



## **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. Avis économique VYVGART (ARGENX FRANCE) – ECO-EFFI 591**

**M. SERRIER.-** Le premier dossier par lequel nous allons commencer aujourd'hui, VYVGART, dans l'indication de myasthénie auto-immune généralisée. Les rapporteurs sont Pierre et moi-même. Je précise tout de suite qu'il n'y a aucun déport. Comme d'habitude, s'il y a des personnes qui pensent qu'elles doivent se déporter, qu'elles se manifestent. C'est aux chefs de projet.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Merci Hassan pour l'introduction du dossier. On va pouvoir donc se lancer directement.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je propose de commencer par le contexte de ce dossier. Concernant le contexte réglementaire, il s'agit d'une demande de primo-inscription sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des collectivités. VYVGART dispose du statut de médicament orphelin depuis 2018. Il dispose également d'une AMM en procédure centralisée obtenue le 10 août 2022, en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. VYVGART est disponible pour les patients grâce à l'accès compassionnel depuis le 16 décembre 2021. Ensuite, il a été mis à disposition dans le cadre de son accès précoce obtenu le 21 juillet 2022.

Concernant les revendications de l'industriel, l'indication sollicitée au remboursement est superposable à celle de l'AMM. L'industriel a revendiqué un SMR important et une ASMR III modérée. Le prix revendiqué est de [REDACTED] euros pour un flacon de 400 milligrammes. Aucun impact sur l'organisation des soins, les pratiques des professionnels ou les conditions de prise en charge des malades n'est revendiqué par l'industriel.

La population cible dans l'indication est d'environ 3 000 patients prévalents et 232 patients incidents. Le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication est de [REDACTED] d'euros sur la deuxième année pleine de commercialisation. Il y a donc une analyse d'impact budgétaire.

Enfin, il y avait deux contributions d'associations de patients qui étaient disponibles dans ce dossier.

Concernant le contexte clinique et la description de la pathologie, la myasthénie est une maladie auto-immune chronique qui se caractérise par une succession de poussées et de rémissions. La myasthénie généralisée, modérée à sévère, est notamment caractérisée par des faiblesses musculaires continues et invalidantes. Le plus gros risque dans cette maladie, est la survenue de crises myasthéniques qui correspondent à une insuffisance respiratoire, des signes d'atteintes bulbaires, et qui finalement engagent le pronostic vital.

Concernant la description de la prise en charge. Tout d'abord, VYVGART est administré en intraveineuse par cycle de perfusion hebdomadaire pendant quatre semaines. L'administration des cycles de traitement est dépendante de l'évaluation clinique du patient.

Concernant la prise en charge, le premier traitement recommandé dans la maladie est donc les inhibiteurs d'acétylcholinestérase. En cas d'absence de réponse, il est recommandé d'ajouter un traitement par immunomodulateur. Il existe les immunomodulateurs de première ligne, qui sont les corticostéroïdes, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. Il est possible d'utiliser des immunomodulateurs de seconde ligne qui sont la cyclosporine, le tacrolimus et le méthotrexate.

En cas d'absence de réponse avec ces thérapies conventionnelles, il est possible d'ajouter un traitement supplémentaire qui correspond soit à des cures immunoglobulines chroniques qui sont prescrites en hors AMM, soit un traitement chronique d'échange plasmatique. Il est également possible d'ajouter du rituximab également en hors AMM. Il existe la spécialité éculizumab, qui peut donc être ajoutée, mais qui aujourd'hui n'est pas prise en charge en France. Enfin, le ravulizumab est en développement concomitant et disponible aujourd'hui auprès des patients dans le cadre de son accès précoce.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** La demande d'inscription a, en partie, reposé sur l'essai pivot ADAPT. C'est un essai clinique de phase III de supériorité, multicentrique, randomisé, en double aveugle et en groupe parallèle conduit dans 15 pays.

L'objectif de cet essai était d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'efgartigimod alfa chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée. Les options comparées étaient d'une part l'efgartigimod alfa en association à des traitements standards versus le placebo en association à des traitements standards.

Le critère de jugement principal de l'essai était le pourcentage de patients répondeurs sur le score MG-ADL, le score fonctionnel lors du premier cycle de traitement, c'est-à-dire à 15 semaines. On reviendra sur ce critère de jugement principal. L'efgartigimod alfa a démontré sa supériorité sur ce critère principal. À l'issue du premier cycle, 67,7 % des patients étaient répondeurs, contre environ 30 % dans le groupe placebo, soit un odd ratio de 4,95, avec un intervalle de confiance qui s'étend de 2,2 à 11,5.

Le contexte étant présenté, nous pouvons commencer avec la présentation de l'analyse de l'efficience. Les choix structurants : l'objectif de l'analyse était d'évaluer l'efficience de VYVGART par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans l'indication revendiquée au remboursement. Les analyses conduites ont été une analyse coût-utilité, accompagnée d'une analyse coût-efficacité. La perspective retenue est celle d'une perspective collective restreinte au système de santé. L'horizon temporel est de vie entière correspond à une situation de 53 ans, sur

lequel nous reviendrons. Le taux d'actualisation de 2,5 %, puis 1,5 %. La population d'analyse correspond à la population d'indication revendiquée au remboursement. Mis à part l'horizon temporel, l'ensemble de ces choix est acceptable et/ou conforme aux recommandations.

S'agissant de l'horizon temporel, on a pu en discuter et aborder ce sujet, notamment en GT Eco. Le choix de vie entière a été suivi par l'industriel, par une histoire naturelle de maladie, par l'espérance de vie dans la myasthénie généralisée, proche de celle de la population française d'après l'industriel, l'âge des patients dans l'essai d'environ 47 ans, enfin d'une amplitude suggérée de l'efgartigimod alfa constante au cours du temps.

De prime abord, au regard de la chronicité de la maladie, un horizon vie entière pourrait apparaître pertinent. Toutefois, nous rappelons que le choix de l'horizon temporel relève d'un arbitrage tenant notamment compte de l'incertitude générée par les hypothèses fortes. En l'espèce, on a des hypothèses fortes de modélisation et l'extrapolation qui génèrent une incertitude importante, compte tenu notamment des données à disposition, et qui sont par ailleurs inadéquatement explorées. On a en tête ici particulièrement des hypothèses relatives à l'efficacité des traitements sur lesquels nous reviendrons par la suite, et également des hypothèses relatives à la survie des patients à travers des liens qui sont formulés avec le score MG-ADL et la survenue des crises et d'autres pas entre le score MG-ADL et la dose de corticoïde.

Comme discuté, le choix d'horizon temporel fait l'objet d'une réserve méthodologique importante au regard d'incertitudes générées par les choix. L'hypothèse de modélisation concernant l'efficacité des traitements est la survie des patients, comme expliqué.

Concernant les options comparées, l'intervention évaluée est l'efgartigimod alfa en association au mix de thérapies conventionnelles. Les interventions comparées sont le mix de thérapies conventionnelles seul et le ravulizumab, traitement mis à disposition, notamment à travers l'accès précoce, en association également au mix de thérapies conventionnelles.

Concernant la transposabilité de la composition du mix de thérapie conventionnelle à la pratique française, cela correspond aux données de l'essai ADAPT. Il a été jugé que c'était comparable. Toutefois, des précautions sont à prendre compte tenu du nombre de patients français de l'étude MyRealWorldMG, pour laquelle la comparaison a été utilisée.

Concernant un point important, l'identification du ravulizumab comme une alternative de la mobilisation. Compte tenu de sa mise à disposition à travers le dispositif d'accès précoce et la disponibilité d'un prix public, le ravulizumab pourrait, nous le convenons, constituer une alternative thérapeutique d'intérêt. Toutefois, nous allons le voir par la suite, son intégration à l'analyse soulève une réserve méthodologique majeure.

Par ailleurs, nous soulignons que compte tenu d'un développement concomitant au VYVGART et du manque de robustesse anticipé de la comparaison indirecte sur laquelle repose son inclusion à l'analyse identifiée au stade de l'échange technique avec l'industriel, le ravulizumab n'était pas nécessairement attendu en analyse de référence. C'est l'analyse critique que nous vous proposons d'adopter sur ce point particulier.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Concernant la population simulée dans le modèle, il s'agit de la population de l'essai ADAPT et les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai ADAPT ont pu être comparés aux caractéristiques des patients du registre de la Banque nationale des données de maladies rares et de l'étude observationnelle MyRealWorld.

Comme nous l'avons présenté en GTE, nous observons des différences concernant l'âge d'inclusion et la sévérité de la maladie évaluée par la classification MGFA.

L'industriel justifie les différences observées concernant l'âge dans la Banque nationale des données de maladies rares, puisque ce registre inclut des patients dont la maladie est contrôlée. Cette justification semble acceptable. De plus, il faut noter qu'il y a peu de données disponibles dans le cadre de cette maladie, qui est une maladie rare.

Pour évaluer l'incertitude autour de l'âge, l'industriel propose une analyse de sensibilité avec les données du registre BNDMR. L'incertitude autour de l'âge est correctement explorée et on observe que cette analyse de sensibilité entraîne une variation du RDCR de 32 %. Finalement, l'impact de l'âge est important sur les résultats.

Concernant la sévérité de la maladie évaluée par la classification MGFA, ici, l'industriel ne justifie pas cette différence. Toutefois, il propose une analyse de sensibilité avec les scores MG-ADL à l'inclusion dans l'étude MyRealWorld. En effet, la classification MGFA n'est pas considérée dans le modèle. Toutefois, l'incertitude autour de la sévérité de la maladie évaluée par la classification MGFA n'est pas explorée dans l'analyse.

La variation du RDCR ne peut pas être estimée et l'impact sur le résultat de la sévérité de la maladie selon la classification MGFA n'est pas pleinement explorée.

Au regard de ces éléments, nous proposons une réserve importante qui est la suivante : la transposabilité de la population simulée à la population française non assurée, au regard notamment des différences observées en matière d'âge et de sévérité de la maladie.

Concernant la structure du modèle, il s'agit d'un modèle de Markov à six états de santé, dont quatre états de santé sont relatifs au score MG-ADL. Un état de santé correspond à l'état de santé crise, et il y a un état de santé qui est l'état de santé Décès. Les patients dans l'état de santé-crise

vont y rester pendant un cycle, puis vont transiter vers les scores MG-ADL supérieurs ou égal à 10 ou vers l'état Décès.

La structure du modèle est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie. Dans l'objectif de modéliser au mieux la maladie, plusieurs événements et risques de mortalité sont considérés dans le modèle.

Tout d'abord, nous avons la crise qui correspond uniquement à l'aggravation de l'état de santé général du patient, qui va nécessiter une intubation, une ventilation, un recours à un traitement spécifique, qui va durer en moyenne quatre semaines et qui va être associé à une mortalité accrue. Les crises dans le modèle ont un impact sur les coûts, la qualité de vie, l'évolution des patients vers un autre état de santé et également la survie. Il est proposé de considérer que la survenue des crises d'un modèle est indépendante du traitement reçu, mais dépendante de l'état de santé relatif à la sévérité de la maladie.

Concernant les exacerbations, il s'agit cliniquement d'une aggravation transitoire de l'état de santé du patient, qui va également nécessiter un recours à un traitement spécifique au cours d'une hospitalisation. Les exacerbations dans le modèle vont avoir un impact uniquement sur les coûts et les utilités et il est proposé de considérer que les exacerbations sont indépendantes du traitement reçu, mais dépendantes de l'état de santé relatif à la sévérité de la maladie.

Ensuite, nous avons les cures chroniques d'immunoglobulines. Cliniquement, il est considéré que les patients ayant un stade sévère de la maladie vont recevoir des immunoglobulines en cure chronique. Cette hypothèse va avoir, dans le modèle, un impact sur les coûts et les patients ayant un stade sévère de la maladie correspondent dans le modèle à 80 % des patients de l'état de santé MG-ADL supérieur ou égal à 10.

Enfin, nous retrouvons l'utilisation chronique des glucocorticoïdes. L'utilisation chronique des glucocorticoïdes est associée à un surrisque de mortalité, qui est différencié selon la dose de glucocorticoïdes administrée. Dans le modèle, l'utilisation des glucocorticoïdes à long terme va avoir un impact sur les coûts et la qualité de vie, puisqu'ils vont générer des événements indésirables qu'il faudra prendre en charge. Mais ils vont également avoir un impact sur la survie des patients. Il est proposé dans le modèle d'appliquer une diminution de doses des glucocorticoïdes qui va être dépendante du score MG-ADL.

Finalement, nous avons, en GTE, analysé le lien entre la survenue des événements et la sévérité de la maladie, l'exploration et l'impact de cette hypothèse dans le modèle et sur les résultats.

Pour la crise, la relation entre la survenue des crises et la sévérité de la maladie est établie dans la littérature avec la classification MGFA, mais finalement, il persiste une incertitude quant à la transposabilité de cette relation au score MG-ADL.

L'analyse de sensibilité qui est proposée pour explorer cette relation dans le dossier est partielle, et les crises impactent la survie, les coûts et les utilités. Aussi, au regard de ces éléments, nous proposons une réserve importante.

Concernant les exacerbations, la relation entre la survenue des exacerbations et la sévérité de la maladie n'est pas établie dans la littérature. Par contre l'analyse de sensibilité proposée permet d'explorer pleinement cette relation. Les exacerbations ont un impact uniquement sur les coûts et les utilités. Aussi, nous proposons une réserve mineure.

Concernant les cures d'immunoglobulines, il est établi dans la littérature que les cures chroniques d'immunoglobulines doivent être privilégiées chez les patients sévères. Toutefois, il persiste également une incertitude quant à la transposabilité au score MG-ADL. Il n'y a pas d'analyse de sensibilité autour de cette hypothèse. Les cures d'immunoglobuline ont un impact uniquement sur les coûts. Aussi, nous proposons une réserve mineure.

Enfin, concernant la diminution des glucocorticoïdes, la relation avec la sévérité de la maladie n'est pas établie dans la littérature. L'analyse de sensibilité proposée dans le dossier est inadéquate. Or la diminution des glucocorticoïdes a un impact sur la survie, les coûts et la qualité de vie. Aussi, nous proposons une réserve importante.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Passons à d'autres hypothèses de modélisation, nous avons choisi de nous pencher particulièrement sur les hypothèses relatives à la modélisation de l'efficacité dans le temps. Concernant l'efgartigimod alfa, nous avons un maintien d'un effet traitement identique au cours des différents cycles de traitement qui sont supposés. Concernant le ravulizumab, nous avons une hypothèse de maintien de l'effet traitement relatif à partir du sixième cycle, donc à partir de la temporalité qui correspond à l'évaluation de la réponse dans l'essai clinique pivot. Pour le mix de thérapies conventionnelles, nous avons également une hypothèse de maintien de l'effet traitement relatif à partir du premier cycle, sauf en cas de crise, de même pour le ravulizumab.

Pour tester ce mix de trois hypothèses dans les (inaudible 0.24.22), aux trois traitements, nous avons une analyse de sensibilité en scénario qui est proposée, qui suppose une perte d'efficacité de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab, avec un retour à distribution des scores MG-ADL à l'initiation, c'est-à-dire une perte d'efficacité totale, bien que les patients soient toujours traités par le mix des thérapies conventionnelles, et ce pour 2 % des patients à un an, puis 20 %. En

parallèle, on a un maintien des coûts des traitements pour lesquels une perte d'efficacité est supposée et pour lesquels on pourrait attendre un arrêt du traitement.

Nous avons estimé que compte tenu du suivi et de la durée de la simulation, ces hypothèses de maintien d'une part de l'efficacité des traitements à chacun des cycles et d'un maintien d'un effet relatif dans le temps, sont des hypothèses fortes. L'analyse des données de sensibilité en scénario, associée n'est pas pertinente pour explorer l'incertitude générée.

Ces choix font l'objet d'une réserve méthodologique importante pour laquelle on peut lire le libellé : hypothèses incertaines de maintien, d'une part, d'un effet identique au cours des différents cycles de traitement par efgartigimod alfa et de l'effet relatif du ravulizumab, au regard notamment de la durée de suivi des patients et de la durée de la simulation. Analyse de sensibilité en scénario associée non pertinente.

En l'absence de données comparatives, l'industriel a développé une méta-analyse en réseau, dont le réseau vous est présenté sur votre droite. Il repose sur deux essais : l'essai ADAPT comparant, comme nous l'avons expliqué, le placebo l'efgartigimod alfa, et d'autre part, l'essai CHAMPION-MG (pour myasthénie généralisée) comparant le ravulizumab au placebo.

L'industriel a développé un tableau comparant les principales caractéristiques tant en matière de design, d'intervention et de population incluse dans les essais. Ce sont tous deux des essais en association au *standard of care* en mix de thérapies conventionnelles, les essais de phase III. Nous vous proposons de porter dans un premier temps une attention particulière sur les critères de jugement.

Comme présenté en introduction, le critère de jugement principal de l'essai ADAPT repose sur la réponse. C'est le pourcentage de patients répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement, c'est-à-dire à 4 semaines.

Du côté de l'essai CHAMPION-MG, le critère de jugement principal repose sur la variation du score MG-ADL, et ceci est observé à 26 semaines par rapport à l'inclusion. Pour répondre à son objectif de comparaison des deux traitements, l'industriel a défini dans la méta-analyse en réseau un critère de jugement principal reposant sur la variation du score. Il a pour cela fait appel aux données d'ADAPT, mais qui ne sont pas celles du critère de jugement principal qui était, comme exprimé, par le pourcentage de réponses.

Ce critère de jugement de la méta-analyse en réseau reposant sur la variation du score MG-ADL n'est pas méthodologiquement acceptable, étant donné qu'il y a eu recours aux données individuelles qui n'étaient pas prévues. Il est considéré que les résultats de la méta-analyse en réseau ont une portée exploratoire.

J'ai vu qu'une main était levée. Prend-on les questions maintenant ou plus tard ?

**M. SERRIER.-** C'est une question bouillante, donc on va peut-être la prendre maintenant. Marc.

**M. BARDOU.-** Merci. Je ne suis pas sûr de bien comprendre pourquoi vous disqualifiez comme ça la méta-analyse sur le fait qu'elle soit basée sur la prise en compte des données individuelles et non pas des données globales de l'étude. Pour moi, c'est une approche relativement classique dans les méta-analyses. Même si j'ai bien compris que le critère du jugement, la façon dont elle était exprimée, n'était pas la même, mais c'est la même chose qui a été mesurée. Je me demande si ce n'est pas un jugement un peu sévère.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il y a deux choses. Il y a d'une part, comme expliqué, le fait qu'on n'a pas la définition d'un critère de jugement similaire. Il y a par ailleurs également le fait qu'on ait une temporalité de l'évaluation qui soit différente : à 4 semaines pour un traitement et à 26 semaines pour l'autre. On a cherché à comparer et à mettre face à face l'efficacité de ces deux traitements, alors que la temporalité et même le mode d'administration par la suite vont différer entre les traitements. Le traitement VYVGART est cyclique et aux besoins, et un traitement par le ravulizumab qui est maintenu dans le temps.

Pour être bien clair, pour reprendre tes termes Marc, la disqualification à ce stade touche plus à ce que l'on pourrait qualifier de données exploratoires, mais pour l'instant, on souhaiterait dérouler le raisonnement pour continuer à abonder dans les différentes faiblesses méthodologiques qui ont été identifiées dans cette comparaison indirecte.

**M. BARDOU.-** Parfait, merci.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il a été observé une hétérogénéité de certaines caractéristiques démographiques entre les deux populations, en particulier s'agissant de l'âge. Les patients de l'essai ADAPT sont plus jeunes que les patients de l'essai d'environ 8 ou 9 ans. Également au niveau du sexe, on a une proportion de femmes plus importante dans l'essai ADAPT, et c'est représenté par une différence d'environ 15 points de pourcentage entre les deux essais.

Ces différences observées nous ont conduits notamment à nous questionner sur l'existence de potentiels modificateurs de l'effet traitement. C'est quelque chose qui doit être intégré et discuté lorsque l'on conduit une méta-analyse en réseau.

À ce sujet, l'industriel a développé une discussion très limitée, que je peux vous lire : tous les modificateurs potentiels de l'effet du traitement testé dans l'étude ADAPT n'ont montré aucun effet statistiquement significatif sur l'état de traitement. Il est évoqué un certain nombre de variables sans que l'intérêt porté à ces dernières n'ait été expliqué ou justifié. Par ailleurs, aucune analyse statistique permettant de tester l'impact de potentiels modificateurs de l'effet des

traitements ne semble techniquement réalisable du fait du nombre d'essais constitutifs du réseau sur lequel repose la méta-analyse.

Enfin, au-delà même de l'ensemble de ces faiblesses ou problématiques méthodologiques, si on s'attarde sur les résultats exploratoires de la méta-analyse, qu'on considère ces résultats au moment dit de meilleure réponse, c'est-à-dire à quatre semaines pour VYVGART et à 26 semaines pour le ravulizumab. On observe que la différence, le changement moyen du score MG-ADL est de 1,2, mais qu'il n'est pas statistiquement significatif finalement, que son intervalle de confiance comprend le 0.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il nous a semblé que les données de la méta-analyse ne pouvaient être considérées comme valides et qu'elles devaient faire l'objet d'une réserve méthodologique majeure pour laquelle on a essayé de synthétiser l'ensemble des problématiques au sein du libellé : robustesse de la méta-analyse en réseau non assurée, en raison notamment des différences de définition des critères de jugement principaux des essais, des différences observées en matière d'âge et de sexe entre les deux populations, en l'absence d'exploration et de discussion limitée quant aux potentiels modificateurs d'effet des traitements.

L'administration du traitement repose sur plusieurs cycles, phases, une période de traitement, une période d'inter-traitements obligatoire, puis, selon la réponse des patients, des états tunnel. Là, nous souhaitons nous pencher plus particulièrement sur la modélisation de l'efficacité des périodes de traitement dans la modélisation.

Dans le tableau en haut à gauche, vous sont présentées les données qui sont mobilisées pour modéliser les différents cycles de traitement. Le premier cycle repose sur les données du premier cycle de l'essai et à partir du deuxième cycle, et pour les cycles suivants, vont être également mobilisées les données de l'essai ADAPT, des patients répondeurs également. Mais on va modéliser de façon répétée l'efficacité observée au cycle 2 pour le cycle 2, mais également les différents cycles de traitement qui vont suivre.

Tout d'abord, ce recours aux données du cycle 2 est un choix qui n'a pas été justifié par l'industriel. Par ailleurs, il nous apparaît que c'est un choix moins robuste, si l'on se base sur le nombre d'observations. On a 36 observations pour le cycle 2 *versus* 51 pour le cycle 1. Par ailleurs, il nous apparaît que c'est un choix qui paraît favorable au produit. En témoignent les matrices de transition sur lesquelles nous n'allons pas forcément revenir actuellement, mais l'efficacité simulée pour les deuxièmes cycles semble être meilleure que celle du premier. Ce choix apparaît en contradiction avec l'hypothèse de modélisation d'un maintien de l'efficacité des cycles de traitement au cours du temps, fondée sur une démonstration qualifiée d'amplitude d'effets constants par rapport à l'industriel. Enfin, ce choix est partiellement testé par une analyse de

sensibilité en scénario, considérant l'ensemble des données agrégées, d'ADAPT et d'ADAPT+, qui est l'étude d'extension. D'après l'industriel, il permettait de mobiliser plus d'observations, mais il ne nous a pas apporté le nombre d'observations sur lesquelles cela reposait.

Cela a été exposé en GT Éco. Nous proposons que ce choix fasse l'objet d'une réserve méthodologique importante, pour absence de justification du choix des données sur lesquelles repose l'estimation des probabilités de transition modélisant l'efficacité à partir du deuxième cycle de traitement. Nous ajoutons que l'analyse de sensibilité en scénario associée est non pertinente.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Ensuite, concernant les estimations des arrêts de traitement de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab, deux types d'arrêts de traitement sont considérés. Nous avons les arrêts de traitement pour absence de réponse et les arrêts de traitement pour autre raison que l'absence de réponse. Pour absence de réponse, les arrêts de traitement sont estimés à partir d'un taux d'arrêt observé dans les essais cliniques ADPAT et CHAMPION-MG. Pour autre raison qu'absence de réponse, pour l'efgartigimod alfa, on estime une probabilité d'arrêt à partir de la courbe de Kaplan-Meier de la durée de traitement de l'essai ADAPT, qui est par la suite extrapolé par la distribution exponentielle. Et pour le ravulizumab, on estime une probabilité d'arrêt constante par cycle, qui est calculée à partir du nombre d'évènements observés dans l'essai CHAMPION-MG et de la période de suivi cumulé.

Les sources de données pour estimer ces arrêts de traitement sont cohérentes. Toutefois, les durées de suivi des essais nécessitent de faire des hypothèses d'extrapolation. Pour l'efgartigimod alfa dans la méthode d'estimation, on relève plusieurs limites. Tout d'abord, le point d'application à partir duquel l'estimation des probabilités repose sur l'ajustement plutôt que sur la courbe de Kaplan-Meier n'est pas précisé dans le dossier. Par ailleurs, l'extrapolation semble fragile au regard du nombre d'évènements observés, qui est de 13 dans les courbes de Kaplan-Meier. Enfin, la plausibilité de la courbe extrapolée n'est pas discutée dans le dossier.

Pour le ravulizumab, la probabilité d'arrêt constante par cycle nous semble acceptable, mais fragile au regard du nombre d'évènements observés, qui est de 7.

Finalement, le cumul des limites relatives aux deux méthodes d'estimation, le choix d'approches de modélisation hétérogènes entre l'efgartigimod alfa et le ravulizumab et le manque de robustesse des données génère de l'incertitude. Nous proposons donc une réserve importante pour l'estimation incertaine des durées de traitement, pour des raisons autres que l'absence de réponse, compte tenu notamment des méthodes et des approches de modélisation non comparables entre les traitements et de l'absence de discussion et d'analyse de sensibilité.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** En ce qui concerne l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé. Au cours de l'essai ADAPT, la qualité de vie a été collectée par l'administration du questionnaire EQ-5D-5L. C'est sur ces données qu'ont reposé en analyse de référence, la mesure et la valorisation de l'utilité. Pour spécifiquement les états de santé relatifs à la sévérité de la maladie, il a été fait recours à un modèle mixte à mesures répétées. En analyse de sensibilité, les données du registre MyRealWorldMG ont été mobilisées. En variable d'indépendance, le score MG-ADL a été défini. Ce choix de modèle, la spécification du modèle nous a semblé acceptable et permet de tenir compte notamment de l'aspect longitudinal des mesures.

Concernant l'état crise, nous n'allons pas forcément traiter cela en détail. Nous l'avons vu plus précisément en GT Eco, mais compte tenu du nombre d'observations limité, 20, et de la donnée valorisée en comparaison à ce qui a pu être observé dans MyRealWorldMG, l'estimation du score d'utilité associée à l'état crise est apparue peu robuste, mais cela a été testé convenablement en analyse de sensibilité. L'impact est limité, cela fait l'objet d'une réserve méthodologique mineure.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Concernant les postes de coûts considérés dans l'analyse, on retrouve les postes de coûts classiques, de coûts d'acquisition des traitements, coûts d'administration, coûts liés à la prise en charge des événements indésirables, coûts de transport, coûts de suivi de la maladie pour lesquels les ressources consommées sont identifiées à partir d'avis d'experts, et coûts de soins de fin de vie.

Enfin, on retrouve deux postes de coûts spécifiques liés à la pathologie, les coûts liés à l'utilisation chronique des glucocorticoïdes, qui sont valorisés à partir de deux publications de la littérature, et les coûts de prise en charge des crises et des exacerbations pour lesquels les ressources consommées sont identifiées à partir d'avis d'experts.

Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est conforme aux recommandations méthodologiques. Toutefois, l'identification des ressources consommées pour le suivi de la maladie et la prise en charge des crises et des exacerbations reposent uniquement sur l'avis d'experts. Nous proposons donc une réserve mineure sur ce point.

Concernant la validation interne, la répartition des patients dans les états de santé dans le modèle et observée dans les essais ADAPT et ADAPT+ ont été comparés. On peut visualiser sur la figure présentée qu'il y a une légère surestimation de la proportion de patients dans l'état de santé MG-ADL inférieure à 5, et une légère sous-estimation dans les états de santé MG-ADL compris entre 8 et 9 et MG-ADL supérieur à 10.

Ensuite pour la validation interne, la proportion de patients en vie dans le modèle, dans les différents bras, a été comparée à la proportion de patients en vie issus des données de l'INSEE.

Ici, le tableau présenté met en évidence que l'on observe des différences de proportion entre ces différents bras, et entre les données de l'INSEE. Cela s'explique notamment par le bénéfice de survie qui est modélisé au travers de plusieurs hypothèses, comme nous l'avons vu. C'est notamment le lien entre la sévérité de la maladie et la survenue des crises myasthéniques et le lien entre la sévérité de la maladie et la diminution des glucocorticoïdes à long terme.

Enfin, dernier exercice de validation interne, la proportion de patients traités par efgartigimod dans le modèle a été comparée à ce qui a pu être observé dans les essais ADAPT et ADAPT+. Les proportions de patients traités sont comparables. Il n'est pas possible de comparer la moyenne dans le modèle avec la moyenne de durée de traitement dans l'essai ADAPT+ puisque les patients sont toujours sous traitement. Toutefois, la médiane était cohérente entre ce qui était observé dans les essais ADAPT et ADAPT+ et ce qui était modélisé.

Enfin, concernant la validation externe, il n'y avait pas de données dans l'indication selon l'industriel, et cela semble acceptable puisque nous sommes dans le cadre d'une maladie rare.

Concernant les résultats qui sont ici présentés à titre indicatif, au regard de l'analyse critique que nous avons pu vous présenter. Pour un horizon temporel de 53 ans, le RDCR de VYVGART par rapport au mix de thérapies conventionnelles, est de 219 641 euros par QALY et le ravulizumab est strictement dominé.

L'analyse des sensibilités probabilistes fait état d'un RDCR de 223 048 euros par QALY, soit une variation de 1,6 % par rapport à l'analyse de référence. On voit que la totalité des points de la simulation se situe dans le cadran nord-est du plan coût-efficacité. La probabilité de 80 % pour que l'efgartigimod soit efficient est atteinte pour une disposition à payer de 256 000 euros par QALY.

Concernant l'analyse de sensibilité déterministe, on peut voir que les principales variables qui sont sources d'incertitude sont : le paramètre de la fonction exponentielle pour l'extrapolation de la durée de traitement l'efgartigimod  $\alpha$ , les proportions de patients dans les différents états de santé, dans l'état de santé MG-ADL 10, mais on retrouve aussi dans l'état de santé MG-ADL compris entre 5 et 7. On retrouve aussi l'âge moyen de la cohorte au début de la simulation.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** L'analyse d'impact budgétaire. L'objectif est classique et acceptable. Il était d'évaluer l'impact sur les dépenses d'assurance maladie de l'introduction sur le marché de VYVGART en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée, notre indication, et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine.

La perspective était celle de l'Assurance maladie obligatoire, avec un horizon temporel de 3 ans et une population d'analyse correspondant de même à la population d'indications visée au remboursement.

Focus sur les scénarios comparés. Le scénario sans l'efgartigimod alfa contient deux interventions, le mix de thérapies conventionnelles uniquement et le ravulizumab en association au mix de thérapies conventionnelles. Le scénario avec l'efgartigimod alfa contient quant à lui trois interventions : le mix des thérapies conventionnelles en association uniquement, le ravulizumab en association au mix de thérapies conventionnelles et l'efgartigimod en association au mix de thérapies conventionnelles.

Vous l'aurez noté, la présence du ravulizumab dans le scénario sans l'efgartigimod alfa nous a interpellés et questionnés. Tout d'abord un rappel méthodologique. Le scénario sans le produit, sans l'efgartigimod alfa, doit décrire la pratique actuelle au moment de la réalisation de l'analyse. Dans l'indication évaluée, la pratique actuelle est caractérisée par les effets de divers traitements qui ont été exposés, hors AMM ou indiqué et pris en charge par des dispositifs transitoires notamment, tels que l'accès précoce. En l'espèce, cela concerne notre efgartigimod alfa et le ravulizumab, qui sont pris en charge dans des indications restreintes. A ce titre, elles pourraient constituer sous conditions particulières des interventions caractérisant effectivement la pratique actuelle.

Toutefois, compte tenu du développement concomitant des deux produits et de l'incertitude générée par les hypothèses relatives à l'intégration des données cliniques comparatives, il aurait été attendu, et cela avait été adressé en échange technique, a minima, à la constitution d'un scénario sans l'efgartigimod alfa dans lequel le ravulizumab n'est pas inclus dans l'analyse de référence. Cela aurait pu être accompagné éventuellement d'une analyse complémentaire dans laquelle l'intégration du ravulizumab aurait pu être acceptée.

Cela avait été discuté la semaine dernière. Il est proposé de ne pas faire l'objet de cette problématique, de ne pas la transformer en réserve méthodologique, mais plutôt d'insister fortement sur l'analyse critique qui vous a été exposée.

Concernant l'estimation de la population cible. Cela a reposé sur les données de la Banque nationale des données de maladie rare, une étude rétrospective qui a été conduite sur ces données. Ce sont des études de 2021 qui ont permis d'estimer le nombre de patients atteints d'une myasthénie généralisée. Ensuite pour estimer la proportion de patients présentant des anticorps anti-RACH. Cela a reposé sur le PNDS de la myasthénie auto-immune datant de 2015. Cela a permis d'estimer une population cible de 2 975 patients. L'estimation a été jugée acceptable, et notamment corroborée par une autre étude qui a été conduite sur le PMSI.

À ces 2 975 patients prévalents s'ajoutent chaque année une population cible incidente de 232 patients, estimée également à partir de la BNDMR.

Concernant l'estimation des parts de marché, et par conséquent des populations rejointes, malgré toutes les problématiques évoquées, on prend le scénario sans l'efgartigimod alfa, une hypothèse que [REDACTED] va prendre dès la première année [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] uniquement. Et dans le scénario avec l'efgartigimod alfa, les parts de marché associées au ravulizumab sont [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED].

Les données cliniques mobilisées sont les proportions des patients dans chacun des états de santé, les proportions annuelles de patients faisant une exacerbation, les fréquences événements indésirables et le nombre d'administrations annuelles pour l'efgartigimod alfa. Faisant appel aux données du modèle d'efficience, les données cliniques mobilisées font l'objet d'une analyse critique similaire et soulève des réserves méthodologiques identiques, notamment la réserve méthodologique majeure relative à la comparaison du ravulizumab et de l'efgartigimod alfa. A titre indicatif également, nous pouvons parcourir très rapidement les résultats qui ont été de la modélisation sur la durée de l'horizon temporel, pour rappel, trois ans, et selon les parts de marché projetées par l'industriel, l'introduction de l'efgartigimod alfa conjuré à une économie générée d'environ 29 millions d'euros sur trois ans, soit une diminution des dépenses d'assurance maladie d'environ 2,6 %.

Les analyses de sensibilité produites, notamment celles sur le prix, indiquent une relation plus que proportionnelle entre les diminutions de baisse de prix de l'efgartigimod alfa et les variations de l'impact budgétaire associé. A noter l'absence d'analyse sensibilité déterministe univariée portant sur la variabilité des bornes des paramètres. Cela a fait l'objet d'une réserve méthodologique importante.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Concernant la synthèse des réserves, nous avons donc une réserve importante sur l'horizon temporel, une réserve importante sur la population simulée et une réserve importante sur la survenue des crises. Nous avons deux réserves mineures sur la survenue des exacerbations et les cures chroniques d'immunoglobulines. Ce sont des réserves que l'on vous a présentées soit aujourd'hui, soit au GTE. Nous avons également une réserve importante sur le maintien de l'effet traitement. Nous avons une réserve majeure sur la méta-analyse en réseau, une réserve importante sur l'estimation des probabilités de transition à partir du deuxième cycle, une réserve mineure sur l'estimation des probabilités de transition des cycles inter-traitements dont on avait parlé lors du GTE la dernière fois, une réserve importante liée à

la diminution des glucocorticoïdes à long terme, une réserve importante sur les arrêts de traitement.

Nous avons une réserve mineure sur l'estimation des scores d'utilité relatifs à l'état crise, une réserve mineure sur la mesure des ressources consommées pour les coûts de suivi de la maladie, les crises et les exacerbations. Enfin, nous avons également une réserve mineure liée à l'intervalle de variation du taux de mortalité lié à la survenue des crises.

Concernant la synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire, en miroir à l'analyse d'efficacité, nous retrouvons la réserve majeure concernant les données cliniques mobilisées. Nous retrouvons également la réserve mineure liée aux ressources consommées. Enfin, nous avons une réserve importante liée à l'absence d'analyse de sensibilités déterministes univariées.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** L'avis de la CEESP : un rappel habituel sur le contexte, les informations générales, les revendications de l'industriel, les autres indications/extensions à venir, une synthèse des contributions d'associations de patients ou d'utilisateurs, les deux associations qui ont été présentées, et nous atterrissons sur l'analyse de l'efficacité. L'objectif de l'analyse développée par l'industriel, je vais peut-être passer les grandes lignes. Il y a un rappel de l'objectif.

En ce qui concerne la conformité méthodologique, la méthode sur laquelle repose l'analyse soulève une réserve majeure portant sur la méta-analyse en réseau développée, dont l'objectif est de comparer les alternatives retenues et dont la robustesse n'est pas assurée, en raison notamment : des différences de définition des critères de jugement principaux des essais, des différences observées en matière d'âge et de sexe entre les deux populations, et de l'absence d'exploration et de discussion limitée quant au potentiel modificateur d'effets des traitements. C'est finalement une paraphrase du libellé de la réserve méthodologique majeure.

De plus, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève sept réserves importantes, et six réserves mineures.

En ce qui concerne l'efficacité, la réserve méthodologique majeure portant sur la méta-analyse en réseau invalide l'analyse coût-résultat. Au-delà de cette réserve majeure, nous soulignons que le choix d'un horizon temporel vie entière conduisant à une simulation de 53 ans génère une incertitude importante compte tenu des données disponibles et des hypothèses de modélisation relatives à l'efficacité des traitements et à la survie des patients.

Sur l'analyse d'impact budgétaire, il est rappelé l'objectif recherché par l'industriel.

En ce qui concerne la conformité méthodologique, la réserve méthodologique majeure portant sur la méta-analyse en réseau formulée dans l'analyse de l'efficacité affecte la robustesse des

données cliniques mobilisées sur lesquelles repose l'analyse d'impact budgétaire. Par ailleurs, la méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire de VYVGART dans la population analysée soulève une réserve importante et une réserve mineure.

En ce qui concerne l'impact budgétaire, la réserve méthodologique majeure portant sur la méta-analyse en réseau développée dans l'objectif de comparer les alternatives retenues, invalide l'analyse d'impact budgétaire.

De plus, au-delà de cette réserve, le développement concomitant de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab questionne la plausibilité de l'inclusion du ravulizumab au scénario sans l'efgartigimod alfa dans l'analyse de référence.

Les conclusions de la commission : compte tenu de ce qui précède la CEESP conclut que les analyses économiques fondées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie et sur les années de vie gagnées sont invalidées par la réserve majeure portant sur les données cliniques comparatives. La CEESP conclue que l'analyse d'impact budgétaire incluant le ravulizumab, dont le développement et l'accès au marché est concomitant, est invalidée en raison de la robustesse non assurée des données cliniques mobilisées. Par conséquent, l'impact budgétaire lié à l'introduction du produit demeure inconnu.

S'agissant des données complémentaires et considérant les sources d'incertitudes identifiées, il n'a pas été identifié de données complémentaires particulières à collecter à ce stade. Ci-dessous, le tableau classique de synthèse des réserves formulées.

Hassan, nous vous repassons la main.

**M. SERRIER.-** Je crois qu'il y a une question urgente, j'imagine. Ensuite, on donnera la parole aux rapporteurs. Marc.

**M. BARDOU.-** On peut laisser parler les rapporteurs. Ce sont deux toutes petites questions. Une première question, c'était sur l'estimation des coûts, qui est basée sur l'avis d'experts et vous en concluez que c'est une réserve mineure. Pour moi, quand on a l'avis de l'expert, c'est le niveau le plus faible de preuves, donc j'aurais bien vu ça avec au moins une réserve importante.

La deuxième toute petite question, c'est sur la population. Vous avez donné une incidence de 230, ou quelque chose comme ça. J'ai vu que la population cible augmentait chaque année de l'incidence. Si le traitement n'a pas d'effet sur la mortalité, et s'il n'y a pas d'épidémie, l'incidence est sans impact sur la prévalence, et la prévalence reste la même.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Sur le premier point concernant les coûts, c'est un choix. Effectivement, c'est un niveau de preuve relativement faible. Le recueil d'avis d'experts uniquement. Toutefois, on a souhaité adopter une approche cohérente avec les derniers dossiers

évalués pour lesquels, lorsqu'on était confronté à des mesures des ressources consommées et une identification éventuelle des ressources sur la base d'avis d'experts uniquement d'associer cette problématique à une réserve méthodologique mineure uniquement, d'où le choix de la gradation.

**M. BARDOU.-** Juste, si je peux te reprendre l'avis d'expert, ce n'est pas relativement faible, c'est le plus faible niveau de preuve.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'est bien noté, et on en convient. Si cela vous choque, en majorité, on pourrait rehausser le niveau, et dans ce cas, chercher à être cohérent par la suite sur ce point. On est ouvert et on conçoit que c'est un niveau de preuve faible.

Par ailleurs, sur la méthode, il y a deux choses : il y a la source et la façon dont on va traiter ces données. Il y a des méthodes qui sont plus ou moins robustes, telles que des panels, des *Delphi panel*, etc. Ici, c'est finalement un sondage d'experts. Ensuite, sur la base de ces données, des hypothèses sont formulées. C'est vrai que c'est plutôt robuste.

**M. BARDOU.-** Juste parce que vraiment, encore une fois, surtout quand c'est annoncé comme étant l'avis d'experts, et comme tu viens de le dire, on n'a aucune idée de savoir comment c'est fait. Si tu me demandes combien coûte la prise en charge de mes patients, je suis incapable d'y répondre. Mais je ne veux pas passer de repas là-dessus, c'est juste que ça m'a interpellé le fait que ce soit classé en réserve mineure.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour être honnête, ça n'impacte pas directement sur le coût de la prise en charge, mais sur les ressources associées et les fréquences des ressources associées, donc on peut supposer tout de même que les experts ont au moins une visibilité sur leurs pratiques, mais dont la représentativité à l'ensemble du territoire est toutefois inconnue.

Concernant la remarque sur la population cible, je cherche la diapositive associée. Je ne suis pas sûr d'avoir saisi la remarque.

**M. BARDOU.-** Je vois que la population cible l'année 2023-2024 est à 3 239, c'est-à-dire 3 207 plus 232, et 3 671 qui est bien 3 339 plus 232. C'est-à-dire qu'il y a une addition chaque année de l'incidence, ce qui n'a pas de sens. Au fur et à mesure qu'il y a de nouveaux patients, il y en a qui meurent. Si le traitement n'a pas d'impact sur la survie, et si on n'a pas de situation épidémique qui ferait changer, l'incidence n'a pas d'impact sur la prévalence.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Là, on est dans le contexte d'une maladie chronique pour laquelle l'espérance de vie n'est pas forcément... Disons qu'à trois ans, l'impact de la mortalité ne va pas tant impacter les patients. Par ailleurs, ce sont les données de la littérature.

**M. BARDOU.-** Encore une fois, je pense que c'est un calcul qui n'a aucun sens de rajouter chaque année la population incidente à la population prévalente. C'est-à-dire qu'on part du principe que les patients en prévalence sont immortels. Comme tu l'as dit, ils ont une espérance de vie qui est celle de la population générale, donc on peut attendre à ce que tous les ans, on ait 232 patients qui décèdent.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je commence à saisir la problématique soulevée, mais là, je pense que c'est plus une problématique, disons comptable, dans laquelle on va supposer que de nouveaux patients incidents vont être détectés, et que les décès attendus ne seront pas forcément à cette hauteur.

**M. BARDOU.-** Pourquoi ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Parce que le recul temporel...

**M. BARDOU.-** Je ne vais pas passer tout le temps, mais honnêtement, je pense que d'indiquer cela comme ça, c'est faire un vrai mélange entre ce qu'est l'incidence et la prévalence.

**M. SERRIER.-** On est tout à fait d'accord, si je peux me permettre d'intervenir sur ce dossier, parce que c'est un dossier sur lequel je suis. La population cible, de toute façon, on a bien vu qu'on avait eu beaucoup de mal pour l'estimer. Sauf que là, c'est sur l'analyse d'impact budgétaire et que le fait d'avoir cette approche est plutôt conservateur, parce que du coup, on va surestimer l'impact du produit. En ce sens, c'est un peu moins gênant.

Je crois qu'on a une remarque de Hans et je pense que c'était par rapport à la première remarque, et je pense que je sais pourquoi. Vas-y Hans.

**M. SPATH.-** Tout à fait, c'était par rapport à la première question de Marc. Je suis tout à fait d'accord que l'estimation des experts, c'est un niveau de preuve très faible. Mais la définition de la réserve mineure, c'est aussi si l'impact attendu sur les conclusions est négligeable. Très souvent dans nos dossiers, on en a déjà discuté pour d'autres dossiers. En fait, ce n'est pas les items de coûts qui sont estimés par les experts sont des coûts « relativement faibles » par rapport au coût des médicaments et l'administration des médicaments. Si l'on se trompe sur ces items de coûts qui étaient estimés par les experts, ce n'est pas ça qui va faire bouger beaucoup le ratio coût-efficacité à la fin. C'est pour ça qu'en général, on l'a retenu comme réserve, mais comme réserve mineure parce que l'impact sur le résultat est faible.

Je me permets une deuxième question, mais c'est une question très générale. Compte tenu du nombre des limites de ce dossier, je suis un peu étonné qu'il n'y ait pas de demande de données complémentaires. Je laisserai répondre Hassan en tant que rapporteur, et les autres personnes qui ont présenté.

**M. SERRIER.-** Juste un petit ajout sur les avis d'experts, personnellement, je trouve qu'il y a un recours aux avis d'experts qui est trop. Comme dans les dossiers, ce n'est tout de même vraiment pas rare., et surtout à l'avis de très peu d'experts, il me semble que dans un des dossiers que l'on verra en GT aujourd'hui, on va revenir sur cette discussion. Les chefs de projet, pour les données complémentaires, vous voulez intervenir ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour les données complémentaires, on s'est effectivement penché dessus, et le paragraphe en l'occurrence porte sur le recueil de données en vie réelle qui permettrait de combler un certain nombre d'incertitudes. On a estimé qu'en particulier sur les données de vie réelle, il y avait un certain nombre d'incertitudes dans ce dossier, mais qu'on n'avait pas d'attente particulière au-delà des attentes qui ont pu être notamment formulées par la commission de la transparence qui pouvait figurer dans l'avis. Sachant qu'en plus, il n'y a pas forcément de caractères liants à cette expression dans la vie de la CEESP. Nous serons toutefois ouverts à insister sur des notions, sur des sujets particuliers, si vous le souhaitez.

Enfin, nous avons repris une formulation reprise par la CEESP dans certains de ses derniers avis.

**M. SERRIER.-** Je dis peut-être une bêtise, mais il me semble que dans certains dossiers, on mettait une formulation justement que « dans le cadre des maladies rares, c'était intéressant de collecter beaucoup d'informations, de mettre en place... » Il me semble qu'il y avait une formulation comme ça, non ? On pourrait peut-être la reprendre, parce qu'effectivement, c'est vrai qu'avec le recul, voir dans les données complémentaires, rien du tout, c'est vrai que c'est peut-être surprenant, étant donné l'incertitude qu'il y a dans ce dossier.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je n'ai pas connaissance de cette phrase, exactement, on pourra la rechercher. C'est vrai que parmi toutes les incertitudes qui pourraient être comblées dans ce dossier, ce n'est pas forcément uniquement les données en vie réelle qui pourraient y répondre. C'est pour ça que nous n'avons pas forcément cherché à tourner cela de cette manière. Mais c'est vrai que si on a une phrase type pour les maladies rares, on pourra bien sûr l'intégrer.

**M. SERRIER.-** Pierre, tu m'excuses, je pense qu'un chef de projet veut répondre. Je te passe ensuite la parole, je n'ai pas oublié.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je pense que c'est une thématique qui n'est pas fréquente et qui suscite plusieurs discussions et interrogations dans le futur concernant le contenu des données complémentaires. Vraisemblablement ici, il y a deux choses : peut-être ne pas parler des éléments dans les données complémentaires. Je pense qu'on avait trois exemples de scénarios de rédaction délibérative des données complémentaires. Soit souvent, on note les données complémentaires en fonction des incertitudes identifiées dans l'avis. Je pense qu'il pourrait être applicable ici

d'énoncer que des données complémentaires portant sur les sources d'incertitudes identifiées, d'efficacité, de qualité de vie pourraient être collectées. Cela pourrait être fait ici.

Il y avait un autre scénario de données complémentaires qui est propice aux produits de la Covid. Je pense que ce n'est pas propice ici, parce qu'on ne parle pas d'incertitude sémantique et d'incertitude systémique.

Le troisième scénario, c'est de ne pas parler des données complémentaires, je comprends un peu, puisque c'est ce que les chefs de projets ont proposé ici. Souvent, dans les données complémentaires, on a la confusion de fournir des données en vie réelle. Sauf que dire des données en vie réelle, souvent, ce n'est pas forcément très clair, parce que souvent, le problème qui a été identifié ici, ce n'est pas des données en (inaudible 1.08.58), c'est un problème de données de méta-analyse en réseau. Ce ne sont pas des données en vie réelle qui vont résoudre cette lacune.

Je pense que parmi ces trois options, l'option qui convient le plus, c'est de dire classiquement, comme on l'a dit dans la majorité des avis, les sources d'incertitudes identifiées nous incitent à proposer des données complémentaires comparatives d'efficacité de données de qualité de vie portant sur la pathologie. Peut-être est-ce bien d'ajouter cette phrase pour assurer l'harmonie avec la majorité des avis d'efficacité. Mais je comprends l'avis des chefs de projet, parce que tellement il y a d'incertitudes ici, qu'on ne voit pas... C'était cela le raisonnement. Mais peut-être une phrase synthétique générique sur les données comparatives d'efficacité de données de qualité de vie, peut-être répondra à la question et assurera aujourd'hui la cohérence avec tous les avis approuvés par la CEESP.

**M. SERRIER.-** Merci. Pierre, tu voulais réagir.

**M. HERTZ.-** Merci Hassan. C'était par rapport à la remarque de Marc, si on peut revenir sur la slide qu'on avait par rapport à l'incidence et la prévalence. Je comprends complètement le raisonnement de Marc de dire qu'effectivement, on ne pourrait pas faire une population cible qui serait croissante comme cela. Mais ce qui me surprend, quand il aborde ce point, c'est que l'industriel s'est gardé un horizon temporel de 53 ans en disant qu'il était vie entière. Si on considère que c'est vie entière avec la population cible prévalente, dans ce cas, on ne peut pas avoir une incidence qui est à 232. A la rigueur, il faudrait faire les quelque 3 000 divisés par 53, ou à peu près, et cela ne fait pas du tout le même résultat en termes d'incidence. Là-dessus, il y a une incohérence.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Après, la population incidente telle qu'elle est proposée vient du registre de la Banque nationale des données de maladie rare qui met en évidence que tous les ans, sur les dix dernières années, on avait une proportion de patients qui étaient incidents, qui

étaient diagnostiqués comme ayant une myasthénie, j'imagine, puisque c'est une maladie chronique. C'est vrai que sur ce point population incidente et prévalente, au regard de la robustesse de la source de données, cela semble tout de même difficile à remettre en question.

**M. HERTZ.-** Oui, tout à fait.

**M. SERRIER.-** Mais ce n'est pas le chiffre 232 que Marc remettait en cause, c'est le fait que c'est une cohorte ouverte, donc chaque année, des patients rentrent, les nouveaux, OK, mais chaque année, il devait y avoir des patients qui sortent. Si on regarde la population prévalente, parmi la population prévalente, il y a des gens qui ont 60-80 ans et qui décèdent de la pathologie, et donc qui sortent de la cohorte. C'est ça qu'il reproche.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Exactement. Prise en considération dans l'impact budgétaire qui n'est pas fait, puisqu'on est sur un horizon temporel de trois ans et qu'au regard de la maladie chronique, on pouvait considérer que c'était acceptable sur trois ans de ne pas considérer la mortalité de la population des patients.

**M. BARDOU.-** D'accord, mais je pense que même si on le fait sur un an, ce n'est pas acceptable. Encore une fois, il faut imaginer un tapis roulant où à chaque extrémité du tapis roulant, il y a 232 patients qui rentrent dans le tapis roulant à un moment, et il y en a 232 qui sortent au même moment de l'autre côté, sur la même année. Même si mon calcul est très approximatif, il n'y a aucune raison, quelle que soit la durée d'évaluation, d'imaginer que l'on ait une accumulation des patients, sinon on aurait une population qui tendrait vers l'infini.

**M. HERTZ.-** Sauf à considérer que la population prévalente augmente, parce que la maladie devient plus fréquente. Mais on ne sait pas dans quelle proportion.

**M. BARDOU.-** (Inaudible 1.13.35) C'est s'il y a un changement de proportion d'épidémie.

**M. HERTZ.-** Du coup, ça remet un peu en question l'horizon temporel qui a été retenu par l'industriel à 53 ans. Il y a une petite forme d'illogique là-dedans.

**M. SERRIER.-** Mais encore une fois, pour clore le débat, il faut qu'on avance, c'est pour l'analyse d'impact budgétaire. On sait que l'estimation dans cette pathologie dans le cadre présent est approximative, et dans ce cas, il vaut mieux surestimer la population puisqu'on surestime le coût. Dans ce cas, c'est intéressant. C'est ce que l'on veut, mieux vaut un impact budgétaire plus élevé que l'inverse. Cela ne me gêne pas dans ce sens.

Sauf s'il y a d'autres questions, mais on aura débattu avant, ce n'est pas grave. On va laisser la parole au rapporteur. Je suis rapporteur, Pierre est rapporteur. Veux-tu commencer ou veux-tu que je commence ? C'est comme tu veux.

**M. HERTZ.-** Je vais commencer, tu seras plus complet que moi. Tout d'abord, les chefs de projet ont réalisé sur ce dossier un énorme travail, et j'y ai pris personnellement beaucoup de plaisir avec la compagnie de Hassan pour faire cette analyse.

Le laboratoire Argenx nous soumet une demande pour le traitement VYVGART dans le traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine. Vous le savez déjà, un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée, ASMR III sont revendiqués par l'industriel pour cette indication.

Quelques remarques d'ordre général. Tout d'abord, il faut considérer que l'arrivée sur le marché de traitements pour des maladies dites rares est toujours une source d'espoir, tant pour les patients et leurs familles que pour les cliniciens. La myasthénie correspond à ces pathologies qui sont dites rares, souvent invisibles, dont les répercussions sont importantes dans la vie des patients et de leur entourage. Ces innovations sont donc attendues pour leur impact sur la qualité de vie.

Le dossier qui a été déposé par l'industriel est correctement rédigé. Il est clair, il est intelligible. En tout cas, à première lecture, on le comprend plutôt correctement, sans aller se pencher sur tous les aspects techniques.

L'analyse technique réalisée par les services de la HAS permet la mise en lumière d'un certain nombre d'imprécisions ou de choix méthodologiques qui sont discutables, c'est-à-dire à discuter. L'échange technique se veut normalement constructif dans l'intérêt de l'industriel et de la qualité de son dossier, et il doit permettre de corriger ou d'apporter les précisions nécessaires au dossier qui a été déposé pour instruction.

Les remarques sur l'avis proposé, tout d'abord, la structuration méthodique de l'avis, amène à proposer pour l'analyse d'efficience, une réserve majeure, sept réserves importantes et six réserves mineures, et pour l'analyse d'impact budgétaire, une réserve majeure, une réserve importante et une réserve mineure.

Deux contributions d'associations de patients viennent témoigner des répercussions de cette maladie sur la qualité de vie des patients et de leurs familles, confirmant et nourrissant les attentes envers les nouvelles thérapeutiques.

Le contexte de maladies rares induit deux faits : un nombre limité de patients, on vient de le voir. Cela doit amener les industriels à une plus grande vigilance dans les analyses de données et les choix méthodologiques qui sont faits, en les justifiant et en les argumentant, au risque sinon de rendre fragiles ces analyses, voire peut-être caduques.

L'échange technique n'a malheureusement pas permis de clarifier certains points, laissant tel quel de nombreuses interrogations, et parfois en ajoutant de nouvelles par un manque de clarté dans les réponses qui étaient apportées. L'évaluation du dossier laisse apparaître une réserve majeure qui invalide les résultats, s'accompagnant de multiples autres réserves qui fragilisent par ailleurs ces résultats.

En conclusion, je souscris donc pleinement au travail d'analyse qui a été réalisé par la HAS, avec les réserves qu'il soulève et les conclusions qu'il porte. En deuxième conclusion, je vais vous renvoyer mon avis parce que j'ai noté des fautes d'orthographe.

**M. SERRIER.-** Merci Pierre. Je vais compléter, mais l'essentiel est dit. Je remets une couche sur le fait que c'est intéressant dans cette pathologie d'avoir deux contributions d'associations et qui montrent une fois de plus dans cette pathologie, l'impact important de la qualité de vie sur les patients, mais aussi leur entourage, et les attentes vis-à-vis de la maladie.

J'insiste également sur le fait qu'effectivement, on est dans le cadre d'une maladie rare. Qui dit maladies rares dit peu de patients, peu de données. Mais justement, c'est dans ce contexte que la gestion de l'incertitude est très importante et d'autant plus importante.

Malheureusement, dans ce dossier, ça manque parfois de justifications, et les analyses de l'incertitude sont parfois incomplètes. Elles sont peu nombreuses et parfois inadaptées, donc peu informatives. C'est dommage. Hans l'a rappelé tout à l'heure : même un problème méthodologique qui peut sembler un vrai problème méthodologique, si on a la preuve qu'il a un impact faible sur les résultats, ça devient une réserve mineure. Si on a un doute, si ce n'est pas exploré ou mal exploré, d'office ça devient quelque chose de plus important. C'est vraiment dommage pour ça.

Tu l'as dit aussi, Pierre, mais l'échange technique, pour dire les choses très clairement, n'a pas servi à grand-chose malheureusement. Il n'a pas permis de lever nos interrogations. Il a même parfois ajouté à la confusion.

Un choix fort de la modélisation a été de retenir un horizon temporel vie entière de 53 ans. Sur le principe, et je le redis également, c'est un horizon temporel cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie notamment. Mais c'est important de rappeler que dans la modélisation, le choix de l'horizon temporel doit faire l'objet d'un arbitrage entre, d'un côté l'information produite, et de l'autre l'incertitude que l'extrapolation va générer. Dans ce cas de figure, l'horizon temporel est incohérent avec l'incertitude générée. On a trop d'incertitudes pour retenir un horizon temporel de 53 ans.

Au final, il y a une réserve majeure, comme cela a été dit, qui porte sur la méta-analyse en réseau et qui invalide les résultats. Mais même sans cette réserve majeure, on a noté de nombreuses réserves importantes : sept si je ne dis pas de bêtises. En plus, l'impact de ces réserves est accentué par le choix d'un horizon temporel aussi long qui aurait de toute façon rendu les résultats peu informatifs.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées avec les conclusions de l'avis. Avec un peu de retard je remercie les chefs de projet, que j'ai oublié de remercier en début d'intervention. Merci à vous.

Hier, nous avons pas mal discuté avant l'intervention des rapporteurs, mais cela laisse tout de même le champ libre à d'éventuelles autres questions. Y a-t-il des remarques sur l'avis, sur la conclusion ? On voit des mains se lever. Lionel.

**M. PERRIER.-** Merci Hassan. J'ai simplement un tout petit point de forme. Je souscris bien entendu au niveau de réserves proposées. Page 33 de l'avis, il me semble qu'il y a une petite inversion dans le tableau des résultats entre QALY et années de vie, simplement, si vous pouvez vérifier. Merci.

**M. SERRIER.-** Merci Lionel, ce sera vérifié et modifié s'il y a inversion. Emmanuel.

**M. RUSCH.-** J'ai trois petites remarques ou questions. La première, c'est par rapport à la méta-analyse en réseau. Elle est critiquée, notamment parce que les critères de jugement ne sont pas les mêmes d'un article à l'autre. Je voulais juste savoir s'il y avait une alternative possible et s'ils avaient pu faire autrement.

Le deuxième point, c'est par rapport à l'évolution. Sur une des diapositives, il était indiqué que les crises ou les exacerbations n'étaient pas liées ou étaient indépendantes du traitement, mais dépendantes de la sévérité. Je voulais juste être sûr de bien comprendre. Cela sous-entend-il que le traitement n'a pas d'impact sur la sévérité ?

La troisième remarque, qui n'est pas une question, c'est par rapport à l'analyse d'impact budgétaire et à la population et aux tableaux que nous avons discutés tout à l'heure. Cela a été évoqué tout à l'heure, avec l'incidence qui s'ajoute à la prévalence. C'était juste pour faire la remarque qu'on a toujours procédé comme ça avant, me semble-t-il. S'il fallait changer ça, cela implique de réinterroger la façon dont on fait de façon générale, juste sur ce point, j'entends.

**M. SERRIER.-** Les chefs de projet, vous voulez répondre ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, quelques éléments de réponse. En premier lieu, sur la méta-analyse en réseau, les différentes faiblesses méthodologiques soulevées par cette comparaison indirecte avaient été identifiées par le service lors d'une instruction préliminaire. On avait

recommandé de ne pas retenir en analyse de référence l'intervention ravulizumab plus mix de thérapies conventionnelles en analyse de référence. Elle aurait pu être proposée en analyse complémentaire, et dans ce cas, l'analyse complémentaire aurait apporté des éléments éclairants pour le dossier. Elle aurait permis, peut-être, sous réserve de justifications, d'autres choix et d'autres hypothèses et d'éventuels changements, d'aboutir à conclure et à produire des résultats valides d'un point de vue méthodologique. C'est l'alternative qui avait été proposée, sous réserve bien sûr, de pouvoir conclure sur l'ensemble des autres.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** J'allais plutôt revenir sur le deuxième point sur l'évolution des patients liés aux crises myasthéniques. Effectivement, on dit que la survenue des crises myasthéniques est indépendante du traitement reçu, puisque les probabilités de survenue d'une crise sont identiques pour la totalité des traitements retenus dans l'analyse. Cependant, comme la survenue des crises est dépendante du score MG-ADL, on a bien une modélisation d'un bénéfice indirect différent entre les traitements, puisque l'évolution des patients, la répartition des patients dans les différents états de santé relatifs au score MG-ADL va être différente entre les traitements, et que sur cette base de probabilité de survenue de crises différentes selon le score MG-ADL, on va avoir ce bénéfice sur la survie qui va entraîner, comme on l'a vu dans la validation, une survie différente entre les bras de traitement. C'est un bénéfice que l'on peut considérer d'indirect, mais ce n'est pas modélisé directement.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Le troisième point ne faisait pas forcément l'objet de commentaires, je crois, sur la population cible. Il y a autre chose ?

**M. SERRIER.-** Non, il y avait trois points, il me semble.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** J'ajoute pour la méta-analyse que ce raisonnement était et est valable dans la mesure où le développement des traitements est concomitant. Parce que bien sûr, nous rappelons que la CEESP attend à ce que l'exhaustivité des comparateurs soit intégrée. C'est une analyse qui est valable dans le cas spécifique de ce dossier.

**M. SERRIER.-** Merci pour ces réponses. Y a-t-il des dernières questions à condition qu'elles soient brûlantes, parce qu'on est très en retard ? C'est bon, je pense qu'on est prêt à passer au vote.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

Résultat du vote :

Favorable : 20 voix

Défavorable : 0 voix

Abstention : 0 voix

*(L'avis est adopté.)*

