il y a une grande crainte des effets au long cours de la corticothérapie. Par ailleurs, avec l'immunoglobuline, c'est le passage à l'hôpital avec le risque de pénurie qui sera repris dans l'autre contribution, celle de l'AFM Téléthon.

Ils attendent évidemment une efficacité accrue, un traitement moins contraignant et la limitation des risques de contracter une infection opportuniste car ce produit ne s'attaque pas à la production d'anticorps mais à la manière dont les anticorps auto-immuns se fixent sur les récepteurs.

Les craintes principales, c'est une meilleure connaissance des effets secondaires possibles et des interactions avec les autres traitements. Il est aussi noté le coût élevé avec une réticence des médecins à prescrire. Il n'y a pas de remarque particulière sur les PROMs et sur le PUT-RD, qui n'a pas été consulté.

En synthèse, l'association pense que VYVGART offre une nouvelle et différente approche thérapeutique. Elle revient sur un mode d'action qui permet d'avoir une réponse vaccinale de meilleure qualité dans le contexte du Covid et de limiter les infections opportunistes. Voilà pour la première contribution.

S'agissant de la deuxième contribution, je vais passer assez vite sur le fardeau de la maladie également, d'abord parce que cela a été très bien présenté, et aussi parce que nous avons eu cette contribution de l'AFM Téléthon pour un autre produit il y a très peu de temps. Ils insistent sur le caractère très variable de la réponse individuelle des patients. Nous y reviendrons. Ils notent le fait que ce produit doit être mieux défini dans la stratégie thérapeutique.

Ils décrivent la population de malades réfractaires, avec une efficacité thérapeutique limitée. Ils reviennent aussi sur les problèmes de pénurie des immunoglobulines. Ils s'attendent à de moindres effets secondaires. L'administration autorisant la prise à domicile et l'autoadministration est un plus, mais quelques patients peuvent toutefois être rassurés par l'administration du médicament à l'hôpital.

Sur les PROMs, c'est la même remarque que celle qui avait été faite dans la contribution pour un autre produit. Ils citent trois PROMs, le MG-QOL 15, qui est assez pertinent pour la myasthénie, et qui est le plus simple. Ils citent le PROM développé par le laboratoire UCB, qui s'appelle le MG symptom patient-reported outcome, avec 42 items, mais qui requiert d'autres validations que celles déjà effectuées, et le MG-ADL, qui est aussi un PRO même s'il est rempli par le médecin en présence du patient.

Pour eux, le MG-ADL, par rapport au vécu de la maladie, est un outil qui n'envisage pas certains symptômes très handicapants comme le cou, le sphincter. Il n'aborde pas toutes les fonctions ni l'impact de la maladie, notamment sur la famille, la vie sociale, professionnelle. Ils remarquent aussi que les items ne sont pas pondérés.

Ils soulignent que les deux médicaments vus sur la myasthénie réfractaire, à savoir ULTOMIRIS et VYVGART, reposent sur le MG-ADL saisi par le médecin, mais que le dossier VYVGART fait en plus appel à un PRO, le MG-QOL, saisi par le patient mensuellement sur une application ou sur l'ordinateur, et que d'autres produits doivent arriver sur le marché et que d'autres choix de PRO pourront être faits. Ils rapportent aussi que la saisie du MG-QOL dans le cadre du PUT-RD proposé par ARGENX représente une opportunité réelle pour gagner en expérience sur ce recueil.

Ils soulignent pour finir qu'il semblerait cependant peu cohérent que la Haute Autorité de Santé n'ait pas une approche unifiée en termes de demande auprès des différents laboratoires concurrents. Soit le MG-QOL est demandé auprès de tous les laboratoires, ce qui pourrait permettre d'acquérir des données comparatives, soit il n'est demandé à aucun.

Sur le PUT-RD, ils soulignent qu'il y a un besoin important d'un système d'information unique pour enregistrer au mieux l'historique des traitements et de leur résultat, notamment pour mieux les situer dans la stratégie thérapeutique, et que cela permettrait de mieux suivre en vie réelle notamment les évaluations comparatives, et de comprendre les parcours de soins et de vie avec la maladie. Ils incitent donc fortement la Haute Autorité de Santé 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.

Gérard Cochot, Président. - C'est en effet proche de ce qui avait été dit pour ULTOMIRIS. Nous avons une question de Michel Clanet.

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci, Madame Salort-Campana. Vous avez fait une présentation très claire de la myasthénie. Je m'interroge sur la place dans la stratégie de ce médicament, qui incontestablement a une activité un peu différente et donc innovante dans son mécanisme. Finalement, comment le situer par rapport aux anti-CD20, puisque c'est quelque chose qui sera assez proche et dont l'objectif est de diminuer la production d'anticorps ? C'est ma première question.

Deuxièmement, dans l'intensité de l'effet, est-ce que l'utilisation de ce médicament fait chuter les immunoglobulines de façon très importante ? Vous avez parlé des plasmaphérèses en tant que comparateur. Effectivement, on a eu des myasthéniques que l'on a traités avec des plasmaphérèses au long cours. Est-ce que l'on arrive à des chutes d'immunoglobulines importantes, avec les risques que cela peut représenter ?

Je crois qu'il serait important de dire également à la commission de la transparence si les anticorps anti-récepteurs acétylcholine peuvent servir de biomarqueur dans ce type de suivi.

Voilà mes trois questions.

Emmanuelle Salort-Campana.- Je vais essayer de répondre à vos trois questions. J'espère ne pas en oublier.

C'est vrai qu'il y a certains patients sous rituximab qui ont les anticorps anti-récepteurs acétylcholine qui disparaissent. Après, en ce qui concerne l'efgartigimod, en tout cas dans les données qui sont publiées, on voit que le taux d'IgG et d'anticorps est vraiment un marqueur d'efficacité du médicament, ce qui n'est pas forcément le cas pour le rituximab.

Par ailleurs, pour le positionnement par rapport au rituximab, la question qui va se poser est la rémanence de l'effet. Je pense que pour l'instant nous n'avons pas assez de données pour y répondre et ce sont sûrement les résultats de l'essai en ouvert ADAPT-plus qui vont nous donner plus d'éléments. C'est-à-dire que pour le rituximab, il n'y a pas encore de consensus sur le nombre de fois qu'il faut traiter un patient donné. Il y a certains patients à qui on va faire une induction, ensuite un nouveau traitement à 6 mois, et on ne va pas forcément le retraiter après. On peut avoir un effet rémanent.

Qu'est-ce qu'il va en être pour l'efgartigimod ? Pour l'instant nous ne le savons pas. Ce que l'on voit dans l'essai ADAPT, c'est qu'il y a des patients qui ont été répondeurs dès le premier cycle et certains avec une réponse prolongée qui a été au-delà de 12 semaines, et d'autres patients qui ont besoin de cycles répétés, avec une réponse qui reste toujours bonne mais qui ont besoin de traitement d'entretien.

Est-ce que sa place est véritablement la même qu'un traitement de fond pur et dur comme le rituximab, ou plutôt comme un traitement de crise qui est parfois utilisé en entretien comme les plasmaphérèses et les immunoglobulines intraveineuses ?

Ce qui est sûr, c'est que je ne n'en ai pas parlé mais dans notre contexte de pénurie mondiale des immunoglobulines, avoir une nouvelle cartouche à notre arc thérapeutique va être précieux, ne serait-ce que pour ce positionnement-là. Après, pourra-t-on le positionner comme un réel traitement de fond ? Je ne suis pas sûr que nous puissions vraiment répondre à cela pour l'instant.

Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question, Monsieur Clanet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, très bien. Ensuite, concernant les anticorps anti-récepteurs en tant que biomarqueur pour le suivi du traitement ?

Emmanuelle Salort-Campana.- A priori, pour le médicament qui nous concerne, oui, c'est un bon marqueur et c'est ce qui est intéressant par rapport à l'écuzimab pour lequel on n'a pas ce marqueur-là. Par exemple, on ne l'utilise pas pour les immunoglobulines, on ne l'utilise pas pour la plasmaphérèse et on ne l'utilise pas réellement pour le rituximab, pour lequel on va plutôt utiliser l'immunophénotypage pour répondre à l'efficacité. En fait, il n'y a pas un biomarqueur unique. Je ne sais pas si c'était la question.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'était ma question.

Pierre Cochat, Président.- C'est dommage que l'on n'ait pas d'étude comparative.

Emmanuelle Salort-Campana.- Vous voulez dire entre le rituximab et l'efgartigimod ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, parce que la réinjection du rituximab, c'est dans toutes les indications du rituximab. Ce n'est pas spécifique. On a un effet et une pémanence qui est extrêmement variable d'une pathologie à l'autre et d'un individu à l'autre, mais c'est vrai que là il aurait été intéressant d'avoir une comparaison.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste compléter pour donner une petite précision. L'étude est versus placebo, mais les patients recevaient en parallèle des traitements de la myasthénie. Le rituximab n'était pas possible dans ces traitements.

Pierre Cochat, Président.- Oui. En termes de design d'étude pour l'évaluation, c'est un peu dommage. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Justement, c'était ma question. J'imagine qu'il n'aurait pas été éthique de randomiser contre placebo en interdisant tout traitement, vu ce que vous décrivez de l'état de ces malades. Je me demandais si on avait plus d'informations sur les traitements associés dans les deux bras. Qu'avaient-ils, en fait ?

Emmanuelle Salort-Campana.- Dans l'étude ADAPT, qui est l'étude de phase 3, vous avez 85 % des patients qui avaient des traitements autres. Vous allez voir ici les bras, mais ils étaient correctement équilibrés.

De toute façon, en l'état actuel des choses, dans l'ensemble des essais thérapeutiques qui sont proposés dans la myasthénie, vous êtes en add-on et vous êtes avec des patients qui sont sous dose stable d'IMUREL ou de mycophenolate mofetil, etc., avec des critères. Souvent, ce qui change dans les essais thérapeutiques, c'est depuis combien de temps vous avez le droit de ne pas avoir eu d'immunoglobulines ou d'échanges plasmatiques. Pour certains, cela va être 15 jours et pour d'autres 8 semaines. Cela va dépendre, mais en général, les essais thérapeutiques auxquels on peut participer sont en add-on.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ma deuxième question portait sur la progression de 2 points. Là encore, ce n'est pas la même chose de perdre 2 points quand on est en haut de l'échelle et quand on est au milieu. Les groupes étaient-ils équilibrés sur leur valeur initiale de MG-ADL ?

Emmanuelle Salort-Campana.- Oui, ils étaient équilibrés. En termes de maladie rare, et c'était aussi le cas pour l'étude REGAIN, c'était des essais avec de grands nombres de patients,

multicentriques. Ce sont des études qui ont été publiées dans le Lancet Neurology. Disons que c'était quand même des études robustes pour de la maladie rare.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, merci beaucoup, Madame Salort-Campana. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Au revoir.

(Emmanuelle Salort-Campana quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je reste un peu sur ma faim par rapport à l'absence de comparaison avec le rituximab d'une part et éculizumab d'autre part. Je ne sais pas ce que j'en pense, Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui. Maintenant, nous sommes en train de réfléchir à un accès précoce quand il n'y a plus rien, en dernier recours. Cela fait un médicament de plus mais c'est un peu dommage. Nous avons eu les mêmes choses avec les neuromyéélites optiques ou des choses comme cela. Dans toutes ces maladies auto-immunes relativement rares, on essaie d'utiliser les mêmes types de traitements mais sans avoir chaque fois de comparaison les uns avec les autres.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Dans le cadre de l'accès précoce, c'est indiscutable.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un peu dommage.

Pierre Cochat, Président.- Cela n'empêche pas que ce produit a sa place.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il a sa place. Il montre un effet, c'est clair.

Pierre Cochat, Président.- Si vous n'avez pas d'autres questions ou commentaires, je vous propose de le voter dans sa globalité, et si l'accès précoce est refusé, nous reviendrons sur le vote des quatre critères.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Très bien. On vote pour ou contre l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Voilà.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est bien dans la population des malades intolérants ou résistants à tout autre traitement ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, c'est cela.

Pierre Cochat, Président.- Ce sont les patients non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles. C'est donc en dernière ligne.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 13 votants sur ce vote, 12 voix pour et 1 abstention. C'est donc une autorisation d'accès précoce pour ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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