



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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 20 mg/mL (RACH) - ATUp (Efgartigimod alfa) (CT-19973) Examen Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On passe à VYVGART avec le professeur Authier que l'on peut faire rentrer.

(François-Jérôme Authier rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Authier, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le passer en situation de conflit d'intérêts.

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Authier. Désolé pour le petit retard que l'on vous a imposé. On va démarrer l'étude du dossier VYVGART. Il va nous être présenté d'abord par notre chef de projet, ensuite on vous donnera la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité VYVGART, l'efgartigimod alfa sur l'analyse des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de son AMM, à savoir en association aux traitements standards chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

L'efgartigimod alpha est un fragment d'anticorps dirigé contre le récepteur néonataux Fc ou on peut l'appeler FcRn, responsable du recyclage physiologique des immunoglobulines G. Ce médicament fait actuellement l'objet d'un accès précoce depuis le 21 juillet 2022, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, uniquement chez les patients récents, symptomatiques et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles.

Cette demande d'inscription repose principalement sur une étude de phase III, l'étude ADAPT contrôlée par placebo, randomisée en double aveugle chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée traités par VYVGART en association au traitement standard.

Le critère de jugement principal de cette étude était le pourcentage de patients RACH+ ayant une sérologie positive au récepteur l'acétylcholine et répondeurs au score MG-ADL, mais uniquement lors de la première séquence de traitement. Ce score était mesure de l'impact de la myasthénie sur l'activité de la vie au quotidien.

La demande d'inscription repose également sur une étude de phase d'extension qui s'appelle l'étude ADAPT+, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance à long terme, jusqu'à trois ans, chez les patients atteints de myasthénie auto-immune qui étaient inclus dans l'étude ADAPT et ceux de statuts de sérologie positifs au RACH. Les données d'efficacité de cette étude étaient non comparatives et purement exploratoires.

Le laboratoire sollicite un SMR important dans l'indication de l'AMM, et une amélioration du service médical rendu modéré, c'est-à-dire ASMR III en association au traitement standard dans la prise en charge des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Le laboratoire revendique également un ISP. Il n'y a pas eu de contribution d'associations de patients pour ce dossier.

Je laisse maintenant la parole à notre expert, nous le remercions, d'ailleurs, le professeur François Jérôme Authier, qui est neurologue à l'hôpital Henri Mondor et qui va nous présenter les points principaux de son rapport.

M. AUTHIER.- Très brièvement, la myasthénie auto-immune qui est la pathologie ciblée est liée à des anticorps qui vont cibler des composants moléculaires de la membrane musculaire au niveau de la jonction entre le motoneurone et le myocyte, la cellule musculaire.

L'effet, c'est une diminution d'efficacité de la transmission neuromusculaire qui va se manifester par deux symptômes caractéristiques. D'abord, une perte de force, c'est-à-dire le déficit, et une fatigabilité, c'est-à-dire une accentuation du déficit à la répétition des efforts. L'atteinte clinique est typiquement avec des troubles oculomoteurs, ptosis et diplopie, qui sont habituellement les modes d'entrée dans la maladie. La plupart des patients, c'est-à-dire 80 à 90 % des patients vont se généraliser dans un délai de l'ordre de deux à trois ans, avec l'apparition d'une atteinte bulbaire, c'est-à-dire qui touche la parole, la mastication et la déglutition, une atteinte des muscles des membres et une atteinte respiratoire.

C'est là où on parle de myasthénie généralisée. Les éléments de gravité, c'est l'atteinte respiratoire et la déglutition. Puisque la déglutition entraîne des fausses routes qui peuvent être finalement source de pneumopathies. Par exemple, 20 à 30 % des patients présentent des signes de gravité. Cette pathologie a une évolution qui est assez difficile à prévoir, avec notamment des poussées aiguës qui font toute la dangerosité de cette affection. Cela donne soit une exacerbation des symptômes, soit franchement une crise myasthénique, c'est-à-dire sur des patients qui sont stabilisés, qui vont très rapidement développer des troubles très sévères avec notamment une assistance respiratoire et une atteinte bulbaire. Là, le pronostic vital est engagé. Vous voyez que cela concerne environ 20 % des patients, ce qui est tout à fait important.

Il y a une classification qui est très utilisée, c'est celle de l'American Foundation for Myasthenia Gravis la MGFA. On voit qu'il y a la stratification, je ne vais pas rentrer dans le détail, vous l'avez certainement eu dans les documents. Mais schématiquement, la myasthénie généralisée, c'est les cadres deux, trois, quatre, le cinq étant le patient qui nécessite une intubation, c'est-à-dire en réanimation, c'est à stade ultime. Il y a une stratification de la sévérité du déficit.

Les stratégies thérapeutiques qu'on a sont de deux ordres. À la fois ce sont

- les anticholinestérasiques qui sont des médicaments qui vont diminuer la dégradation de l'acétylcholine, donc augmenter sa persistance dans la synapse,
- et les traitements immunomodulateurs pour prendre un terme assez large. Là, on va distinguer l'immunothérapie au long cours.

En première ligne, on met des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs qui sont dans ce cas, l'azathioprine ou le mycophenolate mofetyl. Ils peuvent être soit utilisés séparément, soit en combinaison, et le plus souvent, on combine les deux. Les corticoïdes ont l'avantage de la rapidité d'action et les immunosuppresseurs non stéroïdiens ont l'avantage de pouvoir être utilisés sans trop d'effets secondaires sur de plus longues périodes.

Quand les patients échappent à ce traitement, je vous mets les recommandations du PNDS de 2015, on arrive à un traitement de seconde ligne : rituximab, cyclosporine, tacrolimus, éventuellement, cyclophosphamides. Également, on trouve une utilisation chronique possible des IgV ou des échanges plasmatiques qui ne sont pas théoriquement utilisés pour traiter au long cours ces patients, mais en pratique, c'est ce qui peut s'observer.

Ceux qui n'étaient pas inclus dans le PNDS, ce sont les anti-c5 puisqu'ils sont arrivés sur le marché après. L'éculizumab ou le ravulizumab qui ont une indication et une AMM dans la myasthénie généralisée, anti-RACH+, réfractaire au traitement. Puis on a les IgIV, les échanges plasmatiques dans les phases d'aggravation qui sont le traitement des poussées.

Sur l'existence des comparateurs cliniquement pertinents, il n'y a un point sur lequel je ne serai pas tout à fait d'accord avec l'analyse du dossier. C'est-à-dire pour moi, les comparateurs, c'est soit les anti-c5 qui ont une AMM, soit le rituximab, qui est une immunothérapie de deuxième ligne qui s'avère très efficace. Évidemment, il n'y a pas d'AMM pour le rituximab et les données dans la littérature sont essentiellement des données rétrospectives. Il n'y a pas eu d'études d'essai contrôlés en prospectif, évaluant le rituximab dans la myasthénie. Mais l'expérience montre que c'est tout de même assez utilisé, même, voire très utilisé dans les centres.

Le dossier VYVGART dit les médicaments dans le tableau ci-dessus, qui sont tous les médicaments qui sont listés et utilisés. Ce n'est pas exactement les comparateurs pertinents, si on regarde les données des études ADAPT.

La couverture du besoin médical. C'est vrai que le besoin médical est partiellement couvert. C'est typiquement des patients avec une myasthénie généralisée, des anti-RACH, des récepteurs à l'acétylcholine. Cela fait à peu près les trois quarts des patients qui ne sont pas contrôlés malgré l'immunothérapie de première ligne, c'est-à-dire corticoïdes et immunosuppresseurs. On peut même dire que dans ces patients, il y en a 10 à 20 % qui ne répondent pas du tout aux traitements actuels, qui sont les patients dits réfractaires. C'est une situation qui est effectivement problématique.

Ce sont les patients avec qui on utilise des traitements hors AMM, comme le rituximab qui est tout de même le plus utilisé dans ce cadre.

La représentativité de la population étudiée est bonne. On peut nuancer deux ou trois petites choses. Les patients de plus de 65 ans, c'est 15 % de la cohorte, ce qui n'est pas mal, mais c'est vrai que typiquement, les patients âgés sont des patients où on peut avoir beaucoup de difficultés thérapeutiques. C'est vrai que c'est une des populations dans lesquelles on a le plus besoin d'avoir de nouveaux traitements. Ils ont exclu les patients qui avaient un cancer ou une maladie auto-immune autre, ce qui certes était assez logique dans la construction de l'étude. Je pense que je n'aurais pas fait différemment, mais c'est vrai que les cancers, notamment les

thymomes malins, c'est un cas de figure qu'on rencontre, notamment chez les patients âgés, mais pas que, et qui posent des problèmes thérapeutiques spécifiques, là encore. Globalement, bonne représentativité de la population étudiée.

Le choix du comparateur, c'est le placebo, donc par définition, c'est un bon comparateur, si on veut voir l'efficacité en soi du médicament dans la configuration choisie, c'est-à-dire l'immunothérapie de première ligne avec les patients insuffisamment contrôlés. Mais je note que les autres comparateurs possibles, c'était le rituximab et l'anti-c5, et c'est vrai que pour moi, cela manque un peu comme données d'efficacité pour ce médicament.

Les pertinences cliniques des critères de jugement. Pour le critère de jugement principal, c'est le pourcentage de patients qui répondent en étant mesurés sur le score MG-ADL. C'est un critère qui est pertinent. C'est une échelle très simple qui est reproductible. On pourra faire un petit commentaire après dessus. Les critères secondaires, je les ai listés globalement, ils sont pertinents. Ce sont des évaluations de la réponse clinique avec soit l'échelle MG-ADL, soit l'échelle QMG, qui est une mesure de la force musculaire par le médecin. Ce sont des échelles à la fois classiques et assez reproductibles.

Je vous ai mis l'échelle MG-ADL qui évalue des différents items qui peuvent être différentes fonctions qui peuvent être affectées par la maladie. Par exemple, l'élocution peut être normale, on peut avoir des troubles de l'articulation intermittents ou constants, et des discours difficiles à comprendre. Vous voyez qu'il y a tout de même une relative subjectivité dans l'évaluation de cette échelle. C'est souvent le cas dans ce type d'échelles d'évaluation, mais qui va peut-être se retrouver à un moment donné. Quand on regarde la quantité d'effets observés, dans l'étude ADAPT il y a une différence significative entre le VYVGART, l'efgartigimod et le placebo. Ce n'est pas douteux mais je trouve intéressant de voir qu'on a 30 % d'amélioration, puisque c'est le pourcentage de patients répondeurs avec le placebo.

Alors que quand on prend les critères secondaires, le critère 1 qui était sur l'échelle de quantification de la force, la différence est beaucoup plus importante entre l'efgartigimod et le placebo.

Les deux autres critères montrent des résultats en faveur de l'efgartigimod. Le quatrième n'était pas significatif, et comme c'est hiérarchisé, il n'y a pas eu d'analyse des autres. En termes de tolérance, il y a une augmentation du nombre d'infections chez les patients traités par VYVGART par rapport au placebo. Il n'y avait pas d'effets indésirables graves. C'était des choses qui ont été gérées. C'est ce qu'on peut effectivement attendre d'un médicament qui est tout de même immunosuppresseur ou immuno-modulateur.

Il y avait un élément que je n'avais effectivement pas inclus dedans, c'était sur les dernières données sur l'évaluation à 18 mois de l'étude ADAPT+ qui était observationnelle. On voit que l'effet du VYVGART se maintient au fil du temps, ce qui est un élément tout de même assez intéressant pour ce médicament.

L'impact sur la morbi-mortalité : il y a indiscutablement un effet positif sur la morbidité. Sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge, l'effet thérapeutique doit diminuer le recours au système de soins. Si l'on améliore la prise en charge de patients, c'est le cas, c'est intéressant. Par contre, c'est tout de même une administration parentérale

et un traitement administré selon l'état clinique pour les réadministrations. Du coup, c'est tout de même un recours au système de soins. Là, il y a un point, par exemple, si on compare au rituximab qui est un traitement tous les six mois, c'est certain qu'on n'a pas tout à fait le même impact.

L'impact sur la qualité de vie : les échelles de qualité de vie montrent qu'il y a une amélioration. C'est donc intéressant.

Pour moi, c'est une immunothérapie au long cours de seconde ligne, c'est-à-dire qui intervient chez des patients exactement ce qu'ils ont ciblé d'ailleurs, c'est l'étude ADAPT des patients qui reçoivent un traitement en immunothérapie de première ligne, et qui sont insuffisamment contrôlés.

La population cible, ce sont les myasthénies généralisées avec anti-RACH, non japonais, puisque j'ai vu que les Japonais ne répondaient pas au traitement. C'est un point qui serait certainement intéressant au plan académique à comprendre. Pourquoi y a-t-il des non-répondeurs ? Ils sont non contrôlés par l'immunothérapie de première ligne selon le PNDS, et en association avec ce traitement. La définition du traitement standard me paraît une ambiguïté. Là, je crois qu'il faut être précisé ce point.

Sur les recommandations que je ferai, il y en a une qui ne concerne pas le laboratoire, mais qui est l'actualisation du PNDS, c'est la mise en place d'un registre national de la myasthénie auto-immune. Un point qui serait vraiment très utile, c'est la comparaison avec les anti-c5 et le rituximab, peut-être plus le rituximab qui est vraiment très utilisé chez les patients en échappement thérapeutique.

Les populations ciblées : on a parlé des populations avec cancer ou maladies auto-immunes. Il y a aussi les femmes enceintes, c'est quelque chose qui peut se trouver. Je pense qu'il n'y aura jamais d'étude dessus. Il y a des questions sur les vaccins aussi qui étaient restés en suspens.

Voilà le résumé des données de mon rapport.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président. - Merci pour votre rapport. C'est très clair, vous avez tout dit. La première question que nous allons vous poser, c'est l'indication dans laquelle on nous demande le remboursement, c'est l'AMM, c'est-à-dire en association au traitement standard. Il y a deux sujets : le premier, c'est comment on définit le traitement standard. Deuxièmement, il me semble qu'il faut rajouter tout de même chez les patients adultes qui restent symptomatiques, pas chez les patients qui sont parfaitement équilibrés. Cela sera ma première question.

Ma deuxième question, il est clair que c'est un traitement qui nécessite d'être renouvelé à des rythmes variables. Comme je crois, cela reste le cas dans la myasthénie, pensez-vous que c'est uniquement la clinique qui va guider les diverses interventions thérapeutiques ? Ou des biomarqueurs peuvent-ils être actuellement utilisés ? En particulier, le taux de récepteurs d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine est-il pertinent dans ce contexte ou pas ?

M. AUTHIER.- Pour la question des biomarqueurs, actuellement, c'est uniquement la clinique ou l'évaluation des complications de la maladie de type assurance respiratoire qui guide la conduite thérapeutique. C'est-à-dire que le taux de récepteurs à l'acétylcholine, je pense, n'est pas un marqueur suffisamment fiable. On le voit diminuer avec des immunothérapies, quand on met du rituximab, les anticorps diminuent, voire disparaissent. Pour ce médicament en particulier, compte tenu de ce mode d'action, je ne sais pas s'il y aura un effet. C'est-à-dire que cela mériterait d'être évalué, mais cela peut être intéressant. A mon avis, c'est la clinique qui va effectivement conditionner l'administration du médicament.

C'est pour cela que je disais que le recours au système de soins reste tout de même un élément important, c'est-à-dire que cela restera l'évaluation par le médecin pour le neurologue qui suit le patient, pour dire si on refait un cycle thérapeutique.

Sur l'indication, sur la question du traitement standard, c'est un vrai casse-tête. Enfin, pour moi, ce n'est pas un casse-tête. C'est-à-dire que le traitement standard, c'est **anticholinestérasiques** de première intention. Si le patient ne répond pas ou échappe aux **anticholinestérasiques** ou insuffisamment contrôlés, on met une immunothérapie de première ligne, c'est-à-dire corticothérapie et/ou immunosuppresseurs non stéroïdiens, mais en général, c'est et immunosuppresseurs stéroïdiens directement quand les patients ont des formes généralisées qu'on sent un peu évolutives, pour avoir la rapidité d'effet des corticoïdes et l'immunosuppression induite par soit l'IMUREL soit le CELLCEPT. Ce sont ces médicaments qu'on utilise.

C'est vrai que cela pose un problème parce que les immunosuppresseurs n'ont pas du tout d'AMM dans la myasthénie. C'est un élément sur lequel on joue un peu. C'est-à-dire qu'on peut dire qu'à partir d'un moment où un médicament a une AMM, on pourrait le prioriser par rapport à des médicaments qui n'ont pas d'AMM, dans un choix médical. C'est pour cela que l'actualisation du PNDS est vraiment importante. C'est-à-dire qu'il y a un consensus d'experts nationaux qui disent : on va réévaluer la stratégie de traitement de la myasthénie au regard des nouveaux médicaments sur le marché et voilà ce qu'il faut faire. Je pense que c'est important.

Mais pour moi, les études qui ont été faites, cela prouve l'efficacité du VYVGART chez des patients qui sont déjà sous corticoïdes et immunosuppresseurs et qui sont insuffisamment contrôlés. Je crois que cela doit rester l'indication actuelle, à mon avis.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.

M. COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Merci pour votre exposé. J'avais un peu les mêmes questions que Michel Clanet, à savoir qu'il faut bien que l'on précise que cela doit être en seconde ligne quand ils sont mal contrôlés par les traitements de première intention, c'est-à-dire corticoïdes, plus azathioprine ou MMF.

J'avais d'autres choses à vous demander, en particulier, a-t-on une idée du taux d'IgG après ce traitement, taux d'IgG et taux d'albumine ?

M. AUTHIER.- Je vous avoue que c'est peut-être inclus dans des éléments du dossier, je ne les ai pas, je ne les connais pas. Je n'ai pas retrouvé cela exactement. Oui, c'est quelque chose de certainement intéressant. Je n'ai pas non plus vu, mais je n'ai peut-être pas regardé assez attentivement le dossier, les éléments. S'il y avait par exemple, un type d'immunoglobine... Vous savez, on peut suivre, par exemple les immunoglobines anti-EBV ou CMV chez des patients qui sont déjà immunisés, cela peut permettre de voir s'il y a une diminution de certaines immunoglobulines comme cela. Ce sont des marqueurs. Très honnêtement, je n'ai pas trouvé cette information dans le dossier, mais sous réserve.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Il y a une augmentation de l'incidence des infections, on peut imaginer que c'est en rapport des IgG, et sur le long terme, quelles seraient les conséquences. On sait en particulier avec le rituximab, qu'il peut y avoir des hypogammaglobulinémies prolongées. Cela aurait-il la même conséquence avec ce type de traitement ou pas ?

M. AUTHIER.- Je ne suis pas en mesure de vous répondre. C'est une information que je crois, on n'a pas actuellement. Je ne l'ai pas, en tout cas. C'est certainement un point important. Maintenant, cela ne me paraît pas être plus important avec ce médicament qu'avec d'autres traitements qu'on utilise dans la myasthénie. C'est-à-dire qu'on a tout de même des médicaments. À partir du moment où le patient rentre dans l'immunothérapie au long cours, il va recevoir tout de même des immunosuppresseurs qui posent tous des problèmes de traitement au long cours. Le rituximab, c'est sûr que c'est très efficace chez des patients, notamment réfractaires. On a tous des belles réussites thérapeutiques, mais cela pose le problème du traitement au long cours de la même façon.

M. NIAUDET, membre de la CT.- La dernière question, c'est : a-t-on une idée de la durée d'action de ces injections ? Au bout de combien de temps faut-il réinjecter ? Et d'autre part, les risques d'associer ce médicament avec la poursuite de la corticothérapie et de l'azathioprine par exemple inaudible 1.58.25 suppression relativement importante. Je ne sais pas si l'on a beaucoup de pathologies où l'on associe rituximab, azathioprine et les corticoïdes.

M. AUTHIER.- Oui, vous avez raison. En général, ce qu'on essaye de faire, quand on met une bithérapie corticoïde et immunosuppresseur, c'est à un moment d'arrêter les corticoïdes. C'est-à-dire que quand on a un an de bithérapie, en général, on essaye d'avoir un immunosuppresseur en monothérapie, ce qui n'est pas toujours possible, mais c'est ce vers quoi on tend. Oui, ce sont des immunosuppressions qui sont importantes.

Ce que j'avais noté sur les derniers éléments qui étaient ceux de l'étude ADAPT+, il y avait un maintien de l'efficacité du traitement sur le long cours. En général, on a une efficacité qui s'estompe après six ou sept semaines. On est sur un médicament qui est une administration, toutes les six semaines, deux mois, ce qui est acceptable en termes de cycle thérapeutique pour des patients qui sont habitués à voir par exemple des immunoglobulines intraveineuses, ou des échanges. C'est un peu plus d'administration ou de recours aux soins pour du rituximab, c'est vrai, mais cela ne me paraît pas très problématique.

Le problème de l'immunosuppression au long cours, elle sera évaluée, c'est clair.

M. COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet. Question rapide, réponse rapide si possible.

M. BONNET, membre de la CT.- Juste pour prolonger, parce que la question a été partiellement répondue. Le rituximab que vous utilisez, même s'il n'a pas l'AMM aujourd'hui, finalement, quel est le taux de répondeurs ? Y a-t-il des patients qui sont résistants ? Ou y a-t-il des résistances qui s'établissent au fil du temps ?

M. AUTHIER.- C'est un peu difficile à dire. On n'a pas fait cette évaluation réellement. Je vais vous faire une réponse un peu ambiguë, la plupart des patients répondent. C'est tout de même un des médicaments qui, comme cela, me paraît efficace. On n'a pas fait cette évaluation, c'est un problème. Il y a quelques études rétrospectives internationales qui montrent des effets comme cela, où la majorité des patients répondent bien.

M. BONNET, membre de la CT.- Pour aller plus loin, en l'absence de comparaison entre les inaudible 2.01.33, comment ferez-vous votre choix ?

M. AUTHIER.- Je pense, sincèrement, que je commencerai par le rituximab, qui a l'avantage d'avoir un moindre recours au système d'hospitalisation, d'hôpital de jour, etc. Le laboratoire envisage de développer une forme sous-cutanée qui sera peut-être effectivement plus adaptée.

M. COCHAT, Président.- Merci. Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était plutôt des éléments de complément. Concernant les IgG, je suis en train de regarder dans le CSR, cela faisait partie des éléments de pharmacocinétique. Effectivement, il y a eu des diminutions. D'ailleurs, ils disent que les événements indésirables d'infections sont liés à cette diminution. La seule information que j'ai trouvée pour l'instant, c'est que dans les conclusions pharmacocinétiques, c'est qu'à chaque dose, il y a eu des diminutions d'IgG avec un maximum de 70 % en moyenne de son pourcentage au jour 29.

Peut-être que dans des tables supplémentaires, on pourrait avoir plus d'informations, mais l'information à retenir, c'est inhérent aux mécanismes d'action. On joue là-dessus, sur le recyclage et sur la dégradation des IgG, donc c'est évident qu'il y a une diminution,

M. LENGLINE, Vice-Président.- Mais cela a été bien étudié. Il y a les courbes avec tous les changements de dosage. On voit vraiment que ça plonge jusqu'à semaine 4 autour de moins 60 %, 70 %. C'est assez bien décrit dans le CSR de l'étude ADAPT. C'est le mécanisme d'action du médicament. C'est tout de même assez logique.

Après, on peut se demander aussi si cela n'a pas une action sur éventuellement les anticorps à visée thérapeutique qui auraient été administrés concomitamment, comme les IgIV qui peuvent être donnés en cas de crise ou le rituximab et l'eculizumab qui sont aussi des IgG dont la pharmacocinétique peut être probablement modifiée par ce traitement. Évidemment on n'a pas de données là-dessus.

M. AUTHIER.- Absolument.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'avais pas fini, je réponds à la deuxième question sur l'estimation de la durée d'efficacité. Ce sont vraiment des analyses exploratoires non comparatives. Ils avaient *poolé* les deux bras. Effectivement, on voit une diminution du score

MG-ADL, une amélioration de la qualité de vie sur ce score à chaque injection, puis une reprise progressive du score de handicap, et sur plusieurs cycles.

M. AUTHIER.- Avec l'élément intéressant qu'il ne semble pas d'épuisement d'effets

Un chef de projet pour la HAS.- Au recul qu'on a.

M. AUTHIER.- Avec le recul que l'on a, bien sûr.

M. COCHAT, Président.- J'avais une petite question pour terminer. Le problème des non-répondeurs, comme vous l'avez dit, est important, et en lien avec le registre que vous suggérez et qui me paraît pertinent, que verriez-vous comme paramètre à inclure dans le registre pour essayer d'estimer ou d'anticiper cette non-réponse au traitement ? Y a-t-il des listes, en gros ?

M. AUTHIER.- Pour anticiper la non-réponse au traitement, il y a s'il y a des listes. Les patients qui ont des thymomes malins, par exemple, sont des patients dont on sait qu'ils sont souvent plus difficiles à contrôler, mais cela fait partie des éléments, je pense qu'il serait vraiment important d'avoir, c'est-à-dire sur les facteurs prédictifs, les facteurs d'âge, les traitements qu'ont reçus les patients, tous ces éléments de suivi. C'est ce qu'il faudra voir dans un registre.

M. COCHAT, Président.- Et tout bêtement le titre des anticorps ?

M. AUTHIER.- Oui, le titre des anticorps bien sûr.

M. COCHAT, Président.- Mais cela a une valeur prédictive actuellement, ou pas ?

M. AUTHIER.- Ce n'est pas considéré comme une valeur prédictive, c'est plutôt considéré comme un élément d'activité de la maladie. C'est-à-dire que quand on voit les taux augmenter, c'est sûr que c'est... En général on ne les redose pas. On les dose vraiment au moment du diagnostic, et on ne les redose pas. Cela ne semble pas être suffisamment fiable pour pouvoir guider l'action thérapeutique. Mais c'est basé sur des données un peu anciennes qu'il faudrait peut-être revoir à la lumière des traitements qui arrivent, des nouveaux traitements, c'est sûr.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien, merci beaucoup pour votre présentation, pour vos réponses à nos questions.

(François-Jérôme Authier quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Vous avez des questions ou des commentaires ?

M. CLANET, Vice-Président.- Il a été très clair. Il faut le limiter dans le périmètre. La grande difficulté, à mon avis, c'est effectivement de le situer. Par rapport aux nouveaux médicaments, je pense qu'on peut considérer qu'ils se sont développés à peu près dans la même période. Par contre, par rapport au rituximab, c'est un sujet. C'est un sujet que l'on a chaque fois dans les maladies auto-immunes, comme cela. Il est du même niveau. Il ne s'est pas comparé avec. Le rituximab n'a pas d'AMM dans cette indication. On est chaque fois dans ce même sujet.

M. COCHAT, Président.- On est coincé. Étienne, tu voulais commenter ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'était juste pour commenter sur l'hétérogénéité de la réponse. La cible, le récepteur néonatal au fragment FC, on sait qu'il y a pas mal de polymorphismes génétiques. Il y a possiblement des études à faire sur l'efficacité du traitement selon les différents polymorphismes. Cela avait déjà pas mal été étudié, notamment pour expliquer les différences de pharmacocinétiques des anticorps thérapeutiques.

M. COCHAT, Président.- C'est pour cela que j'ai posé la question. C'est de savoir ce qu'il faut mettre dans ce registre ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Cela veut dire qu'il faut faire des études génétiques.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais cela vaut peut-être la peine dans ce cadre. C'est une piste, cela peut être intéressant.

M. CLANET, Vice-Président.- Il a insisté à plusieurs reprises sur la révision du PNDS, mais je ne sais pas de qui cela part. Cela part-il de chez nous, de la HAS ? Parce que ça part de chez eux, en général.

M. COCHAT, Président.- Cela part de chez eux, de la société savante. La HAS a défini le profil, la trame des PNDS, mais n'initie pas le PNDS.

M. CLANET, Vice-Président.- Cela devrait partir de la filière maladie neuromusculaire FILNEMUS.

M. COCHAT, Président.- Oui. Je propose que l'on vote. Il n'y avait pas de demande d'ISP. On vote pour le droit commun SMR, ASMR. Le nouveau proposait un SMR important et une ASMR IV dans la strat.

M. CLANET, Vice-Président.- Dans le périmètre que nous avons limité, donc il faut faire probablement un miroir.

Un chef de projet pour la HAS.- Concernant le périmètre, on ferait après un traitement standard, je suppose que non, vu qu'il a dit que le traitement standard, c'était à partir des anticholinestérases. Peut-être qu'on peut mettre après les immunosuppresseurs de première ligne.

M. CLANET, Vice-Président.- Absolument d'accord.

M. COCHAT, Président.- Absolument, c'est ce qu'il a dit. Donc « après les immunosuppresseurs de première ligne et chez les patients qui restent symptomatiques ».

Un chef de projet pour la HAS.- « et restant symptomatiques », ou il a dit « incontrôlés » comme vous voulez.

M. COCHAT, Président.- Je laisserais « symptomatiques ». Cela veut dire quoi « insuffisamment contrôlés » ? Cela veut dire qu'ils restent symptomatiques. Je ne sais pas si cela apporte quelque chose de plus. Michel, qu'en penses-tu ?

M. CLANET, Vice-Président.- Je trouve que c'est bien « restant symptomatiques ».

Un chef de projet pour la HAS.- Par contre, il y a une demande d'ISP, sur ce dossier.

M. COCHAT, Président.- Excuse-moi, j'ai dit non, mais je croyais qu'il n'y en avait pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Si, c'est une revendication.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Qu'est-ce que le traitement standard ? Comment on définit le traitement standard ?

M. CLANET, Vice-Président.- Justement, c'est ce que je lui ai fait dire tout à l'heure. Pour lui, le traitement standard, c'est d'abord le traitement par les anticholinestérasiques. C'est un traitement symptomatique, ce n'est pas un traitement étiologique. Ensuite les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs de première ligne. C'est le traitement standard, et c'est après cette ligne qu'on utilise le rituximab ou les autres médicaments.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, Michel, mais dans la façon dont c'est marqué ici, là, ce n'est pas très clair. C'est « en association ». Cela va être donné en association aux traitements immunosuppresseurs.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Et là, tel que c'est rédigé, cela ne ressort pas clairement.

Un intervenant.- Enlevez-le « après ».

M. COCHAT, Président.- Non, parce que c'est « après et avec », c'est les deux en même temps.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est indiqué « en association au traitement standard incluant immunosuppresseurs de première ligne, chez des patients qui restent symptomatiques ».

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est ça.

Un chef de projet pour la HAS.- le « après » peut être bordé par le « restant symptomatiques », peut-être.

M. COCHAT, Président.- Dans la mesure où on met « en association », c'est peut-être « en adjonction ».

Un chef de projet pour la HAS.- La traduction de « *adone* » est parfois difficile en français. Il y a « association » et « en plus de ».

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord. C'est pour cela que « adjonction », c'est plus proche à mon avis.

Un chef de projet pour la HAS.- Ajoute-t-on les anticholinestérasiques ? Parce qu'il avait dit qu'il y avait les anticholinestérasiques en plus des immunosuppresseurs.

M. COCHAT, Président.- Oui, au début ils sont toujours sous anticholinestérasiques.

Un chef de projet pour la HAS.- Systématiquement, oui.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est un traitement symptomatique qui y est toujours.

Un chef de projet pour la HAS.- OK.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Quand on dit une ASMR dans la stratégie thérapeutique, la stratégie inclut rituximab ?

M. CLANET, Vice-Président.- Si on met rituximab, c'est une V.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Peut-on mettre un produit qui n'a pas l'AMM ?

M. CLANET, Vice-Président.- On peut mettre IV hors rituximab.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais ni l'azathioprine ni le MMF n'ont l'AMM dans cette indication.

M. CLANET, Vice-Président.- Mais ce que l'on peut mettre, c'est une IV hors rituximab.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. C'est ce qu'il va de mieux.

M. CLANET, Vice-Président.- On en a un autre que l'on a vu qui a l'AMM hors rituximab et anti-c5.

M. COCHAT, Président.- C'était ULTOMIRIS.

M. CLANET, Vice-Président.- On a donné un accès précoce à ULTOMIRIS.

M. COCHAT, Président.- Oui.

M. CLANET, Vice-Président.- Donc c'est hors rituximab et ULTOMIRIS.

M. COCHAT, Président.- Sur cette base, on peut démarrer.

M. CLANET, Vice-Président.- Sur l'ISP, il n'y a pas de raison particulière.

M. COCHAT, Président.- Non, j'étais en train de regarder. Prévalence faible.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a des injections, c'est une maladie plutôt rare.

M. CLANET, Vice-Président.- Il y a des injections, un recours aux soins qui est plus important.

M. COCHAT, Président.- Non, cela ne rentre pas dans les critères.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Pas d'effet démontré sur la morbi-mortalité.

M. COCHAT, Président.- La morbidité, si, il l'a dit, mais c'est « et amélioration importante dans le parcours de santé ou de soins ».

M. DAUBERT, membre de la CT.- Cela n'a pas été démontré, c'est-à-dire pas de critères secondaires sur la morbi-mortalité.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est vrai. On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 0

Pas d'ISP : 19

Abstention : 3

SMR important : 19

Abstention : 3

ASMR IV : 18

ASMR V : 1

Abstention : 3

Miroir : 19

Abstention : 3

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 19 voix contre l'ISP, c'est un SMR important à 19 voix, c'est un ASMR de niveau IV à 18 voix. Pour le vote en miroir, c'est insuffisant à 19 voix.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, j'ai une question pour la définition de l'indication de la restriction pour Michel. Tel que c'est libellé, doit-on l'utiliser systématiquement en association aux immunosuppresseurs de première ligne ou seulement chez des patients qui ne sont pas contrôlés par les immunosuppresseurs ?

M. COCHAT, Président.- Qui sont symptomatiques sous immunosuppresseurs.

Un chef de projet pour la HAS.- Il ne faut pas le préciser ? Parce que cela donne l'impression qu'il faut l'utiliser systématiquement en association.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est chez les patients qui restent symptomatiques, tel que l'a écrit le chef de projet « restant symptomatiques ».

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord.

M. COCHAT, Président.- Il l'a bien précisé, aussi, Michel lui avait posé la question de biomarqueurs éventuels et tout, mais l'expert a bien redit que c'était uniquement la clinique qui intervenait. OK. Très bien. On peut l'adopter sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- La semaine prochaine plutôt.

M. COCHAT, Président.- OK, ça marche.