



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} février 2023

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. Examen – Extension d’indication : ULTOMIRIS ATUp (Myasthénie Acquise Généralisée (MAG)) (ravulizumab) (CT-20061) ALEXION PHARMA FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ULTOMIRIS. On fait rentrer Monsieur Authier.

M^{me} LUZIO.- Il n’a pas été identifié de moyens susceptibles de placer Monsieur Authier en situation de conflit d’intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Authier. Merci de nous rejoindre. Nous allons évaluer ULTOMIRIS qui va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole. On a deux contributions d’associations : AFM Téléthon et l’Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner l’extension d’indication des spécialités ULTOMIRIS à la base de ravulizumab en solution à diluer pour perfusion. Il s’agit d’une demande d’inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l’extension d’indication suivante : ULTOMIRIS est indiquée en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l’acétylcholine. La spécialité a obtenu cette extension d’AMM par procédure centralisée le 21 septembre. À noter que cette spécialité dispose également d’un accès précoce pour lequel vous avez rendu un avis favorable 19 mai, mais dans un périmètre plus restreint puisqu’il concernait uniquement les patients symptomatiques atteints de myasthénie réfractaire définie par les patients étant en échec, intolérant ou inéligible aux traitements actuellement disponibles.

Dans le cadre de cette extension d’indication, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, un intérêt de santé publique et ils souhaitent que ULTOMIRIS soit positionné dans une place chez les patients restant symptomatiques malgré la mise en place d’un traitement immunomodulateur de première ligne. Dans ce contexte, je vais vous rappeler très brièvement la stratégie thérapeutique puisqu’elle sera abordée par notre expert. "

Je vais m’intéresser aux médicaments :

- En première intention, on va prescrire le traitement symptomatique par inhibiteur de la cholinestérase.
- En deuxième intention :
 - des traitements immunomodulateurs de première ligne : les spécialités disposant d’une AMM, les corticoïdes ;
 - deux autres spécialités n’ont pas d’AMM dans l’indication de myasthénie : azathioprine + /- mycophénolate mofétil.
- En cas d’échec de ces traitements, on propose un traitement immunomodulateur de fond de deuxième ligne avec uniquement une spécialité qui a une AMM, le VYVGART (efgartigimod alfa) que vous avez examinée très récemment puisque vous avez vu son inscription en droit

commun le 14 décembre. Vous avez restreint son positionnement en tant que traitement en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne chez les patients présentant les anticorps anti-récepteurs acétylcholines et restant symptomatiques.

- Des options thérapeutiques hors AMM : rituximab, ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide.
- À noter qu'une dernière spécialité dispose d'une AMM, le SOLIRIS, un autre anticorps anti-C5, eculizumab, mais il a une AMM restreinte à la myasthénie réfractaire et n'a pas de remboursement dans cette indication-là.

Pour l'extension d'indication d'ULTOMIRIS, vous disposez des données d'une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité du ravulizumab versus placebo chez des patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée naïfs d'inhibiteurs du complément. Au total, il y avait 175 patients randomisés pour un ratio 1 :1. Parmi les critères d'inclusion, les patients sous immunosuppresseurs à l'inclusion pouvaient être inclus dans l'étude à condition d'avoir été précédemment traités à doses stables selon des périodes préspécifiées au protocole et de maintenir ces traitements à doses stables tout au long de l'étude. Dans ce contexte, la moitié des patients avaient reçu l'association de deux immunosuppresseurs antérieurs et l'ont prolongé tout au long de l'étude.

Concernant les résultats, la supériorité du ravulizumab a été démontrée versus placebo sur le critère de jugement principal. Il s'agissait de la variation des moyennes des moindres carrés du score MG-ADL total entre l'inclusion et à 26 semaines dans la population FAS. Le score MG-ADL est un score qui mesure les symptômes de la myasthénie et leur impact fonctionnel coté de 0 à 24. On avait une différence de - 1,6 point entre les deux groupes.

Une supériorité a également été démontrée sur les deux premiers critères de jugement secondaire hiérarchisé, la variation d'un score des symptômes de la myasthénie, le score QMG total à 26 semaines, avec une différence de - 2 points entre les deux bras et le pourcentage de répondeurs cliniques sur ce même score QMG total à 26 semaines avec une différence de 30 % versus 11 %.

En revanche, il n'y a pas eu de différence significative observée sur le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, la variation de l'échelle de qualité de vie MG-QOL15r à 26 semaines. Par conséquent, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance était globalement similaire à celui que l'on connaît déjà pour le ravulizumab puisqu'il est déjà disponible dans deux autres indications. Les principaux événements indésirables sont des diarrhées, des infections des voies respiratoires supérieures, des rhinopharyngites et des céphalées principalement.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Authier comme expert externe. Il y a également deux contributions : l'association AFM Téléthon et l'association AMIS. Je laisse la parole au Professeur Authier.

M. le P^r AUTHIER.- Oui, merci beaucoup. La myasthénie est une maladie auto-immune avec des anticorps dirigés contre les molécules responsables de la transmission entre le motoneurone et la cellule musculaire squelettique dans la transmission de l'influx nerveux et de la contraction musculaire.

Ce sont principalement des anticorps anti-récepteurs d'acétylcholine chez 75 % des patients, les anti-MuSK, les anti-LRP4 et il y en a probablement d'autres aussi. J'attire votre attention sur le fait que les anti-MuSK qui représentent 5 à 8 % des patients, sont des IgG4, donc n'activent pas la voie du complément, donc ne sont pas éligibles aux inhibiteurs du C5.

On a une diminution d'efficacité de la transmission neuromusculaire qui se traduit par un déficit avec le phénomène de fatigabilité à l'effort qui est très caractéristique de la ravulizumab et qui est l'un des problèmes que rencontrent les patients. L'atteinte clinique peut être limitée à des troubles oculomoteur, notamment au début : ptosis ou diplopie. Dans le cadre de la myasthénie généralisée, soit la majorité des patients, il y a une atteinte bulbaire qui se traduit par un trouble de la parole, de la mastication et de la déglutition, un déficit des muscles des membres et une atteinte respiratoire qui est un élément de gravité. Troubles et respiratoires et de déglutition chez 20 à 30 % des patients. Cela met en jeu le pronostic vital, c'est un point important. Les poussées aiguës qui peuvent survenir sont des exacerbations ou des crises myasthéniques, 20 % des patients en présentent. Dans les crises myasthéniques, on a une insuffisance respiratoire et une atteinte bulbaire. Le pronostic vital est engagé.

La myasthénie auto-immune, on fait une classification selon la classification MGFA, la Fondation américaine pour la myasthénie. La cible de l'ULTOMIRIS, ce sont les stades 2-3-4, la myasthénie généralisée qui n'est pas en réanimation et non intubée :

- La stratégie pharmacologique était bien calée sur le PNDS sachant que le PNDS a été publié en 2015 et n'incluait pas les traitements modernes, notamment les anti-C5 et l'efgartigimod :
- Les anticholinestérasiques comme le pyridostigmine ou le chlorure d'ambenonium, des médicaments qui augmentent le temps de persistance de l'acétylcholine dans la synapse.

Les immunothérapies au long cours :

- En première ligne, ce sont les corticoïdes associés ou non à un immunosuppresseur : l'azathioprine ou le cyclophosphamide, le MFM.
- En seconde ligne : rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide. C'est quand on a des échappements thérapeutiques où les patients ne sont pas suffisamment contrôlés.

Il peut y avoir une utilisation chronique très discutée des IgIV ou des échanges plasmatiques.

J'ai cité les médicaments hors PNDS.

L'immunothérapie de courte durée, c'est quand il y a des aggravations, des crises myasthéniques, IgIV, échanges plasmatiques.

La stratégie va être complètement modifiée par la mise à disposition de ces nouveaux traitements anti-C5 et efgartigimod.

Concernant le traitement qu'on évalue, les comparateurs cliniquement pertinents, on se place dans la situation de l'immunothérapie au long cours de seconde ligne. On a mentionné la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide. Le rituximab est un des comparateurs qui est vraiment la cible

Commission de Transparence

Examen – Extension d'indication : ULTOMIRIS ATUp (Myasthénie Acquisée Généralisée (MAG)) (ravulizumab) (CT-20061) ALEXION PHARMA FRANCE

n'ayant pas d'AMM. C'est un anti-CD20 qui est typiquement utilisé dans des maladies auto-immunes où on a des anticorps pathogènes. Il a une efficacité admise par les médecins qui s'occupent de patients myasthéniques avec le rituximab. Il a été évalué et montré avec un niveau de preuves variables par des études essentiellement rétrospectives.

Je fais une petite incise là-dessus. Dans le dossier de l'ULTOMIRIS, une recommandation internationale est citée. C'est un panel d'experts qui s'est réuni à la demande de la Fondation américaine contre la myasthénie. Ils ont considéré que le rituximab n'était pas recommandé ou avait un niveau de preuve incertain, une efficacité incertaine dans la myasthénie avec anticorps anti-RAC. C'est une conclusion discutable au regard des études qu'ils citent et qu'ils analysent, qui montrent qu'il y a un certain niveau d'efficacité. Je pense que c'est biaisé. Les conflits d'intérêts des experts peuvent entrer en ligne de compte de mon point de vue.

Après, comme anti-C5, il y a le SOLIRIS, l'éculizumab qui a une AMM et l'efgartigimod qui a l'AMM aussi.

On a un besoin médical, c'est indiscutable. Il y a des patients avec myasthénie qui ont des anti-RAC sous immunothérapie de première ligne. Parmi eux, 10 à 15 % ne répondent pas aux traitements actuels, même avec les immunothérapies de substitution hors AMM. Cela pose un vrai problème thérapeutique. Il y a un nombre de patients, 10 à 15 % environ, dont on sait qu'ils vont poser des problèmes thérapeutiques et pour lesquels on a besoin de médicaments. Nous utilisons beaucoup le rituximab chez ces patients. Il faut savoir que les anti-C5 ont un avantage par rapport au rituximab qui est un délai d'action plus rapide puisque le rituximab passe par l'inhibition des lymphocytes B qui vont aboutir à la formation des plasmocytes qui vont produire l'anti-RAC. C'est un mécanisme indirect qui prend plus de temps.

Dans l'étude qu'on a analysée, la représentativité de la population est bonne. Il n'y a globalement pas de problème. Ce qui était intéressant de mon point de vue, c'est que 31 % des patients avaient plus de 65 ans. C'est une population qu'on connaît et qu'on traite. Elle peut poser des problèmes spécifiques vis-à-vis de certains traitements. C'est intéressant de les avoir inclus. Il n'y avait pas de thymome, c'était un critère de non-inclusion. Les patients pouvaient avoir eu une thymectomie, mais n'avaient pas de thymome. C'est un cas de figure qu'on gère dans les centres de référence.

Je note qu'il n'y avait pas d'information très nette sur les maladies auto-immunes que présentaient les patients en association. C'est une situation qui peut se rencontrer et poser de certains problèmes thérapeutiques.

J'ai eu une petite difficulté avec la définition des bras du traitement puisque c'est ravulizumab contre placebo, mais +/- traitement de fond. Ce +/- traitement de fond suggère qu'il peut y avoir des patients qui n'avaient pas de traitement de fond, ce qui n'était pas explicite. J'aurais aimé avoir plus d'informations là-dessus. Les traitements de fonds indiqués : anticholinestérasiques, 81 %, corticoïdes, 70 %, et les immunosuppresseurs non-corticoïdes, 68 %. Est-ce qu'il y avait des patients sans immunothérapie ? Je ne l'ai pas identifié.

Le comparateur, c'est le placebo. Les autres comparateurs possibles sont l'éculizumab mais c'est le même mécanisme et plutôt le rituximab en l'espèce.

La pertinence clinique du critère de jugement principal, ils ont pris la variation moyenne du score MG-ADL, un score tout à fait pertinent comme paramètre pour évaluer l'efficacité du traitement, mais c'est une variable discontinue. Je me suis posé une question, mais je ne suis pas capable d'y répondre. Ce sont des questions de méthodologiques et biostatisticiens. Est-ce qu'il y a une méthode de calcul plus

appropriée que la moyenne du score ? Parce qu'on a un score discontinu. On passe de 0 à 1, 2, 3. C'est un score discontinu. Il y a huit items, donc on va jusqu'à 24. L'autre problème qui va se poser, c'est que des études ont travaillé sur la signification clinique des variations du score MG-ADL, notamment deux études publiées dans *Muscle & Nerve*. Il y a une étude de 2011 reprise dans une revue en 2022 qui montrait que c'était une variation de deux points qui donnait le meilleur rapport sensibilité/spécificité, donc bon indicateur d'amélioration clinique. Quand on est à un point, on perd en spécificité, ce qui est logique. À l'inverse, quand on est à trois points, on est très spécifique sur l'amélioration clinique, mais on perd en sensibilité. C'est important puisque le delta moyen était de 1,6.

En plus, la variation de deux points a une signification variable. Quand vous passez d'une diplopie ou d'un ptosis occasionnel, qui ne sont pas quotidiens, à une absence de symptômes oculaires, vous faites deux points. Si vous passez d'un état clinique où il y a une dépendance au respirateur à un essoufflement à l'effort, vous faites une variation de deux points aussi. Ce ne sont pas tout à fait les mêmes situations. Ce sont des éléments que je voulais apporter à votre connaissance.

Les autres critères secondaires hiérarchisés, il n'y a pas de problème :

- Le score QMG, c'est une quantification de la sévérité de la myasthénie. C'est un score classique et adapté.
- Le score MG-QOL15r est une échelle de qualité de vie adaptée.
- Il y a aussi une échelle neuro-QOL fatigue plus générale.

L'amélioration d'au moins trois points du score MG-ADL est très intéressante parce que cela identifie le pourcentage de patients qui sont améliorés.

Les deux premiers critères hiérarchisés ont donné des différences significatives, mais pour la qualité de vie, on n'a pas eu de différence significative. Le profil de tolérance est globalement bon puisqu'il est équivalent au SOLIRIS.

Il y a un élément sur les effets secondaires, la prévention des infections à méningocoque qui fait qu'en l'espèce, cela a été appliqué, donc il n'y a pas eu de problème. Mais potentiellement, on peut considérer que c'est une petite contrainte additionnelle.

Je donne globalement un avis favorable au remboursement à la question posée parce que c'est un médicament dont on aura besoin dans la prise en charge des patients :

L'impact sur la morbi-mortalité, en tout cas sur la morbidité, l'effet positif est significatif si on prend le calcul proposé par le laboratoire. Il reste de 1,6, ce delta. Ce n'est pas considérable non plus.

- L'impact sur l'organisation des soins, on a un effet thérapeutique, donc logiquement, cela devrait diminuer le recours aux systèmes de soins. À l'inverse, c'est une administration parentérale. Au début, il y a une augmentation du recours au système de soins qui peut être pallié par les réseaux, comme SINDEFI en Île-de-France, des réseaux de soins à domicile qui

permettent l'administration de traitements par voie parentérale à domicile.

- L'impact sur la qualité de vie est potentiel puisque quand on améliore une maladie, on pense qu'on améliore la qualité de vie, mais cela n'a pas été démontré dans l'étude.

Dans la stratégie thérapeutique, c'est *a priori* une immunothérapie au long cours de seconde ligne sur une population cible que je considérais comme étant les patients avec une myasthénie généralisée anti-RAC qui étaient ciblés. On pourrait éventuellement rajouter les anti-LRP4, mais cela reste très anecdotique. Non contrôlée par immunothérapie de première ligne, corticoïdes, puis immunosuppresseurs en association avec ce traitement, avec l'idée qu'éventuellement on puisse diminuer corticoïdes et immunosuppresseurs.

J'ai ce problème de la définition du traitement standard qui me paraît quelque chose d'assez vague dans son acceptation.

Il y a plusieurs recommandations que je voudrais rajouter :

- L'actualisation du PNDS, je pense que les collègues dans la filière FILNEMUS sont sensibilisés. En même temps, pour en avoir discuté très récemment, il y a aussi le souhait d'avoir un petit peu de recul sur l'utilisation du VYVGART, de l'ULTOMIRIS, de ces médicaments-là pour avoir un partage d'expérience dessus.
- La mise en place d'un registre, je crois que c'est très avancé. Shahram Attarian, le responsable de la filière FILNEMUS à Marseille, est en train de le faire sur un modèle comparable à celui de l'amyotrophie spinale, c'est-à-dire financé par les laboratoires pharmaceutiques, gestion par les académiques. Il n'y a pas d'intervention des laboratoires dans la gestion.

Je pense que cela doit relever d'une indication validée en RCP d'un centre de référence neuromusculaire. C'est ce qu'on fait globalement. Dans ce type de traitement, comme pour les immunoglobulines intraveineuses dans d'autres indications, il faut que ce soit le cas. La priorisation par rapport au rituximab est une question qui se posera un jour ou l'autre puisque le rituximab n'a pas d'AMM. Il ne faut pas en faire un *a priori*. Il ne faut pas que ce soit une priorisation *a priori*.

Une question qui ne rentre pas dans la considération de cette commission, c'est le coût du traitement. Il est élevé par rapport au rituximab. On a un facteur 100, ce n'est pas négligeable. J'aimerais bien voir une vraie étude comparative prospective entre le ravulizumab et le rituximab. Ce serait intéressant. Le rituximab est assez prescrit actuellement.

- Quelques contraintes spécifiques. Pour mettre ce traitement en place, il faut que les patients aient une vaccination anti-méningocoque, deux vaccins, le ACYW et le B. Une recommandation du laboratoire, c'est un vaccin pneumocoque, Haemophilus et la vaccination de l'entourage. En plus, il faut rajouter une antibiothérapie prophylactique par ORACILLINE qui sera poursuivie huit mois après l'arrêt du traitement. C'est une contrainte additionnelle. Il faut l'association vaccin anti-méningocoque et ORACILLINE pour ne pas avoir de méningite à méningocoque, qui est le risque majeur des anti-C5.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Nous avons deux contributions d'associations. Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY.- Merci Pierre. Je vais être synthétique parce qu'on a déjà eu quatre présentations dans la même indication par les mêmes associations pour VYVGART en accès précoce et pour ULTOMIRIS.

Je commence par l'AFM Téléthon qu'on ne présente plus. Ils soulignent l'efficacité rapide dans les points positifs qui se maintient. La période d'extension a montré que la dose de corticoïdes pouvait être diminuée, voire arrêtée. Ils citent aussi les limites des autres traitements, les échanges plasmatiques d'immunoglobulines avec des risques de pénurie. Ils disent que la quantité d'effets peut paraître modérée sur un score MG-ADL et ils mettent dans les inconvénients que les patients devaient se déplacer à l'hôpital. Ils posent surtout la question de savoir si les patients devront recevoir un traitement antibiotique sur une longue durée et ils terminent en soulignant l'importance de mettre en place le registre par et dans la filière FILNEMUS.

Pour l'AMIS, ils soulignent qu'ULTOMIRIS apporte une nouvelle possibilité et ils insistent sur la fréquence de prises nettement améliorée par rapport à ce qui existe à ce jour, puisque c'est en milieu hospitalier tous les deux mois. C'est une amélioration notable par rapport aux cures d'immunoglobuline pendant trois semaines en hôpital de jour ou avec SOLIRIS, fréquence bimensuelle. La rapidité d'action, ne plus avoir besoin de prémédication. Ils disent une antibiothérapie au long cours, qu'il y a une amélioration notable pour les patients et la nécessité de la vaccination préalable à méningocoque n'est pas rédhibitoire, mais plutôt perçue comme rapide et sécurisante. Leur crainte principale, c'est sur l'aspect économique en raison du coût des traitements qui pourraient induire une réticence à prescrire ce médicament. Ils craignent aussi que les médicaments ne soient utilisés qu'en dernière intention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci de la présentation très claire. On commence à avoir quelques connaissances sur la myasthénie depuis qu'on a des médicaments qui arrivent par l'accès précoce et en traitement. Vous avez proposé également le prochain PHRC, le ravulizumab contre le rituximab. Je ne suis pas frappé par l'intensité de l'effet de grade 2 et 3. Les patients sont symptomatiques quand ils sont traités. Nous savons combien ils ont une grande sensibilité à l'amélioration symptomatique. Ce qui me frappe, alors qu'on a une étude dans laquelle ils ont accepté de mettre un critère secondaire hiérarchisé, la qualité de vie, on voit que cela ne sort pas. On améliore les patients un peu parce qu'objectivement, on a des échelles qui s'améliorent, mais ils n'ont pas l'impression de le ressentir très fort. Ce n'est pas, dans ce contexte, une intensité d'effets très importante. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le P^r AUTHIER.- Oui, c'est ce qui ressort de l'étude, vous l'avez noté. Le problème, c'est qu'actuellement, l'expérience est limitée puisque peu de patients ont été traités en France. On en a un peu plus sur le SOLIRIS. Comme ce sont toujours des patients qui sont en échappement, ils ressentent un mieux et on le constate. Je pense que c'est l'intérêt du registre qui nous manque actuellement, un registre avec des critères d'évaluation objective qui nous permet d'en juger réellement. La cible, ce sont les patients en myasthénie réfractaire. Ce sont des patients pour lesquels on n'a pas toujours des évaluations réellement objectives. Ce n'est pas toujours fait. C'est un point important que vous avez soulevé. C'est un nœud important. Je vous dirai qu'on est en recherche de traitement pour ces patients. Je trouve un intérêt à l'avoir. Avec toutes ces considérations, notamment la nécessité d'avoir un suivi et une évaluation clinimétrique qui permettent d'asseoir notre expérience sur des données chiffrées et objectives.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une question de compréhension de la maladie. Chez les patients résistants au traitement ou qui le deviennent, est-ce qu'un parallèle est établi avec le taux d'anticorps,

voire le type d'anticorps, notamment avec des changements dans le temps ?

M. le P^r AUTHIER.- C'est variable. En général, le taux d'anticorps est l'indicateur de l'évolution de la maladie sauf quand on est dans des situations. On peut les faire disparaître et les rendre non détectables. En général, on ne suit pas les patients avec les anticorps.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne sait pas si les réfractaires sont ceux qui ont des pics élevés.

M. le P^r AUTHIER.- On sait qu'ils sont pathogènes. Ce n'est pas un indicateur de monitoring. On voit des patients quand ils font des rechutes, des aggravations. Il m'arrive de les doser et on les voit remonter. C'est un signe d'activité de la maladie, mais il n'est pas optimal. C'est un élément diagnostique avant tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ?

Une chef de projet, pour la HAS.- J'avais une dernière question. Monsieur Authier, est bien d'accord que pour ULTOMIRIS, vous préconisez que la prescription soit validée en RCP ?

M. le P^r AUTHIER.- Oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est quelque chose qu'on avait recommandé pour l'accès précoce, mais c'était au stade de myasthénie réfractaire.

Pour le précédent dossier, le VYVGART, on avait fait cette recommandation pour l'accès précoce, mais il ne me semble pas que vous aviez reformulé cette préconisation pour le droit commun.

M. le P^r AUTHIER.- Peut-être pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- De fait, je pense que ce serait raisonnable d'appliquer cette recommandation pour celui-là également.

M. le P^r AUTHIER.- Aux deux. On est dans un fonctionnement qui est en train d'évoluer. On a des centres de référence dans lesquels on a mis en place des RCP. Maintenant, avec le développement des visios du fait de la COVID, beaucoup de neurologues hors centres de référence se connectent. On a des échanges plus larges. On peut faire un partage. On fait une RCP deux fois par mois et on discute. A chaque RCP, on a un cas ou deux de myasthénie dont on discute les indications thérapeutiques. C'est tout à fait adapté. Tous les centres de référence en font. Je crois que c'est l'évolution de nos pratiques. Sur des traitements comme cela, je pense que c'est légitime.

Une chef de projet, pour la HAS.- Très bien, merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Au revoir. Est-ce que vous avez des questions ou commentaires complémentaires ? Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je pense qu'il faut regretter qu'il n'y ait pas d'essai versus rituximab. Il a fait allusion au prix du médicament. De ce point de vue-là, on peut aussi regretter que le laboratoire n'ait pas demandé la mise sur le marché de SOLIRIS qui sera beaucoup moins onéreux que le ravulizumab. C'est la politique d'advection qui est assez impressionnante.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce ne sont pas des points CT.

M. le D^r NIAUDET.- Ce ne sont pas des points de CT, mais dans les notes que l'on peut donner, on peut

y penser.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet, un commentaire là-dessus.

Une chef de projet, pour la HAS.- Une précision, SOLIRIS a l'AMM, mais ils ont fait une demande pour ne pas être remboursé dans cette application. On a rendu un avis.

M. le D^r NIAUDET.- On sait bien pourquoi ils ne l'ont pas fait. On peut regretter qu'il n'y ait pas d'essais versus rituximab.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai. Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais savoir, en termes de taille d'effet, comment cela se comparait d'une part à SOLIRIS et d'autre part à VYVGART, même s'il n'y a pas de comparaison ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Une petite comparaison des deux données pour le VYVGART. Le SOLIRIS, je ne l'ai pas rappelé, mais on était sur une étude de même design, étude randomisée en double aveugle versus placebo. Je crois que les patients différaient légèrement en termes de RCP. On avait également un résultat sur la variation du score MG-ADL total à 26 semaines. On avait une différence qui était de l'ordre de - 1,9 point dans mes souvenirs. Vous aviez choisi une méthode statistique plus conservatrice. De fait, l'étude était ne sortait pas sur ce critère-là. On avait une différence de l'ordre de - 1,9 point. C'était du même ordre.

Pour l'efgartigimod alfa dont j'ai présenté les résultats sur la droite du tableau, on est sur une étude de même design également, 167 patients inclus. Les patients étaient de même sévérité avec un score MG-ADL à l'inclusion de 9. La seule subtilité est que les patients devaient obligatoirement recevoir un traitement antérieur et concomitant à dose stable durant l'étude. 16 % des patients recevaient a minima deux traitements antérieurs immunosuppresseurs non stéroïdiens. Le critère de jugement principal évalué était le taux de répondeurs dans la population présentant des anticorps anti-récepteurs acétylcholine, c'était une des sous-populations de l'étude, sur le score MG-ADL. Mais lors de la première séquence de traitement et ce qui avait été discuté dans les limites du VYVGART, les résultats étaient à court terme puisque la médiane de première séquence de traitement était de l'ordre de 10 semaines et on avait une différence de 68 % versus 30 % dans le groupe placebo.

On avait également des critères de jugement secondaires hiérarchisés dont les résultats étaient significatifs sur les trois premiers critères. Il y avait le pourcentage de patients répondeurs sur le score QMG. Les patients répondeurs dans la population totale sur le score MG-ADL au premier cycle, c'était un premier cycle plus court puisque c'était à 8 semaines, là où pour ULTOMIRIS, on est à 26 semaines, 67 % versus 37 %. La proportion moyenne de temps pendant lesquels les patients avec anti-récepteur acétylcholine avaient une diminution d'au moins deux points du score MG-ADL total. On avait une différence de 48 % versus 26 %.

Pour le dossier efgartigimod alfa, c'est un médicament qui avait un cycle d'administration différent, puisque ce sont des fréquences d'administration hebdomadaire avec une injection hebdomadaire pendant quatre semaines, puis on interrompt le cycle et on peut le reprendre par la suite. Ce qui avait été discuté, c'était qu'on disposait de données relativement court terme puisque les résultats étaient à l'issue d'une durée médiane d'environ 10 semaines. Il y avait également eu des discussions sur le fait que l'on disposait de données à plus long terme, mais pour des pourcentages mineurs de patients. C'étaient des discussions sur : Est-ce que l'effet continuera à plus long terme pour ce médicament ou pas ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il n'y avait rien sur la qualité de vie dans les critères hiérarchisés ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, puisque le quatrième critère ne sortait pas. C'était un autre critère complètement différent que je n'ai plus en tête. Pour VYVGART, vous aviez donné un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie, en excluant le rituximab et les anti-C5 puisqu'on n'a pas de données comparatives versus ces médicaments-là.

M. le P^r COCHAT, Président.- On proposait d'aligner sur VYVGART. On passe au vote, alignement ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 22 voix pour l'alignement su VYVGART.

Un chef de projet, pour la HAS.- On l'adopte sur table ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut l'adopter sur table, oui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vu qu'on n'est pas d'accord avec la revendication du laboratoire, on l'adoptera la prochaine fois.

Quand on dit alignement, dans le libellé de la SMR, à l'époque, c'était en excluant rituximab, SOLIRIS et ULTOMIRIS. Là, on exclut rituximab, SOLIRIS et VYVGART. On demande en recommandation la prescription en RCP, il faudra rappeler VYVGART pour l'aligner, l'actualisation du PNDS et la mise en place du registre myasthénie auto-immune, comme cela a été demandé par l'expert. On l'avait déjà demandé pour VYVGART.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il faudrait mettre également qu'on regrette qu'il n'y ait pas d'étude pour le rituximab parce que cela peut aider. Ils font un PHRC.

M. le P^r COCHAT, Président.- On l'avait déjà dit pour VYVGART.

Une chef de projet, pour la HAS.- On ne l'avait pas mentionné pour VYVGART, mais on le mentionnera.

M. le P^r COCHAT, Président.- On l'avait dit dans la discussion.

Une chef de projet, pour la HAS.- Et toutes les précautions de la stratégie sur la vaccination et l'antibioprophylaxie, on les ajoutera.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.