



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 février 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen : ZILBRYSQ 16,6 - 23 et 32,4 mg (CT-20638) - Inscription - UCB PHARMA SA

M. le P^r COCHAT, Président.- On continue ZILBRYSQ pour lequel on fait rentrer le Professeur Authier.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Authier en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Authier. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation du dossier ZILBRYSQ qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on a deux contributions d'associations, AFM Téléthon et l'Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS). Ensuite, on écouterait votre présentation, puis on aura l'évaluation méthodologique par le Professeur Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité ZILBRYSQ, zilucoplan, 16,6 mg, 23 mg et 32,4 mg en solution injectable en seringue préremplie dans le cadre de sa demande d'inscription en ville et à l'hôpital. ZILBRYSQ est un peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5 en administration en sous-cutané. Le laboratoire a obtenu une AMM en procédure centralisée le 1^{er} décembre 2023 en institution de traitement standard dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine. Le périmètre de la demande est restreint en addition au traitement standard en incluant les immunosuppresseurs de première ligne chez les patients restant symptomatiques malgré un traitement bien conduit.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique au même titre que l'ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa). Il ne demande pas d'ISP.

ZILBRYSQ a été vu en mars 2023 et a obtenu un avis favorable pour la demande d'accès précoce pré-AMM dans l'indication 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. La myasthénie est une maladie auto-immune due à des auto-anticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire. Pour la stratégie thérapeutique, je laisserai le Professeur Authier rentrer dans le détail.

En 2023, les médicaments disposant d'une AMM sont :

- les anticholinestérasiques en première intention ;
- les corticoïdes lorsque la myasthénie reste invalidante en dépit des anticholinestérasiques ;
- les anti-C5, l'eculizumab et le ravulizumab et efgartigimod alfa pour la myasthénie

réfractaire ;

- en cas de crise ou de poussées aiguës, les immunoglobulines.

Cette demande repose essentiellement sur l'étude RAISE, une étude de phase III contrôlée versus placebo, randomisée double aveugle d'une durée de 16 semaines réalisée chez 174 patients atteints de myasthénie généralisée de grade III à IV. Le critère de jugement principal était la variation du score MG-ADL à la 12^e semaine par rapport à l'inclusion. Ce score est obtenu via un auto-questionnaire spécifique de la myasthénie sur les symptômes au quotidien et le statut fonctionnel. La quantité d'effets cliniques observés sur le critère principal est statistiquement significative et cliniquement pertinente. Il faut une différence d'au moins deux points et on a besoin d'au moins de 2,09 points.

La supériorité du zilucoplan a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires hiérarchisés de la première famille, sur la variation à la 12^e semaine de traitement par rapport à l'inclusion sur le score QMG, MGC et le score de qualité de vie MG-QOL15r, ainsi que les deux premiers critères secondaires hiérarchisés de la deuxième famille sur la proportion de patients répondeurs à la 12^e semaine pour le score MG-ADL > 3 et un score QMG > 5. Aucune différence significative n'a été démontrée sur la proportion cumulative de patients ayant reçu un traitement de secours à la 12^e semaine. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats sur le critère expression minimale sur les symptômes à la 12^e semaine sans traitement de secours ne sont pas présentés. Le profil de tolérance a été similaire à celui des autres anti-C5, céphalée, ecchymoses au point d'injection, asthénie et diarrhée, douleur au point d'injection, infection urinaire et augmentation de l'amyase, de la lipase, rhinopharyngite et œdème périphérique.

D'autres données ont été déposées par le laboratoire, la première est le résultat intermédiaire de l'étude d'extension RAISE-XT, une étude multicentrique descriptive qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme de zilucoplan chez les patients atteints de myasthénie. 200 patients ont été inclus dans cette étude. Le laboratoire a fourni les résultats actualisés à 48 semaines de traitement.

Ensuite, on a à disposition des données d'accès compassionnel et d'accès précoce, trois patients inclus dans le dispositif d'accès compassionnel et sept dans celui d'accès précoce. Les données sont décrites dans le document préparatoire.

Ensuite, on retrouve la comparaison indirecte, une modélisation bayésienne dont l'objectif était d'estimer le maintien de l'efficacité de zilucoplan versus placebo jusqu'à la 24^e semaine. C'est une étude qui a été déposée dans le cadre d'une demande d'AMM européenne. Cette comparaison sera décrite par le Professeur Sylvie Chevret par la suite.

Les points de discussion majeurs sur ce dossier sont que l'étude a été réalisée versus placebo dans un contexte où la majorité des patients recevaient à l'inclusion, puis concomitamment, des traitements anti-myasthéniques. Le nombre médian de traitements antérieurs reçus, ainsi que les notions d'échecs ou d'intolérance au traitement, n'était pas rapporté. La majorité des patients avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade III à IV. Le pourcentage de patients définis comme réfractaires au cours de l'étude représentait la moitié des patients.

Les données d'efficacité sont limitées à court terme avec des données comparatives versus placebo à 12 semaines pour l'ensemble des patients inclus et des données non-comparatives sur le zilucoplan avec une durée médiane d'exposition de 1,2 an environ.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Authier, neurologue à l'hôpital Henri Mondor et le Professeur Sylvie Chevret pour l'analyse de la comparaison indirecte. Nous avons aussi reçu la contribution de l'Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS), et une deuxième contribution d'association, mais je ne l'ai pas reçue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous n'avons donc pas la contribution d'AFM ?

M. le P^r THIERRY.- Je l'ai reçue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre va nous présenter les deux associations.

M. le P^r THIERRY.- AMIS est une association non agréée qui réunit 2 500 personnes sur les forums et 1 500 sur les groupes privés. Sur l'impact, elle commence par décrire un impact qui peut être très important, en soulignant la nature imprévisible et variable d'une journée à l'autre, dans les différentes dimensions, physique, sociale, professionnelle, alimentaire, il peut y avoir des problèmes de déglutition. L'impact sur les aidants est également assez important. Dans ce type de handicap invisible, des risques de stigmatisation. Après, ils décrivent les thérapies disponibles en rajoutant l'aphérèse et les cures d'immunoglobuline. Ils reviennent sur l'importance du traitement symptomatique. Pour eux, il faut une approche personnalisée. Chaque traitement a des avantages et des inconvénients. Un des inconvénients qui ressort, ce sont les besoins d'hospitalisation, y compris sur les anti-CD20, sur l'immunoglobuline et les plasmaphérèses. En conclusion, les attentes, c'est surtout l'auto-injection sous-cutanée qui manque dans les options thérapeutiques actuelles. Cela pourrait apporter des avantages significatifs, aussi bien pour les personnes que pour l'environnement, les aidants et améliorer la qualité de vie.

L'AFM Téléthon, qu'on ne présente plus, a apporté une contribution très dense, également sur l'impact de la maladie. Elle rajoute les douleurs qui sont retrouvées chez 50 % des patients et une présence de fatigue chronique accompagnant les symptômes musculaires. Sur les traitements, l'intérêt de la contribution de l'AFM est un développement assez long sur les PRO, ceux qui ont été cités, mais ils citent aussi des travaux menés en association avec des patients à l'initiative d'un laboratoire, qui s'appelle le *MG Symptom patient-reported outcome*, qui concerne 42 items répartis en cinq échelles. Ils insistent aussi sur l'attente des expressions minimales des symptômes de plus en plus utilisés. Ensuite, ils parlent des traitements disponibles. Sur les immunosuppresseurs de première intention, il arrive que des femmes très jeunes se voient prescrire du Cellcept, alors qu'il ne devrait pas l'être. Là aussi, on est sur l'individualisation d'un traitement puisque l'efficacité et la tolérance varient dans le temps en fonction des malades, au cours des mois et des années, donc des tâtonnements peuvent être nécessaires.

Sur les traitements immunosuppresseurs, ils citent l'eculizumab qui n'est toujours pas utilisé en France malgré une AMM pour la myasthénie, le laboratoire n'ayant pas demandé de remboursement dans cette indication. Ils citent les C5, ULTOMIRIS, VYVGART et maintenant le ZILBRYSQ. Les traitements en cas de poussée ou de crise, c'est la réanimation, des échanges

plasmatiques, des immunoglobulines. Ils signalent que l'immunoglobuline peut apporter une bonne qualité de vie, mais l'effet est transitoire. Beaucoup de malades estiment que les avantages sont supérieurs aux inconvénients, certains parlent même d'un traitement miracle, mais il y a des tensions d'approvisionnement assez importantes. Le suivi psychologique, le suivi kinésithérapique et l'activité physique, il y a un problème de prescription et de suivi qui est rare avec un accès très illégal. L'éducation thérapeutique du patient est expérimentale pour l'instant.

En conclusion, ils disent que la prise à domicile et l'auto-administration sont préférées par les patients, même si quelques patients sont rassurés par l'administration à l'hôpital. Le retour d'expérience sur ce médicament, ils soulignent que la tolérance reste bonne et qu'on voit, chez certains patients, une baisse de leurs autres traitements, ce qui semble s'expliquer par l'efficacité et la prise facile sous-cutanée en prise quotidienne. Leur crainte, c'est l'accès aux prescripteurs compétents pour le traitement qui demandera une communication effective et des moyens spécialisés suffisants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Jean-Pierre. Monsieur Authier, c'est à vous.

M. le P^r AUTHIER.- Je fais un bref rappel sur la myasthénie. C'est une maladie auto-immune avec des anticorps dirigés contre les molécules qui sont les opérateurs de la transmission neuromusculaire. Les principaux sont les anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine, mais aussi les anti-muscles et les anti-RAP4. Les anti-muscles, qui représentent une petite fraction, de l'ordre de 4 à 5 % des patients, ce sont des IgG4 qui ne sont pas éligibles pour des traitements inhibiteurs du complément. C'est pour cela que les médicaments comme ZILBRYSQ ou ULTOMIRIS ont ciblé spécifiquement les patients avec anti-RACH. La diminution d'efficacité de la transmission neuromusculaire fait la spécificité clinique de la myasthénie avec un déficit moteur associé à une fatigabilité, c'est-à-dire variable dans le temps. Cela donne une particularité à la maladie et contribue au handicap puisqu'il y a une incertitude sur l'état clinique du patient et l'incapacité notamment à supporter un effort.

L'atteinte clinique, il y a plusieurs niveaux d'atteinte. Cela peut se limiter à des troubles oculomoteurs, comme des ptosis et/ou de la diplopie, c'est une myasthénie oculaire. En général, il y a une généralisation qui survient dans les trois ans après le début avec une atteinte bulbaire au niveau de la parole, de la mastication et de la déglutition, une atteinte musculaire au niveau des membres et l'atteinte respiratoire qui est l'élément de gravité majeur. Quand on a l'atteinte bulbaire ou des membres ou respiratoires, on est dans le cadre des myasthénies généralisées. Les facteurs de gravité, ce sont les troubles respiratoires, les troubles de la déglutition qui existent chez 20 à 30 % des patients. Là-dessus, on a la possibilité d'avoir des poussées aiguës, c'est-à-dire soit des exacerbations, soit des crises myasthéniques qui sont des aggravations majeures, avec une assurance respiratoire et une atteinte bulbaire, 20 % des patients en font l'expérience. Le pronostic vital est engagé.

La classification qu'on utilise maintenant, la MGFA, schématiquement, la classe 1, c'est purement oculaire. C'est quelque chose de particulier. Ça peut être invalidant, mais en général, ce n'est pas sensible avec les immunothérapies. Le stade 5, ce sont les patients intubés, les patients en réanimation. Entre les deux, on a les stades 2, 3 et 4 qui correspondent à des myasthénies généralisées d'aggravation progressive.

C'est une maladie rare avec une difficulté qu'on a retrouvée au travers des différents dossiers que vous avez pu évaluer, sur l'évaluation exacte de la prévalence de la maladie en France, alors même qu'on devrait le savoir puisque depuis la mise en place du plan national maladies rares, les patients qui passent dans les centres sont enregistrés avec le diagnostic. C'est un diagnostic qui, normalement, est assez précis et peu ambigu à partir du moment où on a les auto-anticorps présents. On estime entre 1 600 et 7 200 patients avec une myopathie auto-immune avec anticorps anti-RAC en France.

C'est une maladie invalidante, 80 % des patients ont une forme généralisée à trois ans, la mobilité oculaire, l'atteinte bulbaire, l'atteinte des membres, des muscles érecteurs du rachis, l'atteinte respiratoire, ce sont tous les facteurs de handicap et de poussées qui peuvent conduire les patients à être hospitalisés et pour certains patients à être hospitalisés de manière récurrente au cours d'une année, de manière fréquente. Plus grave, l'atteinte respiratoire qui met en jeu le pronostic vital. Et 10 à 15 % des patients qu'on a beaucoup de mal équilibré avec une multiplicité de traitements. C'est un besoin réel d'innovation thérapeutique dans ce domaine.

La stratégie est calée sur le PNDS, le Plan national de diagnostic et de soins de 2015, qui n'inclut pas les nouvelles thérapies. La première ligne thérapeutique sont ce qu'on appelle les anticholinestérasiques. Ce sont des molécules qui visent à diminuer la dégradation de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. C'est la pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium qui sont efficaces, mais en général qui ne sont pas suffisants. En cas de myasthénie généralisée, on associe une immunothérapie au long cours. En première ligne, ce sont les corticoïdes et/ou un immunosuppresseur qui peut être l'azathioprine ou le mycophenolate, Mofétil ou le CellCept. Sur la première ligne, il n'y a pas de discussion.

Quand les patients ne sont pas contrôlés, on passe aux médicaments de seconde ligne. Et là, on est dans des choses beaucoup moins calées, avec le rituximab qui est un anti-CD20, d'autres immunosuppresseurs comme la ciclosporine, le tacrolimus ou le cyclophosphamide. Il y a parfois l'utilisation chronique ou itérative d'immunoglobulines intraveineuses ou d'échanges plasmatiques qui ne sont pas considérés comme un traitement de fonds, mais qui, parfois, le sont quand même. Ce qui n'était pas dans le PNDS, ce sont les anti-C5, donc l'écilizumab et le ravulizumab, l'écilizumab ayant l'AMM mais pas le remboursement, le ravulizumab a l'AMM et le remboursement, et l'efgartigimod. Ce sont des médicaments importants. Je reviendrai par la suite sur les modifications des prescriptions depuis un an. Et on a l'immunothérapie de courte durée pour les poussées, ça reste stable, qui sont les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques qui sont efficaces.

Les comparateurs du ZILBRYSQ, on est dans le cadre des immunothérapies au long cours de seconde ligne. Ce ne sont pas tant les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide) que d'une part le rituximab. Sur le rituximab, on sait que c'est un médicament qui peut être très efficace dans la myasthénie, qui est de plus en plus utilisé, mais il n'a pas d'AMM pour la myasthénie. Il y a tendance à l'utiliser plus précocement à la suite des pédiatres qui considèrent qu'on peut en faire un traitement de première intention de la myasthénie pour stopper le processus auto-immun. Ce n'est pas tout à fait appliqué comme ça chez les patients adultes, mais il y a une réflexion autour du rituximab qui viendra forcément modifier les stratégies thérapeutiques et qui n'est pas du tout discuté dans les

dossiers qu'on a vus des nouveaux médicaments. Mais ce médicament n'a pas d'AMM.

Ce qui est nouveau :

- L'éculizumab qui a une AMM mais pas de remboursement. C'est un anti-C5 traditionnellement utilisé en néphrologie et dans d'autres indications.
- Le ravulizumab, l'ULTOMIRIS, qui s'est positionné très clairement pour la myasthénie avec une AMM.
- L'efgartigimod alpha, une molécule qui bloque le recyclage des auto-anticorps et qui favorise leur élimination. C'est une autre voie d'action.

Le mode d'action du zilucoplan est assez astucieux puisque c'est une molécule qui va bloquer à deux niveaux le complément, d'une part en bloquant le clivage du C5, donc la formation de C5B qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire, d'autre part, le C5B lui-même en bloquant, en tout cas en inhibant, en diminuant sa capacité à se lier aux autres constituants du complexe d'attaque membranaire, C6, C7, C8, C9, etc. C'est un médicament qui va cibler l'activation du complément et, dans le cadre des anti-RACH, l'effet sur la plaque motrice est triple. Il y a bien sûr l'activation du complément parce que ce sont des anticorps qui activent le complément, donc ils peuvent détruire la plaque motrice, mais il y a aussi le blocage, simplement un effet allostérique en empêchant l'accès au récepteur. Le troisième point, une fois qu'il est collé sur le récepteur, l'association anticorps-récepteur est internalisée et ça fait disparaître le récepteur. L'activation du C3 n'est qu'une partie de l'effet délétère des anti-RACH, qui explique probablement les effets qui ont une certaine limite avec les anti-C5.

La population est assez représentative, notamment les patients de plus de 65 ans qui représentent plus du quart de l'étude, ce qui pour nous est intéressant parce que ce sont des patients pour lesquels on a souvent des difficultés thérapeutiques. Il fallait plus de 12 mois après la thymectomie ou qu'elle ne soit pas prévue dans les temps d'études, ce qui est assez logique parce que ça fait des changements sur l'évolution de la maladie qui sont importants.

La question du comparateur utilisé, ils ont pris le placebo. Ça peut se discuter puisqu'il y avait par exemple un anti-C5 disponible qui est l'éculizumab. On peut dire aussi que les médicaments qui sont les vrais concurrents étaient en phase d'évaluation. C'est acceptable, ça peut se discuter. Le traitement de fonds est associé, ce qui est assez logique puisqu'on a des patients qui ne sont pas contrôlés avec le traitement de fonds. Je note qu'il y a sept patients, c'est-à-dire 4 %, qui n'avaient pas de traitement de fonds. On ne sait pas si ce sont des patients – je n'ai pas trouvé, mais peut-être que vous avez la réponse – qui avaient des intolérances ou des incompatibilités pour des traitements immunosuppresseurs, ce qui est possible.

Dans les traitements de fonds, on va retrouver des anticholinestérasiques, des corticoïdes, des immunosuppresseurs, mais je n'ai pas compris s'il y avait des patients qui n'avaient aucune immunothérapie. On revient sur la question du traitement standard, une notion récurrente dans les dossiers des médicaments. Le traitement standard n'est pas défini pour la myasthénie. J'ai fait une recherche textuelle sur le PNDS, il n'y a pas de traitement standard dedans.

J'ai mis quelques figures tirées de l'étude. Sur la première partie, l'étude RAISE contre placebo, on voit l'effet. Le décrochage dans la courbe jaune, c'est celle des patients avec le zilucoplan, avec une différence de deux points sur la MG-ADL. Un des éléments intéressants, c'est que l'effet commence à être perceptible assez rapidement. On sait qu'il n'y a pratiquement plus d'évolution. Je pense qu'on est assez rapidement fixé sur ce qu'on peut attendre de ce médicament, ce qui est intéressant dans une stratégie thérapeutique. Sur les autres, on va retrouver le même profil avec les deux autres paramètres, la MGO ou la MGC, qui sont des échelles classiques.

En termes de besoin médical, on a besoin médical partiellement couvert. Ce sont des patients qui ont myasthénie généralisée avec anti-RACH sous immunothérapie de première ligne et qui ne sont pas contrôlés, c'est-à-dire qu'ils sont symptomatiques. Certains, 10 à 15 %, on a beaucoup de difficulté à traiter, ce sont les patients réfractaires. Il y a les résultats d'un registre de l'Alabama publié en 2019 qui faisait ressortir cela, peut-être qu'il y avait un billet de sélection, mais il y avait une forte proportion de patients très symptomatiques, plus de la moitié.

La pratique qu'on voit depuis un an actuellement, c'est qu'on reste toujours sur une immunothérapie de première ligne, corticoïde et/ou azathioprine ou Cellcept, mais la seconde ligne, c'est rituximab ou ULTOMIRIS ou VYVGART. C'est comme ça que se posent clairement les questions. Les autres médicaments viennent en troisième ligne. Même quand on n'arrive pas à contrôler, la discussion des IGIV ou des échanges plasmatiques avec des questions de tensions d'approvisionnement. Très clairement, l'introduction de ces deux molécules, ULTOMIRIS et VYVGART, a changé la pratique. Je pense que le zilucoplan va se placer exactement à ce niveau-là et ça va être dans cette discussion des patients non contrôlés par la première ligne d'immunothérapie.

On l'a vu, les avantages du ZILBRYSQ, c'est un délai d'action assez rapide qui permet de savoir ce que l'on peut en attendre chez un patient donné. C'est utile et indiscutablement un avantage. Les auto-injections sous-cutanées limitent le recours au système de santé et une plus grande autonomie du patient. Les inconvénients, je pense que l'administration quotidienne d'injections sous-cutanées, c'est aussi un inconvénient. Si vous prenez le rituximab, ce sont deux perfusions, en milieu hospitalier certes, à 15 jours d'intervalle tous les six mois. Chez les patients actifs, ça peut être un gros avantage organisationnel. Il y a une part d'éducation thérapeutique importante. L'autonomie du patient requiert de savoir se faire proprement des injections sous-cutanées, peut-être que tous les patients ne sont pas à même de le faire. La vaccination anti-méningococcique est nécessaire. Chez les femmes enceintes, puis, c'est une question qui a été soulevée par les associations, il n'y a pas de données sur la tolérance, la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament. Ça ne changera pas grand-chose sur la question du traitement des femmes enceintes, à moins d'avoir des retours d'expérience.

Concernant l'extrapolation en conditions réelles d'utilisation, la généralisation de la vaccination anti-méningococcique aux patients myasthéniques généralisés avec anti-RACH, c'est une question qui va arriver. C'est une question qui peut être discutée, mais ce sera une pratique. Ça ne l'est pas encore actuellement, mais je pense que ça va arriver. Le suivi en termes d'efficacité et de tolérance d'un traitement que le patient s'autoadministre chez lui,

c'est important parce que ce sont des médicaments pour lesquels on va demander une évaluation clinimétrique. Il faudra l'inclure.

Le problème de l'expérience pour les professionnels puisqu'on a trois molécules qui arrivent qui ciblent quasiment les mêmes patients, ce n'est pas si facile de savoir. Ça va prendre un peu plus de temps de se faire une expérience. Il y a une concurrence de trois thérapeutiques innovantes, c'est-à-dire aussi de trois laboratoires qui ont une activité commerciale significative actuellement, ce n'est pas anodin. Comme j'avais commencé à l'évoquer, le positionnement du rituximab en immunothérapie de deuxième ligne certainement, voire de première ligne, c'est une vraie question.

C'est un médicament intéressant. Évidemment, je vais défendre le remboursement de ce médicament. L'immunothérapie au long cours, seconde ligne pour les patients avec myasthénie généralisée avec anti-RACH symptomatique. Ce sont les patients non-contrôlés par une immunothérapie de première ligne en association avec ce traitement. Dernier point, l'actualisation du PNDS, je n'ai pas de nouvelles sur la date de production ou l'état d'avancement. La mise en place du registre est un point important à croiser. L'indication doit être validée dans une RCP d'un centre de référence neuromusculaire de la filière FILNEMUS. Le suivi clinimétrique est un point important. Je ne mets pas de priorisation par rapport au rituximab. La question est la comparaison par rapport à ALTOMIRIS et le VYVGART. Et des contraintes spécifiques sur la vaccination anti-méningocoque qui se posera à un moment ou à un autre. J'ai terminé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On m'a demandé de faire un rapport sur une comparaison indirecte et je dois avouer que j'ai un peu souffert avec ce dossier, je pense que je ne suis pas la seule ici. Ce sont des nouvelles approches présentées par les laboratoires. J'ai commencé ma présentation par un petit rappel bibliographique pour essayer d'améliorer la compréhension de mon rapport que certains n'ont pas réussi à digérer. Ce sont des approches de modélisation mathématique. Je pense que vous êtes plus au courant des modèles de pharmacocinétique, pharmacodynamique. Ce sont des modèles utilisés pour modéliser un comportement de l'organisme humain. Cela a surtout été utilisé au départ sur des données de pharmacologie. Avec l'intelligence artificielle, ce sont des méthodes qui visent à être utilisées dans le contexte de l'évaluation thérapeutique, notamment dans l'analyse de données d'essais cliniques.

Je vous ai donné quelques articles bibliographiques qui présentent l'intérêt de ces méthodes pour améliorer la connaissance du développement des médicaments. Quand on regarde les exemples, on retrouve essentiellement des exemples, surtout pour des études de relation dose-réponse, de pharmacologie. C'est ce qui est représenté sur le diagramme en secteur où les deux tiers sont utilisés pour des modélisations, soit in vitro, soit précoce.

Ce que j'ai encadré au-dessus, c'est le fait de se dire que maintenant, c'est peut-être intéressant quand il y a des problèmes, notamment pratiques ou éthiques, sur la population cible. C'est mis en avant par les laboratoires. J'ai recopié les signataires, vous verrez que ce sont essentiellement les firmes qui publient ces articles. L'idée est de se substituer aux données dans des situations où la population est fragile, où on a accès difficilement à des

données. Dans le cadre de ce dossier, c'est utilisé pour modéliser la mesure d'effet du zilucoplan versus le placebo après S12. Je vous rappelle que l'essai était en double aveugle jusqu'à S12, qui était le critère de jugement principal. Après, on ne disposait pas d'une mesure d'effet sans biais de mesure puisque c'était en ouvert.

Ils présentent un modèle d'analyse bayésienne. L'inférence bayésienne, c'est quand on combine notre expérience, ce que j'appelle *l'a priori*. Ici, ce sont des données de la littérature ou de registre. Il y a deux registres, un registre suédois et un autre registre. Donc, on utilise des données externes pour les combiner aux données de l'essai, pour actualiser nos connaissances. C'est souvent utilisé dans les essais de recherche de doses parce que les données sont de faible volume. Ici, c'est utilisé pour essayer de pallier l'absence de mesures de poursuite du placebo après S12.

Ce qui est compliqué dans le dossier, j'ai mis du temps à comprendre pourquoi ils parlaient de modèles d'information et d'analyse bayésienne parce que dans l'analyse bayésienne, on utilise les données pour avoir un *a priori* sur la loi de l'effet qui nous intéresse, mais on pondère le résultat qui est en vert. Le résultat dépend beaucoup du poids relatif qu'on donne aux données et à *l'a priori*. Ici, ils ont utilisé en *a priori* les données des deux registres que j'ai mis en jaune, plus une revue systématique de la littérature. Au bout de nombreuses analyses, ils ont tout résumé dans une distribution jointe des moyennes de variation du score ADL en fonction du temps. Ils ont utilisé ces paramètres, du moins à leur distribution, comme pondération des données de l'essai. Ce que je veux dire, c'est que le vert sera d'autant plus clair que vous mettez un point important dans *l'a priori*. Il sera d'autant plus vert bleu que vos données sont importantes. Le résultat est un résultant des parts respectives des données qu'on met de part et d'autre.

Je dois avouer qu'ici, j'ai eu du mal à comprendre l'influence de *l'a priori*. Ils ont en plus ajouté une double pondération, d'une part parce que sur les données des registres – c'était très mal expliqué dans le dossier, on a demandé un complément d'information – ils ont pondéré avec un score de proportion pour essayer que les malades des registres ressemblent aux malades de l'essai. En plus, ils ont appliqué une pondération de 30 % pour encore minimiser l'influence de *l'a priori* par rapport aux données. Tout ça pour dire qu'*in fine*, le résultat qu'on trouve est essentiellement le reflet des données puisque le poids des données externes était limité. On retrouve ce qu'on voyait dans l'étude d'extension qui était en ouvert. J'ai l'impression que c'est lié à ce qu'ils ont fait.

Ce sont des méthodes qui reposent sur des hypothèses. On a l'impression qu'en termes de sélection d'études externes, ils ont fait une large recherche. De ce point de vue-là, cela a l'air à peu près correct. La principale limite de ces méthodes bayésiennes, c'est de supposer que les groupes sont échangeables. C'est pour cela qu'ils ont fait une pondération inverse. Il y a une perte d'informations parce qu'on nous présente un tas de données, de volumes importants, de données individuelles, externes, mais tout est résumé par une moyenne. En plus, ils font une méta-régression des sources pour n'avoir qu'un seul chiffre. En définitive, il y a beaucoup de pertes d'informations et de pertes de variabilité sur les résultats. C'est beaucoup d'informations, beaucoup de bruit pour pas grand-chose.

M. le P^r COCHAT, Président. - C'est bien que tu aies mentionné tout cela. Merci. On a très peu de temps, on a beaucoup dépassé le temps. Je ne laisserai la parole qu'à Michel Clanet. Je suis

désolé pour les autres.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'abord, je voudrais dire un grand merci à Sylvie parce que j'ai trouvé son rapport tout à fait passionnant sur un certain nombre de choses qui sont fort intéressantes, même si dans le contexte, ce n'est peut-être pas l'élément qui nous apporte des points déterminants. Très pédagogique et intéressant, merci.

Mes questions pour Monsieur Authier, ce sont essentiellement deux types de questions. La première question, on est aussi ennuyé que vous dans l'histoire des comparateurs. Vous ne savez pas quel médicament utiliser les uns par rapport aux autres, et nous, on est très gênés pour les évaluer les uns par rapport aux autres, en particulier dans le contexte où il y avait déjà le SOLIRIS utilisable. La première question sera autour de la comparaison avec le SOLIRIS. Pourquoi ne pas faire la comparaison avec le SOLIRIS ?

La deuxième question, c'est par rapport au rituximab. Le rituximab, on a également le même type de problèmes. Il n'a pas l'AMM. On l'a dans la neuromyéélite optique, on l'a dans la sclérose en plaques, on l'a dans toutes ces maladies-là. Finalement si vous allez revoir le PNDS, est-ce que vous avez des données qui vous permettront de mettre le rituximab et d'évaluer la place du rituximab ? Ou est-ce que c'est fichu pour ça ? À ce moment-là, est-ce qu'il y a d'autres anti-CD20 ou anti-CD19 qui sont envisagés dans le cadre de la myasthénie ? Voilà mes questions.

M. le Pr AUTHIER.- Concernant le SOLIRIS, c'est vrai que c'est assez peu utilisé dans les centres neuromusculaires. Je pense qu'il y a quelques centres qui l'ont vraiment utilisé, mais assez peu. Par exemple, à Mondor, on ne l'a jamais utilisé pour la question que ce n'est pas un médicament dont on a une réelle habitude. Je pense que la question, c'est le comparateur qui aurait pu être utilisé dans le cadre de cet essai. Le choix du laboratoire, pour ce que j'en ai compris, a reposé sur le fait que le SOLIRIS n'était pas très utilisé. On n'avait pas une utilisation très répandue en neurologie. Pour les patients myasthéniques, c'est une question pour laquelle on ne va pas apporter de réponse.

Sur le rituximab, un certain nombre d'études vont renforcer l'intérêt du rituximab. C'est une question qui va être discutée dans le cadre du PNDS auquel je ne participe pas, je le précise. C'est une question qui va être effectivement abordée. Il y a la question des pédiatres qui le mettent en première intention, c'est un point important qui sera aussi discuté dans le PNDS. Je pense que ce sera une des thérapies de seconde intention qui sera mise à niveau égale par rapport à l'ULTOMIRIS, au VYVGART et au zilucoplan. Il y a d'autres médicaments qui sont effectivement des immunosuppresseurs type anti-CD20. Il y en a un qui va être bientôt testé dans la myasthénie. Il va y avoir d'autres développements. Je ne sais pas sur quelles modalités exactement, on doit avoir prochainement des réunions là-dessus. Je vais vous faire une réponse un peu vague là-dessus, le rituximab, à mon avis, va se retrouver dans un positionnement qui va être précisé au regard d'études rétrospectives. Il manque un vrai essai, un vrai PHRC dessus actuellement. C'est un médicament qui va prendre une place au moins en immunothérapie de deuxième intention, c'est certain, au même niveau que ces nouveaux médicaments qui sont intervenus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps étant passé, on va s'en tenir là pour les échanges avec vous. Monsieur Authier. Merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos

questions. Merci et bonne journée.

Ceux qui avaient levé la main, je suis désolé, on est obligé d'accélérer. Il y avait Étienne, Albert, Sylvie.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- J'avais le même commentaire que Michel. L'étude qui a montré l'efficacité de l'éculizumab a été menée entre 2014 et 2016, publiée en 2017, avec une AMM qui a été octroyée à SOLIRIS dans l'indication en 2017, alors que l'étude qu'on voit aujourd'hui a commencé à inclure des patients postérieurement à l'AMM. Il y avait une comparaison *a priori* qui aurait été possible avec un médicament dont la cible est la même, puisque c'est aussi un anti-C5. Ça me pose un peu question.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est d'accord. Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Est-ce que le bénéfice est le même sur les formes III et les formes III/IV ? Ça a été stratifié, mais on n'a pas trouvé des résultats. Quand ils sont très grands, est-ce qu'il y a encore un bénéfice, en sachant que dans le PUT, dans l'accès précoce et le compassionnel, il y avait à peine 10 patients, 9 et 3, alors qu'il y a potentiellement entre 2 000 et 7 000 patients. Manifestement, dans l'accès précoce, il n'a pas trouvé sa place. Ce n'était que des patients graves. On n'en sait absolument rien de savoir si ça a eu un bénéfice ou pas. Est-ce que la chef de projet a la réponse ou pas ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vous partage la répartition en fonction des stades de gravité. Dans le stade le plus grave, il y a très peu de patients. C'est assez homogène sur les trois produits.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que dans l'utilisation au quotidien, pourquoi il n'y en a pas beaucoup, c'est parce qu'il y a l'ULTOMIRIS, le VYVGART. Actuellement, il y a le rituximab et par conséquent, les patients qui échappent à ces trois, aujourd'hui, ne doivent pas être très fréquents. Je pense que c'est uniquement la raison. Les gens qui ont été mis sous ce médicament, c'est parce qu'il est sous-cutané et qu'il peut s'induire à domicile. Je pense que c'est ça, mais avec l'ensemble des médicaments qui arrivent maintenant, les myasthéniques, on arrivait déjà à les équilibrer avant d'avoir ces médicaments. Je pense que c'est essentiellement lié à ce sujet.

M. le D^r TRINH-DUC.- Et pour les formes graves, Michel, est-ce que ça vaut le coup ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour les formes graves, je ne sais pas répondre sur l'utilisation. On constate qu'il y en a un certain nombre qui y échappe, comme toutes les myasthénies, mais je ne peux pas répondre précisément à ta question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir sur le critère de jugement principal, l'échelle ADL, ça varie de 0 à 24, alors que la différence importante minimale était de 2 points. C'est ce qu'on voit comme variation dans le groupe placebo, donc je me demandais ce que vous pensiez de la taille de l'effet. J'ai vu que les répondeurs, selon les études, sont définis par des augmentations de 2, 3, 4, voire 7 ou 8 points, donc je me demandais ce que vous pensiez, notamment Michel, sur la taille de l'effet, surtout versus placebo.

La deuxième chose était le fait que ce score inclut différentes atteintes. Il n'y a pas de pondération, donc je me suis demandé les 2 points, ce n'est pas la même chose si on s'améliore sur l'œil ou sur l'atteinte bulbaire. Ça m'a gêné aussi.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu as tout à fait raison. Les deux localisations sont majeures dans la myasthénie. D'une part, c'est la déglutition, la phonation, et d'autre part, c'est lorsqu'il y a une faiblesse généralisée de type myopathique au niveau des ceintures. Effectivement, évaluer des sujets de cette façon-là, ça limite un peu le retentissement qu'il peut y avoir dans certaines topographies qui sont plus gênantes les unes que les autres. Je partage ton sentiment.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le Bureau, avant cette discussion, était d'avis d'aligner quand même sur l'ULTOMIRIS et le VYVGART, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV dans la strate, excluant le rituximab, ainsi que SOLIRIS, l'ULTOMIRIS et le VYVGART.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Une question, est-ce que VYVGART a aussi la possibilité de se comparer à SOLIRIS ? Je crois que oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour moi, oui. L'étude SOLIRIS était finie en 2016, et VYVGART, c'était deux ans après.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut qu'on soit cohérents.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Les commentaires de comparaison s'appliquaient aussi à VYVGART. Dans la mesure où on l'a aligné, il faut qu'on soit cohérent.

Une chef de projet, pour la HAS.- On vous propose de rédiger comme on a rédigé pour VYVGART et ULTOMIRIS, c'est-à-dire une ASMR dans la stratégie excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne plus avec AMM, d'aligner les recommandations sur tout ce qui est FILNEMUS et l'actualisation du PNDS. Et d'ajouter la phrase qui n'était pas dans l'avis de VYVGART mais dans l'avis d'ULTOMIRIS : la commission regrette l'absence d'études comparatives par rapport à rituximab et les traitements immunosuppresseurs de deuxième intention cités dans le PNDS 2015 et couramment utilisés hors AMM dans la pratique. Aucune donnée ne permet de privilégier l'usage de ZILBRYSQ.

M. le D^r NIAUDET.- Voter l'alignement, ça veut dire qu'on ne sanctionnera jamais l'absence d'études comparatives et dire qu'on regrette, c'est vraiment faible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi.

M. le D^r NIAUDET.- Comment est-ce qu'on peut sanctionner ? Il faut faire quelque chose un jour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il aurait fallu qu'on le fasse avant, avec VYVGART notamment. Le problème, c'est qu'on ne peut pas redégrader *a posteriori* ou il faut qu'on les revoie tous. L'autre solution, c'est de les revoir tous. Michel, je ne sais pas ce que tu en penses. Ça ne me choque pas.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va se retrouver dans la situation où on sera obligé de faire une différence avec ULTOMIRIS parce qu'il s'est trouvé dans une situation de concomitance. Donc, on va encore favoriser ULTOMIRIS.

Un chef de projet, pour la HAS.- Un point pour les chefs de projet, le PNDS, ce sera l'occasion parce qu'il y a plusieurs sujets. Il y a le comparateur qu'ils ont pris, apparemment les recommandations qui vont évoluer. Est-ce que le fait que le PNDS va être actualisé, on ne sait pas quand, pourrait être l'occasion de revoir tout ça ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour le PNDS, on nous avait parlé du premier trimestre 2025, mais ça risque d'être compliqué. Il me semble que c'est ce qui avait été dit.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, d'autant que dans la myasthénie, il y a encore d'autres molécules qu'on va avoir dans les prochains mois. Effectivement, le PNDS, je pense, ce serait peut-être l'occasion.

M. le Pr COCHAT, Président.- On peut peut-être les revoir à l'occasion du PNDS. Pour l'instant, on va en rester là parce qu'il est important qu'on reste cohérent avec nous-mêmes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Une revue générale est récemment parue dans *Nature Reviews Urology*, dans laquelle ils ne font pas de recommandations pour utiliser l'un par rapport à l'autre. Il n'y a pas de recommandations. On verra ce que va faire le PNDS. Je pense que le PNDS va peut-être s'avancer sur le rituximab par rapport aux autres, ce qui serait déjà une bonne chose. Mais les situer les uns par rapport aux autres, ça n'existera pas. On va se retrouver de plus en plus avec ce que nous a montré Sylvie, à chaque fois, ils vont dire que c'est difficile et ils vont arriver avec des équipes de type bayésien, des études de ce genre, indirectes pour démontrer. On va se retrouver de plus en plus avec ça et ça passe également dans les mœurs de nos collègues.

M. le Pr COCHAT, Président. Je suis d'accord avec ce que tu dis, Patrick. Pour autant, je crois qu'aujourd'hui, ça me paraît logique d'aligner, mais d'assortir cet alignement. On ne pourra pas l'écrire dans la conclusion, mais il faut que ce soit clair pour nous, une révision de l'ensemble des médicaments lorsque le PNDS sera réécrit.

Un intervenant. Un vote conditionnel ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, ce ne serait pas logique si on ne l'a pas fait pour les autres, et on n'a pas d'éléments de conditionnalité. Je propose qu'on vote sur alignement ou pas sur VYVGART et ULTOMIRIS avec les critères que je vous ai dit, c'est-à-dire important, IV dans la stratégie excluant le rituximab, SOLIRIS, ULTOMIRIS et VYVGART, comme le propose la chef de projet.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 20 votants. Il y a 11 voix pour, 3 voix contre et 6 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Notre vote montre bien la fragilité de notre évaluation. Il faut absolument assortir cette réévaluation après la publication du PNDS.