



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 2023

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. zilucoplan — Examen — Pré-AMM — Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer au zilucoplan, une nouvelle fois dans la myasthénie. Il n'y a pas beaucoup de myasthénies, mais il commence à y avoir beaucoup de médicaments. Nous faisons entrer l'expert.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'est pas encore connecté. Nous lui avons envoyé un mail pour lui dire.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Nous attendons deux minutes.

(François-Jérôme Authier rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous faisons encore une fois appel à vous pour le zilucoplan. Le chef de projet va nous présenter le dossier. C'est un accès précoce pré-AMM, cette fois-ci. Ensuite, nous vous écouterons, puis nous aurons deux contributions, l'une de l'AFM et l'autre de l'association AMIS.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez une demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité zilucoplan 40 milligrammes par millilitre sous forme de solution injectable en seringue préremplie dans l'indication pour laquelle l'ANSM a octroyé une présomption de rapport bénéfice/risque favorable, à savoir en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles, et présentant des auto-anticorps anti-RACH.

C'est une indication plus restreinte que celle sollicitée par le laboratoire, qui était le traitement de la myasthénie auto-immune dans sa forme généralisée chez les patients adultes symptomatiques présentant des auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

Le zilucoplan est un peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5 qui s'administre par voie sous-cutanée. Il a obtenu le statut de médicament orphelin en juillet 2022 dans le traitement de la myasthénie et il fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel dont 3 patients bénéficient depuis avril 2022. Pour ce dossier, le laboratoire a fourni les données de deux études cliniques, la première étant l'étude RAISE, qui est une étude de phase 3 contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 16 semaines, qui a été réalisée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée de grade II à IV selon la classification MGFA.

Le critère de jugement principal était la variation du score MG-ADL à la douzième semaine de traitement par rapport à l'inclusion, qui est un score sur les symptômes au quotidien et le statut fonctionnel. Il y a eu plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment des variations de score à la douzième semaine de traitement, qui évaluaient le degré de sévérité fonctionnelle et structurelle de la maladie, la qualité de vie ou encore la réponse au traitement.

Il y a eu aussi la proportion de patients répondeurs à la douzième semaine de traitement sans traitement de secours comme critère de jugement secondaire hiérarchisé.

La seconde étude était l'étude RAISE-XT, pour laquelle nous n'avons que des résultats intermédiaires. C'est une étude de phase 3 d'extension, multicentrique, descriptive, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du zilucoplan chez les patients atteints de myasthénie généralisée.

Concernant le plan de développement dans l'indication faisant l'objet de la présente demande, il y a toujours l'étude RAISE-XT qui est en cours et il n'y a pas d'autre étude clinique prévue ou en cours.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise du Professeur François-Jérôme Authier, qui est neurologue à l'hôpital Henri Mondor, et nous avons les contributions de deux associations de patients, l'AFM Téléthon et AMIS.

Monsieur Authier, je vous cède la parole.

François-Jérôme Authier.- Merci de votre confiance. Je pense que nous pouvons passer le rappel sur la myasthénie, sauf si vous voulez que je la présente. C'est donc une maladie auto-immune liée à des anticorps dirigés contre les molécules à transmission neuromusculaire, donc les récepteurs acétylcholine, la MuSK ou LRP4.

L'effet est la diminution de l'efficacité de la transmission neuromusculaire, avec deux effets qui sont le déficit dans les muscles touchés, un déficit moteur, et la fatigabilité c'est-à-dire, au sens neuromusculaire du terme, la perte d'efficacité de la contraction au fur et à mesure qu'elle est répétée.

L'atteinte clinique est au départ très souvent purement oculaire, avec un ptosis, une diplopie, et puis rapidement on peut avoir une atteinte plus diffuse, avec une atteinte bulbaire affectant la parole, la mastication, la déglutition, une atteinte des muscles des membres, une atteinte respiratoire. Là, on parle de myasthénie généralisée.

La gravité est évidemment liée aux troubles respiratoires, aux troubles de la déglutition, qui d'ailleurs ne sont pas disjoints puisqu'on peut avoir des pneumopathies d'inhalation liées aux troubles de la déglutition. Ce sont 20 % à 30 % des patients. C'est un point évidemment important puisque c'est ce qui met en jeu le pronostic vital.

Des poussées aiguës émaillent fréquemment l'évolution de la myasthénie. Ce sont des exacerbations, des crises myasthéniques, chez 20 % des patients. Les crises myasthéniques vont se traduire par une insuffisance respiratoire, une atteinte bulbaire, et peuvent engager le pronostic vital.

Je vous rappelle ici la classification puisqu'elle est toujours importante dans les essais. En fait, dans la classification utilisée, la MGFA, la classe I correspond à des patients qui ont une myasthénie purement oculaire. La classe II, c'est une myasthénie généralisée qu'on va considérer comme étant vraiment discrète. La classe III, c'est la même chose mais modérée. La classe IV est sévère, avec possibilité d'atteinte ou non des muscles oropharyngés ou

respiratoires. La classe V, en fait, ce sont ceux qui ne respirent pas spontanément, ce sont les intubés.

Pour les questions de la demande d'accès précoce, et s'agissant du caractère grave, rare ou invalidant de la pathologie visée par l'indication du médicament, c'est une maladie rare. Ce n'est pas douteux. Nous avons quand même un petit problème d'épidémiologie puisqu'on estime entre 1 600 et 7 200 les patients qui ont une myasthénie auto-immune avec anti-RACH en France, ce qui est assez large, mais disons que cela reste quand même une maladie rare.

S'agissant du caractère invalidant, nous avons plus de 80 % de formes généralisées à 3 ans, forcément avec des éléments de handicap. La motilité oculaire est quand même handicapante. Il faut comprendre que la diplopie est quelque chose de potentiellement très handicapant, comme le ptosis, par exemple quand on conduit ou qu'on travaille à l'écran, ce qui est quand même très fréquent maintenant.

L'atteinte bulbaire est également handicapante, et on le comprend bien, pas seulement dans la parole mais surtout dans la déglutition et la mastication, et il y a l'atteinte des membres qui génère un déficit moteur et une limitation des activités, avec les muscles spinaux et la difficulté à se redresser et à se tenir dans une position, et bien sûr les muscles respiratoires.

S'agissant de la gravité, l'atteinte respiratoire correspond à 20 % à 30 % des patients, et cela met en jeu le pronostic vital.

Enfin, il y a la question des patients réfractaires, c'est-à-dire qui ne répondent pas aux traitements actuels, qui ne sont pas éligibles ou qui ont des contre-indications. Bref, ce sont au moins 10 % à 15 % des patients pour lesquels nous sommes très embêtés pour les traitements et nous sommes souvent obligés de multiplier les médicaments administrés.

Dans la stratégie thérapeutique pharmacologique et les recommandations que nous avons, la première ligne est ce qu'on appelle les anticholinestérasiques, donc les médicaments qui diminuent la dégradation de l'acétylcholine dans la synapse neuromusculaire (pyridostigmine, chlorure d'ambéonium). En général, ce n'est pas suffisant et on est obligé de mettre chez la majorité des patients une immunothérapie au long cours. En première ligne, ce sont les corticoïdes associés ou non à l'azathioprine ou au mycophénolate, donc à l'IMUREL ou au CELLCEPT. Ce sont des immunosuppresseurs. Ce sont les traitements que la très grande majorité des patients reçoivent dès qu'ils ne sont plus en stade I de la classification MGFA.

Quand ce n'est pas suffisant, on passe aux immunothérapies de seconde ligne qui incluent le rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus, le cyclophosphamide. Éventuellement, on peut utiliser de manière répétée et chronique des immunoglobulines intraveineuses ou des échanges plasmatiques, qui ont une indication dans le traitement des phases aiguës des crises myasthéniques. Ce sont des immunothérapies de courte durée.

Ça, c'est le PNDS 2015. Ce qu'il n'incluait pas, ce sont les anti-C5 comme le SOLIRIS, donc eculizumab, et maintenant le ravulizumab, ni l'efgartigimod alpha. Ils ont une indication, et en tout cas ces médicaments ont l'AMM pour la myasthénie anticorps anti-RACH positif et réfractaire c'est-à-dire ne répondant pas aux immunothérapies de première ligne.

Ici, je vous ai remis l'avis de l'ANSM proposant pour le zilucoplan une indication en association au traitement standard chez des patients adultes symptomatiques avec une myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV avec présence d'auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine, pour des patients réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

S'agissant des comparateurs, il en existe puisque ce sont toutes les immunothérapies au long cours de seconde ligne. Il y a les immunosuppresseurs qui n'ont pas fait l'objet d'une validation mais qui sont utilisés de manière empirique, à savoir ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide. Il y a les anti-CD20, qui n'ont pas non plus d'AMM, comme le rituximab, et qui sont quand même assez utilisés dans le traitement de la myasthénie.

Le comparateur qui vient à l'esprit actuellement, ce sont évidemment les anticorps anti-C5, par définition, donc l'eculizumab, le ravulizumab, qui ont l'AMM, et puis les anti-récepteur néonatal du fragment Fc, donc l'efgartigimod alpha, qui a l'AMM.

Le ravulizumab et l'efgartigimod, comme vous le savez, sont quand même d'introduction récente. En tout cas, l'AMM est extrêmement récente et le remboursement est tout à fait récent, donc la place exacte n'est pas encore tout à fait bien définie. On pourrait dire que le comparateur qui aurait pu être évalué en parallèle par le laboratoire est le SOLIRIS, qui est un anti-C5 qui était disponible, qui avait l'AMM mais pas le remboursement.

Ce qui était intéressant, mais nous reviendrons dessus, c'est le mode d'action du zilucoplan qui est à deux niveaux. C'est un double inhibiteur de C5, ce que je trouvais assez intéressant. C'est-à-dire qu'il va inhiber le clivage du C5 en C5a (l'anaphylatoxine) et C5b. Il va inhiber aussi la fixation du C5n au C6, donc la formation du complexe d'attaque membranaire. Là, il y avait un bonus théorique sur ce médicament.

L'intérêt d'avoir ce médicament immédiatement, c'est évidemment que comme on l'a dit, il y a des patients réfractaires, 10 % à 15 %, qui posent quand même des problèmes thérapeutiques. On peut penser qu'ils en poseront un peu moins, puisque nous avons de nouveaux médicaments qui sont arrivés. Néanmoins, c'est quand même une marge importante de patients à traiter. Ce sont les patients qui sont instables, qui sont susceptibles de décompenser, avec un recours au système de soins qui est fréquent, voire en unité de soins intensifs, avec une mise en jeu du pronostic vital. Ce sont vraiment des patients fragiles. Ce n'est pas la majorité, mais ce sont ceux pour lesquels évidemment nous avons besoin de nouveaux traitements.

Il y a une question que je n'ai pas trouvée abordée, à savoir le problème des échappements thérapeutiques immunitaires que nous avons vu avec le REMICADE, infliximab, qui est l'anti-TNF α . 10 % à 15 % faisaient une immunisation dirigée contre l'auto-anticorps, ce qui posait un problème parce que le médicament devient inefficace. En plus, c'est fréquent chez les patients, avec 10 % à 15 % des patients en traitement régulier et plus de 50 % des patients qui ont un traitement épisodique, ce qui potentiellement pourrait survenir dans la myasthénie, même si nous n'avons pas de notion là-dessus. Il est toujours intéressant d'avoir d'autres molécules à utiliser potentiellement.

S'agissant de l'innovation, je vous ai parlé du mécanisme d'action, le double blocage, qui potentiellement peut donner un avantage au zilucoplan par rapport aux anti-C5.

Les comparateurs cliniquement pertinents existent quand même, le rituximab, l'eculizumab. Le ravulizumab et l'efgartigimod avaient des phases de développement qui étaient parallèles, donc on ne peut pas dire que c'était des comparateurs qui auraient pu être utilisés, évidemment.

Je dirais qu'un élément vraiment très intéressant dans le zilucoplan est la voie sous-cutanée et l'autoadministration. C'est une injection quotidienne mais on sait que les diabétiques le font avec l'insuline. C'est faisable quand même et cela a l'avantage d'être fait à domicile après que le patient s'est formé. En hôpital de jour, par exemple, ce sont des choses qui sont organisables. Je pense que c'est une voie intéressante. D'ailleurs, je crois qu'il y a une version de l'ULTOMIRIS en voie sous-cutanée qui est en cours de développement.

Je pense que le chef de projet a présenté l'efficacité. C'est une étude qui est bien faite, contre placebo. Surtout, vous voyez que 72 % des patients ont une MGFA III et IV, ce qui est vraiment l'indication retenue par l'ANSM. Il y a 50,8 % des patients qui sont réfractaires, mais il n'y a pas eu d'analyse réfractaires versus non réfractaires, ce qui m'aurait intéressé pour voir ce que cela donnait. La variation est significative, avec une différence entre le groupe placebo et le groupe traité de plus de 2 points, ce qui dans la MG-ADL est le seuil considéré comme significatif au plan clinique.

Je dois dire que j'ai été intéressé par cette étude parce qu'elle montre quand même que quand on injecte en sous-cutané un placebo, on a quand même 2 points d'amélioration de la MG-ADL. C'est intéressant. C'est quand même assez étonnant, c'est une amélioration significative.

Vous avez parlé des autres scores, et notamment de la qualité de vie qui était améliorée, donc c'est intéressant. Le maintien sans modification du traitement [inaudible – coupure son - 1:48:35], c'est intéressant. Je pense que c'est assez probant.

S'agissant des traitements, je note quand même que la majorité des patients avaient des corticoïdes et des anticholinestérasiques, ce qui n'est pas étonnant, mais 40 % n'avaient pas d'immunosuppresseur. Comme toujours, on aimerait avoir un peu plus de détails sur la répartition exacte des patients, le nombre de ceux qui avaient une bithérapie, etc.

Le profil de tolérance est bon. Il n'y a pas eu de méningococcémie. Ils avaient eu un vaccin anti-méningococcique, mais ils n'avaient pas d'antibiothérapie prophylactique, ce qui sera peut-être discuté dans le cadre d'un traitement plus prolongé. Je pense que c'est une question. Par exemple nous avons vu que le choix qui avait été fait pour ULTOMIRIS était de mettre une antibiothérapie prophylactique associée, ce qui commence à faire quand même des choses en plus pour les patients.

S'agissant de la praticité et du parcours de soins, on a l'avantage de la voie sous-cutanée et de l'autoadministration, qui évidemment limitent en théorie le recours à l'hôpital de jour.

L'inconnue est la femme enceinte, ce qui n'est pas tout à fait anodin puisqu'on s'adresse quand même à une population dans laquelle il y a beaucoup de jeunes femmes en âge de

procréer. C'est un problème que nous avons, qui se rencontre. J'ai vu récemment une patiente qui a une myasthénie super grave après un accouchement et qui veut quand même avoir un deuxième enfant. Ce sont des questions auxquelles nous sommes confrontés et qui vraiment nous posent problème.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données ne pose pas de problème particulier. Les variables me paraissent légitimes. J'avais noté quand même dans le critère d'éligibilité les « antécédents documentés de myasthénie », mais c'est un diagnostic de myasthénie. Je ne comprends pas cette phraséologie qui avait été employée par le laboratoire. Il faut qu'ils aient une myasthénie diagnostiquée selon les critères par exemple du PNDS.

Dans le rapport, j'avais un questionnaire sur le critère d'inéligibilité, qui acceptait toutes les autres biothérapies sauf le rituximab, mais j'ai un peu regratté cela et je pense que la question est liée au fait que l'activation du complément participe à la fonction anti-CD20 du rituximab. Je pense qu'ils ont choisi de proposer de ne pas l'associer pour cela, ce qui est assez légitime, du reste. Cela rendrait un peu inutile l'utilisation du rituximab dans ces conditions, mais je pense que cela aurait pu être précisé plus clairement.

La diapositive suivante, c'était juste pour dire que j'avais émis un avis favorable à la demande d'accès précoce de zilucoplan dans l'indication définie par l'ANSM, toujours en rappelant le besoin d'avoir un registre myasthénie quand même. J'ai posé la question à Shahram Attarian, qui est le responsable de la filière FILNEMUS, qui ne m'a pas encore répondu. Je ne sais pas le degré d'avancement du projet, mais je pense que c'est dans les tuyaux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Monsieur Authier. Nous allons écouter les contributions des associations. Catherine ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je vais présenter les contributions de l'Association des myasthéniques isolés et solidaires, l'AMIS, et de l'AFM Téléthon. Je vais synthétiser les deux.

Concernant l'impact de la maladie sur les personnes concernées et les proches, l'argument 1 est que la maladie est imprévisible, fluctuante et rare. Pour l'AFM, Téléthon, c'est une maladie réfractaire ou intolérante aux traitements existants, qui sont avant tout symptomatiques depuis des années. Ces malades expérimentent donc depuis longtemps les conséquences néfastes de la myasthénie sur leur vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle.

L'argument 2 est l'évolution par poussées et l'aggravation à l'effort. Pour l'AFM Téléthon, ce sont les occurrences d'exacerbation de la maladie avec des dangers pour la survie et notamment pour les fausses routes, les problèmes respiratoires, qui risquent d'être préjudiciables pour les personnes.

L'argument 3 est le risque de décompensation respiratoire en cas de crise. C'est repris par les deux associations. Il y a un caractère invalidant, avec des symptômes que nous allons voir. L'impact de la maladie sur la personne concernée et les proches sont une vie quotidienne perturbée, la nécessité d'une assistance pour les tâches quotidiennes et les déplacements. Il y a notamment des verbatim sur l'achat d'une voiture automatique parce qu'on ne peut plus

passer les vitesses, le fait d'avoir une main pour tenir la paupière pour essayer de voir. C'est un peu limite sur les témoignages, d'ailleurs.

Sur la vie professionnelle, la capacité professionnelle est impactée par la fatigue chronique. En ce qui concerne les emplois dits de bureau, il est nécessaire d'avoir un temps de récupération dans la journée, ce qui pose problème sur la projection dans une vie professionnelle.

S'agissant de la vie affective, il y a un impact sur les relations avec les proches et la famille, avec un caractère imprévisible. Le fardeau supplémentaire est le caractère invisible du handicap. Cela ressort pas mal.

Il y a des verbatim. « Seuls les sons sortaient de ma bouche, ma langue et les autres muscles n'étaient plus opérationnels, la solution était d'écrire », donc il y a un manque de possibilité de communiquer. Les difficultés peuvent se cumuler. Par exemple on tombe, on a du mal à saisir son téléphone, et si on n'y arrive pas on a du mal à parler. Les repas durent plus longtemps. Il est indiqué « j'ai perdu quinze kilogrammes ». Voilà quelques verbatim.

On a parlé des traitements actuellement disponibles, je ne vais pas y revenir.

S'agissant des attentes vis-à-vis du médicament étudié, c'est :

- une efficacité accrue dans la durée sur la maîtrise des symptômes ;
- un traitement moins contraignant, avec un espacement des visites à l'hôpital pour les traitements ;
- une amélioration durable de la qualité de vie des patients.

S'agissant de leurs craintes concernant le médicament utilisé, ce sont des effets secondaires possibles, par exemple une sensibilisation accrue aux infections opportunistes, des cancers, ainsi que des interactions médicamenteuses.

Pour l'AFM Téléthon, l'attente est que les effets secondaires devraient être moindres que ceux expérimentés avec les immunothérapies actuelles. Dans le protocole de l'essai en France, les patients sont sous antibiotique. La question est de savoir s'il sera à prendre au long cours. C'est une interrogation de l'association. L'attente, ce sont aussi les nouveaux traitements susceptibles d'apporter une réponse pour les malades sans réelle alternative thérapeutique.

La troisième attente majeure, ce sont les administrations autorisant la prise à domicile et l'autoadministration, qui sont préférées par les patients. Enfin, certains malades réfractaires reçoivent, en cas de crise, des cures d'immunoglobulines et échange plasmatique, en sachant que ces traitements sont récurrentement en pénurie, ce qui pose la question de traitements alternatifs en raison de ces pénuries.

Leurs craintes sont la notion de patient réfractaire, qui n'est pas toujours définie de façon uniforme. Il devra y avoir un éclairage sur la place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique pour l'AFM Téléthon. La deuxième crainte principale est l'accès aux prescripteurs compétents pour les traitements de ces situations thérapeutiques complexes,

qui fait déjà l'objet de délais d'attente très significatifs en raison de la pénurie de professionnels de santé concernés et faute de moyens humains spécialisés suffisants. C'est aussi la crainte au regard de notre système de santé.

Ensuite, leur positionnement sur le recueil de données est que le suivi sur le PUT-RD de la faiblesse musculaire et des symptômes ressentis, en termes de localisation, d'importance, de durée et de moment, leur paraît indispensable dans le cadre de cette maladie, ainsi que le suivi de la fatigue qui souvent n'est pas fait. Évidemment c'est une maladie dans laquelle il y a beaucoup de fatigue, mais dans les maladies chroniques la fatigue passe souvent sous les radars.

Ensuite, on parle des PROMs utilisés. Le recueil par les patients eux-mêmes et par leurs proches à domicile est très pertinent compte tenu du caractère fluctuant, variable et imprévisible des symptômes. Ces informations seraient à compléter par des informations recueillies par les soignants à l'hôpital. Ils font état du fait que les symptômes étant très variables et pas forcément rapportés vers le professionnel de santé, les PROMs étudiés avec des applications à mettre peut-être en place pour le recueil de données seraient pertinents.

Le protocole d'utilisation thérapeutique reprend cela. J'en ai terminé, merci beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Catherine. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si on regarde le côté innovant de ce médicament, je ne vois pas très bien en quoi il est vraiment innovant dans son mécanisme d'action par rapport aux anti-C5. C'est le même principe. Je suis d'accord sur le fait qu'on peut dire que le dossier est incomplet par le manque de comparaisons avec d'autres thérapeutiques dans cette même indication.

Enfin, l'autre remarque que je voulais faire est à propos de l'antibiothérapie. Je ne vois vraiment pas pourquoi ces patients ne devraient pas recevoir une antibiothérapie prophylactique alors que ceux qui reçoivent de l'anti-C5 doivent la recevoir. Cela me paraît un peu étonnant. Voilà les remarques que je voulais faire.

François-Jérôme Authier.- Concernant la dernière remarque, je suis tout à fait d'accord. Sauf erreur de ma part, l'antibiothérapie n'était pas incluse dans l'essai MG010. Je suis d'accord avec vous. Ce que l'on sait avec les anti-C5, c'est que le cas où il y a eu une méningite, c'est quand il n'y avait pas eu d'antibiothérapie prophylactique, donc cela me paraît effectivement probablement être une nécessité de l'introduire. Il ne m'a pas semblé que cela avait été fait dans l'étude initiale. C'est à vérifier, et en tout cas à discuter, c'est certain.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait une antibiothérapie prophylactique, mais c'était pour les patients qui avaient reçu le vaccin. C'était moins de deux semaines avant le début de l'étude.

François-Jérôme Authier.- Voilà, donc en fait ils n'étaient pas encore immunisés au sens vaccinal. C'est le choix qui avait été fait, qui est exactement le choix opposé de celui de l'ULTOMIRIS.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai une question très pratique. Si nous donnons un avis favorable à la demande du jour, ce sera le troisième médicament en accès précoce accepté en très peu de temps, en quelques mois seulement, dans une maladie dont vous nous avez rappelé la rareté. C'est très bien, c'est très encourageant bien sûr, mais je me pose la question de savoir comment les généralistes vont gérer cette soudaine abondance, parce que finalement, tous ces médicaments n'ont été évalués que contre placebo. Il n'y a pas eu d'étude comparative. Il est donc impossible aujourd'hui de faire une hiérarchisation. Comment allez-vous faire ?

François-Jérôme Authier.- Ce que j'avais proposé, et qui je pense restera valide pour ce médicament, c'est que les indications soient réservées aux centres de référence et de compétence neuromusculaire, que ce soit associé à la mise en place d'un registre myasthénie, pour qu'au moins il y ait un suivi.

Après, d'une part l'expérience nous aidera à savoir quels sont les médicaments les plus efficaces, et je pense qu'il faudra bien qu'il y ait des études, peut-être académiques, parce qu'une fois qu'ils auront l'AMM je ne suis pas sûr que les laboratoires lanceront des études coûteuses au risque de voir leur médicament déclassé dans une hiérarchie. Il faudra bien des études académiques pour affiner la stratégie par rapport aux médicaments, par rapport au rituximab qui est quand même beaucoup moins cher que les anti-C5, même si je sais bien que ce n'est pas une question que l'on aborde à la commission de transparence.

Oui, je suis d'accord avec vous. Nous avons fait l'arrivée soudaine de ces trois médicaments, et il y en a d'autres dans les tuyaux, donc je pense que nous allons avoir une année assez chargée de ce côté-là. Cela pose un problème dans la stratégie. Même nous, nous ne sommes pas encore complètement clairs quant à savoir comment nous allons gérer cela. Nous avons un petit retour sur les quelques patients qui ont été mis par exemple sous efgartigimod, qui a l'air quand même d'être assez efficace.

C'est pour cela qu'il faut que ce soit fait dans les centres de référence avec des suivis matérialisés. C'est ce que je suis en train de mettre en place dans mon centre pour que nous ayons des évaluations systématiques avec les échelles des patients. Même si le registre n'est pas mis en place, même si les patients ne sont pas dans les PUT, il faut que nous ayons vraiment une évaluation objective des patients, parce qu'il ne suffit pas de dire « je vais mieux » ou « je vais moins bien ».

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai trois petites questions. La première concerne la quantité d'effet par rapport à l'effet placebo. Est-ce que cette quantité d'effet est comparable — entre guillemets, puisque cela ne peut être que du jugé — aux autres anti-C5 ? Est-ce que l'effet placebo se voit aussi dans les autres essais cliniques ?

J'ai une dernière question. Est-ce que le fait que ce soit un petit peptide par rapport au fait que de l'autre côté on a affaire à des anticorps est une particularité pharmacologique qui va induire des différences, que ce soit de cinétique ou autre ?

François-Jérôme Authier.- Sur la quantité d'effet, le seul élément de jugement que l'on peut avoir, c'est ce que l'on sait sur la MG-ADL, l'échelle qui a été utilisée comme critère principal de jugement, où il y a des publications qui indiquent qu'il faut -2 points de différence pour avoir un effet cliniquement significatif. C'est ce qu'obtient ce médicament. C'est ce que n'avait pas exactement obtenu l'ULTOMIRIS, même si la différence était statistiquement significative entre le bras placebo et le bras médicament. Ils avaient 1,6 de différence, donc on pouvait émettre une critique là-dessus.

Après, je ne sais plus quelle était votre question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Y a-t-il un effet placebo de même ordre de grandeur dans les autres essais ?

François-Jérôme Authier.- Je ne sais plus s'il était de même ordre, mais je crois qu'il existait aussi. Je ne sais plus s'il était de même ordre. Là, j'ai été frappé par l'importance. C'est pour cela que les comparateurs sont intéressants. Je n'ai plus exactement en tête le degré d'effet placebo qu'on avait obtenu dans les autres études. C'est une question intéressante, indiscutablement.

Le fait que ce soit un petit peptide a des avantages, je pense, notamment en termes d'immunisation anti-médicament, qui est un phénomène qui risque de survenir avec les autres traitements.

Michel Clanet, Vice-Président.- Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai une question. Comme c'est une maladie relativement rare, n'y a-t-il pas des registres existants ? Dans le PUT-RD, on voit qu'il y a des limites sur les questions posées. Y a-t-il un suivi de qualité de vie sur les patients ? Un nouveau médicament c'est bien, mais si on améliore leur vie au quotidien, c'est encore mieux.

François-Jérôme Authier.- D'une part, il n'y a pas de registre actuellement. Je suis d'accord avec vous, c'est un peu étonnant, mais il n'y en a pas. C'est un point que nous avons relevé plusieurs fois et qui doit être corrigé, puisqu'il est en train d'être mis en place. Il faut voir quels éléments seront inscrits dans le registre.

Il faut savoir que si vous voulez qu'un registre soit bien renseigné, il ne faut pas non plus qu'il y ait trop d'éléments à renseigner. C'est le risque d'avoir trop de trous dans la raquette pour pouvoir s'en servir.

Pour la qualité de vie, il y a une échelle de qualité de vie qui a été utilisée, qui est tout à fait adaptée et qui peut être utilisée par exemple dans un registre. Je pense, pour répondre à une question qui était celle de l'accès aux professionnels intéressés, je pense quand même que dans le cadre des myasthénies, de mon point de vue, cela ne devrait pas être trop un problème. Ce sont des patients que nous voyons rapidement, c'est-à-dire que nous voyons en plus des consultations programmées de longue date, que nous arrivons à prendre en charge quand même assez rapidement, mais cela reste un point. Dans les centres de référence, je pense qu'il y a une sensibilisation à la prise en charge rapide de la myasthénie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avant de vous laisser partir, j'ai une question à vous poser. Nous allons probablement avoir une discussion autour des traitements appropriés. Dans l'indication qui est sollicitée, il s'agit des patients atteints de myasthénie réfractaire, et nous sommes d'accord, mais non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles, et je ne vois pas quelle est la raison qui ferait qu'après avoir utilisé l'ULTOMIRIS, un anti-C5 qui est présent, on irait utiliser, si cela ne marche pas, le zilucoplan.

François-Jérôme Authier.- Une des raisons serait que l'on ait un échappement d'effet, par exemple s'il y a une immunisation anti-ULTOMIRIS, comme nous l'avons vu dans le REMICADE par exemple.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais pour le moment nous n'avons aucune donnée là-dessus.

François-Jérôme Authier.- Il n'y a pas de données pour l'instant, nous sommes complètement d'accord. Sur l'intolérance, il peut y avoir une question d'allergie à un produit, de réaction allergique à la deuxième ou troisième injection. Ce sont des choses qui se voient, qui peuvent arriver, qui ne sont pas très fréquentes mais qui se voient. Par exemple, c'est rare mais les immunoglobulines intraveineuses peuvent donner des méningites aseptiques mais parfois très sévères. Nous avons comme cela, éventuellement, des effets d'intolérance. Je pense que cela reste intéressant de l'avoir à disposition en tout cas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci beaucoup. À la prochaine sur la myasthénie. Nous allons délibérer.

François-Jérôme Authier.- Au revoir.

(François-Jérôme Authier quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est le sujet que nous avons discuté, qui était celui de savoir si nous pouvons considérer les médicaments que nous avons vus récemment comme des traitements appropriés ou pas. Quand même, considérer que l'on va mettre un anti-C5 derrière un anti-C5, je trouve que c'est un peu compliqué. Après, il y avait des problèmes de chronologie, Sophie. Est-ce que dans les problèmes de chronologie, notre doctrine actuelle permet éventuellement d'aller au-delà de cette question des traitements appropriés ? Les traitements appropriés, manifestement, à ce niveau-là, actuellement, nous en avons.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est un peu compliqué. Un des points est que dans l'indication, nous sommes vraiment en dernier recours. Depuis le début, dans les accès précoces, quand nous étions dans cette situation de dernier recours, nous considérions qu'il n'y avait pas de traitement approprié et nous justifions cela ainsi.

Michel Clanet, Vice-Président.- En dernier recours je veux bien, mais là nous avons un médicament qui est de la même famille. Même si nous avons quelques éléments, c'est-à-dire qu'il est sous-cutané, c'est un peptide, etc., c'est la même famille qu'un des médicaments que nous venons de prendre récemment. Pour moi, ce n'est pas simple quand même.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et ce n'est pas innovant.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Michel, j'aimerais ajouter que nous sommes en train de réfléchir pour faire évoluer la définition du traitement approprié pour mieux prendre en compte les développements concomitants ou les produits qui arrivent comme cela de façon concomitante, comme l'a souligné l'expert. Aujourd'hui, sur le plan scientifique, nous n'avons pas d'élément permettant de différencier les trois produits en termes d'efficacité. ULTOMIRIS et VYVGART ne sont pas encore remboursés de façon pérenne. Vous les avez vus en droit commun, mais ils ne sont pas encore inscrits au Journal officiel.

Dans la doctrine, quand on dit que pour être considéré comme approprié le médicament doit être pris en charge par la solidarité nationale, à ce stade nous ne savons pas si la prise en charge veut dire l'inscription au Journal officiel ou juste le fait que le produit soit pris en charge dans le cadre d'un dispositif dérogatoire. C'est un point que nous sommes en train de voir pour essayer de le faire évoluer avec le service juridique, pour voir s'il faut prendre en compte l'inscription au Journal officiel ou juste la prise en charge par exemple en ATU post-AMM.

Michel Clanet, Vice-Président.- À mon avis, ce serait le seul point qui permettrait de considérer qu'il n'y a pas de traitement approprié, puisqu'ils sont développés de la même façon. Après, c'est la course à l'échalote, c'est le premier qui est là.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement. Sinon, vous risquez justement de promouvoir le premier qui est là. C'est-à-dire que vous risquez de ne pas prendre le second qui arrivera, même s'ils ont le même niveau de preuve, et vous allez avoir dans les mois à venir d'autres produits qui arriveront de façon concomitante, avec parfois même des développements qui sont plus robustes. Si nous appliquons la règle qui dit « c'est le premier arrivé et on ne prend pas les seconds », vous risquez de promouvoir la vitesse de mise à disposition et pas la qualité de la démonstration.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si, parce qu'il y aura l'innovation. S'il y a une meilleure démonstration, cela conforte l'innovation. Ce n'est pas le mécanisme qui prime.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Non, parce que si vous en avez un qui est arrivé et qu'ils ne se sont pas comparés, même si le second a un meilleur niveau de preuve, vous ne pouvez pas dire qu'il est plus innovant que l'autre.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si, je peux, je me permets de le dire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y en a aucun des trois qui se soit comparé.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Les trois ne se sont pas comparés.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'ULTOMIRIS, le zilucoplan et le VYVGART ne se sont absolument pas comparés.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je comprends, mais je force le trait. Si nous avons une étude monobras versus une phase 3, même imparfaite, je préfère la phase 3 à l'étude monobras, si vous voulez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, nous sommes bien d'accord, mais là nous avons des phases 3 pour tous les trois contre placebo, en myasthénie réfractaire, donc au même niveau, avec des résultats qui sont équivalents si l'on prend les écarts types.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- L'accès précoce est-il un partage de camembert entre les industriels ou vise-t-il à satisfaire un besoin non couvert pour les patients ? J'espère que c'est plutôt la deuxième option.

Michel Clanet, Vice-Président.- Justement, c'est la question que nous sommes en train de discuter de plus en plus, puisque nous voyons arriver ce genre de médicaments dans ces situations. Effectivement, je serais assez favorable au fait de dire que l'innovation, c'est le premier qui arrive, mais c'est compliqué. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais levé la main avant que Thierno n'affiche la diapositive. Je voulais juste savoir si aujourd'hui les deux autres C5 inhibiteurs étaient disponibles en accès précoce. Personnellement, je suis sensible à l'argument disant que si on ne donne la prime qu'au premier qui aurait un développement plus médiocre que le deuxième, ce serait un peu contre-productif. Là, en l'occurrence, les autres sont-ils disponibles en accès précoce ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'ULTOMIRIS est disponible, oui. SOLIRIS n'est pas pris en charge par la solidarité nationale.

Michel Clanet, Vice-Président.- VYVGART, nous l'avons pris il y a un mois.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- SOLIRIS n'a pas demandé le remboursement, mais il a l'AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ont l'AMM depuis 2017, mais ils n'ont pas sollicité le remboursement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils avaient ULTOMIRIS derrière.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si c'est « premier arrivé, premier servi », on va accélérer le développement et nous aurons des essais qui seront de plus en plus mauvais, donc je pense qu'il faut faire attention à ne pas générer une inégalité avec les plus sérieux qui seraient pénalisés et les moins sérieux qui seraient validés. Je reste donc très dubitative sur cette réflexion.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est le vrai problème. Nous commençons à le voir sur les qualités de développement. Nous avons des produits qui arrivent quelques mois après, mais avec parfois des niveaux de preuve plus élevés que certains que vous voyez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais s'il est plus sérieux, il est innovant automatiquement. Si la qualité de la démonstration est meilleure, s'il est plus robuste, nous allons automatiquement considérer qu'il est innovant par rapport à l'autre. Là, nous sommes dans des médicaments qui pour le moment ne se sont pas comparés et qui ont des efficacités a priori équivalentes.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je suis d'accord, Michel, mais laisse-moi juste rebondir sur cela. Si c'est la même gamme de médicaments, nous ne pourrions pas dire qu'il n'y a pas de traitement approprié puisque nous l'aurons validé. Il me paraît donc dangereux de dire que s'il y a déjà un accès précoce, on ne prend pas le second, sans plus d'explications. On va donc accélérer les essais de faible qualité et on va amplifier les essais qui seront bâclés et pas forcément repris derrière. Ce seront des blockbusters comme l'iPhone, en gros.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous prenons une dernière question, puis nous votons. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'un des critères de l'innovation est quand même que le besoin soit non couvert, et c'est vraiment le but des accès précoces à mon avis. Dans le cadre de cette idée, je voulais savoir si la population de patients réfractaires à tout existe vraiment vu la multiplicité des traitements possibles. Il y a toujours cette demande récurrente dans une population réfractaire à tout, en dernier recours, en dernière ligne, etc., mais cette population existe-t-elle et est-elle celle des essais thérapeutiques ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, il existe quelques patients avec une myasthénie extrêmement grave, qui sont lourdement handicapés, en grade III ou IV, malgré les thérapeutiques. Il m'est arrivé d'avoir des patients qui ont plus de 600 échanges plasmatiques, avec un échange plasmatique toutes les trois semaines pendant des années. Maintenant on a changé ces approches, mais effectivement, il y a une petite fraction de patients qui existe dans cet environnement-là. Par contre, je n'ai aucune notion de l'efficacité des dernières immunothérapies sur ces patients. Il en reste un petit groupe qui sont des maladies graves, effectivement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est le point. En cancérologie, nous nous étions dit que quand le médicament était prescrit en toute dernière ligne, nous n'avions pas forcément la validation de l'efficacité du traitement justement dans cette indication un peu par défaut.

Michel Clanet, Vice-Président.- Même là, tu vois, si j'ai un patient à traiter comme cela et si je viens de le mettre sous ULTOMIRIS, si l'ULTOMIRIS ne marche pas, je ne sais pas si je vais le mettre sous anti-C5, un peptide. Je ne vois pas ce qui va me pousser à mettre le médicament de la même famille.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, je comprends.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je vous rappelle juste un point de doctrine que nous n'utilisons pas très souvent, par rapport aux traitements appropriés. Nous avons noté « la HAS précise qu'à efficacité non inférieure ou présumée équivalente, une alternative thérapeutique n'a pas été considérée comme un traitement approprié dès lors que le médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce permettrait de simplifier le parcours de soins ou d'avoir un impact organisationnel positif, par exemple le parcours de soins à l'hôpital ou en ville ». Il me semble que ce produit permet d'avoir un parcours de soins facilité, puisque la première injection se fait à l'hôpital, mais les autres se font en ville.

Michel Clanet, Vice-Président.- Elles se font tous les jours en sous-cutané. Je crois que nous avons tous les éléments pour voter. De toute façon, ce n'est pas nous qui prenons la décision définitive. D'abord, je vous propose de voter « oui » ou « non ». Si nous ne sommes pas favorables, nous voterons question par question.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 12 voix pour l'accès précoce, 5 voix contre et 2 abstentions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, donc nous ne revotons pas. C'est un avis favorable, mais il faudra que nous résolvions ce problème, Sophie.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Michel, je ne comprends absolument pas ce vote quand on regarde les quatre critères. Peut-on les remettre à l'écran ? Y a-t-il des traitements appropriés ? Il y a des traitements appropriés. Le critère « innovant » est très discutable, et « le traitement ne peut être différé », ce n'est pas vrai.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons discuté longtemps pour savoir si nous acceptions l'idée que les autres traitements étaient des traitements appropriés ou pas. Après, chacun y est allé de sa façon de voir les choses, mais effectivement nous sommes dans une situation d'ambiguïté qui se repose de plus en plus dans ces situations, donc il faut que nous résolvions ce problème, soit par une évolution de la doctrine, soit par une rigueur plus marquée vis-à-vis de cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il ne sera utilisé qu'après un anti-C5 de type ravulizumab.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Il sera au même niveau que les autres. En raison du développement concomitant, il sera utilisé au même niveau que l'ULTOMIRIS et le VYVGART.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si ULTOMIRIS a un accès possible...

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est le cas actuellement d'ULTOMIRIS et VYVGART. Ils sont au même niveau de la prise en charge, donc si vous considérez que c'est un développement concomitant, les médecins vont choisir entre ULTOMIRIS, VYVGART et celui-là.

Sophie Kelley, pour la HAS.- L'avantage de celui-ci est qu'il permet de simplifier le parcours de soins. C'est l'une des exceptions qui permettent de recaler les comparateurs cliniquement pertinents en tant que traitements appropriés.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est un développement concomitant, quand même. C'est pour cela, Patrick. Nous avons toujours tenu compte du développement concomitant dans l'évaluation des médicaments.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans les accès précoces, nous avons fait évoluer les choses, justement. Au départ, nous avons dit que c'était 1 mois dans la première doctrine, puis nous avons fait évoluer les choses. Cela reste une argumentation qui est un peu artificielle et je crois vraiment qu'il faut que nous avancions sur ce sujet pour ne pas être en permanence dans

cette situation où nous ne sommes pas bien, les uns ou les autres, dans les votes que nous faisons.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Catherine, j'ajoute que c'est donner un mauvais signal au laboratoire, qui va penser que c'est un bon médicament alors que le plan de développement est vraiment mauvais. Il n'y a pas de comparateur et on va continuer à accepter des traitements qui n'ont pas de comparateur alors que nous avons des traitements disponibles et il n'y a aucune preuve que celui-là soit meilleur que les autres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Les deux autres, c'est pareil. Nous les avons acceptés de la même façon.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Jusqu'où allons-nous aller ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je suis bien d'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons vous proposer une petite séance de travail pour réfléchir à ces questions.