

Décision n°2024.0115/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **RYSTIGGO (rozanolixizumab)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire UCB PHARMA SA pour la spécialité **RYSTIGGO (rozanolixizumab)**, reçue le 2 février 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 février 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **RYSTIGGO (rozanolixizumab)**, dans l'indication « En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire UCB PHARMA SA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la prévalence et l'incidence de la myasthénie sont respectivement estimées de 50 à 200/1 000 000, et de 5,3 à 17/1 000 000. L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années suivant l'apparition des symptômes : pour 85% des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles. En effet, s'agissant d'une part des patients présentant des auto-anticorps anti-RACH+, ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 - en perfusion IV), VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre

les récepteurs néonataux Fc (FcRn) - en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan - inhibiteur du complément C5 - en injection sous-cutanée) sont disponibles, et pris en charge dans le cadre de leur autorisation d'accès précoce dans des indications de myasthénie réfractaire. D'autre part, s'agissant des patients présentant des auto-anticorps anti-MuSK +, le rituximab est utilisé en pratique courante hors AMM.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en matière d'efficacité et de qualité de vie. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (6 semaines) et la qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire. Par ailleurs, le faible pourcentage de patients avec anticorps anti-Musk inclus dans l'étude (10 %), sous-groupe exploratoire de l'étude, ne permet pas de conclure de façon formelle sur l'apport de RYSTIGGO (rozanolixizumab) dans cette sous-population. Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert. Son plan de développement est jugé adapté, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, notamment chez les patients avec anticorps anti-Musk.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 avril 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

rozanolixizumab

RYSTIGGO 140 mg/mL,

solution injectable

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

- Myasthénie
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000. L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années suivant le début de la maladie : pour 85% des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles :

- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-RACH+ : les trois spécialités avec AMM, ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 - en perfusion IV), VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn) – en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan - inhibiteur du complément C5 – en injection sous-cutanée) qui sont disponibles, et pris en charge dans le cadre de leur autorisation d'accès précoce dans des indications de myasthénie réfractaire.

- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-MuSK + : le rituximab recommandé en usage hors AMM et étant accessible en pratique courante.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard des alternatives déjà disponibles car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité et de qualité de vie. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (6 semaines) et la qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire. Par ailleurs, le faible pourcentage de patients avec anticorps anti-Musk inclus dans l'étude (10 %), sous-groupe exploratoire de l'étude, ne permet pas de conclure de façon formelle sur l'apport de RYSTIGGO (rozanolixizumab) dans cette sous-population ;
- Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert ;
- Son plan de développement est jugé adapté, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, notamment chez les patients avec anticorps anti-Musk.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	13
3.	Synthèse des données	13
3.1	Données disponibles	13
3.2	Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1	Etude MG0003	14
3.2.2	Analyse poolée d'efficacité des études MG0003, MG0004 et MG0007	20
3.3	Profil de tolérance	22
3.3.1	Etude MG0003	22
3.3.2	Analyse poolée de tolérance (études MG0003 et MG0007)	23
3.3.3	Données issues du Plan de gestion des risques (PGR) et du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	24
3.4	Données d'utilisation	25
3.5	Modification du parcours de soins	25
3.6	Programme d'études	25
4.	Discussion	25
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	27
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2	Absence de traitement approprié	27
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	27
5.5	Recommandations	28

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « RYSTIGGO (rozanolixizumab) est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK). » – Périmètre de l'indication concerné par la demande d'accès précoce post-AMM : « En association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ »
DCI (code ATC) Présentation concernée	rozanolixizumab (L04AG16) RYSTIGGO 140 mg/mL, solution injectable par voie sous-cutanée – B/1 flacon de 2 ml (CIP : 34009 302 847 4 2)
Laboratoire	UCB Pharma (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 5 janvier 2024 Plan de gestion des risques (PGR) associé à l'AMM Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes (PRS) en neurologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) • L'administration du 1^{er} cycle et de la 1^{ère} injection du 2^{ème} cycle doit être réalisée en milieu hospitalier. – Statuts particuliers • Médicament orphelin (22/04/2020) • Autorisations d'accès compassionnels [AAC] protocolisées depuis le 9 novembre 2022 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « Patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-RACH+, de MGFA stade III à IVa, en phase d'aggravation myasthénique et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles. »
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé spécialisés, expérimentés dans la prise en charge de patients atteints de troubles neuromusculaires ou neuro-inflammatoires. Un cycle de traitement correspond à 1 dose par semaine pendant 6 semaines. La dose hebdomadaire totale recommandée de rozanolixizumab est fonction du poids corporel du patient. L'administration des cycles de traitement ultérieurs dépend de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier en fonction des patients. Dans le programme de

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
	développement clinique, la plupart des patients avaient des intervalles sans traitement de 4 à 13 semaines entre les cycles. D'un cycle à l'autre, environ 10 % des patients avaient un intervalle sans traitement inférieur à 4 semaines. Le rozanolixizumab est administré par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe à perfusion à un débit constant allant jusqu'à 20 mL/h. Pour plus d'informations sur les spécificités du matériel destiné à l'administration, voir rubrique 6.6. du RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant et humanisé de type immunoglobuline G 4P (IgG4P) ciblant le récepteur FcRn (Fraction Fc du récepteur néonatal).
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal humanisé de type IgG4, qui diminue la concentration sérique d'IgG en inhibant la liaison de l'IgG au FcRn, un récepteur qui, dans des conditions physiologiques, protège l'IgG contre la dégradation intracellulaire et recycle l'IgG à la surface cellulaire. Par le même mécanisme, le rozanolixizumab diminue la concentration d'auto-anticorps IgG pathogènes associés à la myasthénie auto-immune généralisée. Les données cliniques sur le rozanolixizumab n'ont pas identifié d'impact cliniquement pertinent sur les taux d'albumine, qui se lie à un site différent sur le FcRn.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : les demandes de prise en charge sont en cours dans les pays suivants : Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni. – Pour les Etats-Unis : AMM octroyée le 27 juin 2023 dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (aR-ACh) ou anti-MuSK (aMuSK).
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 10 avril 2024. • Date d'adoption : 24 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires : AMIS et Association Française pour la Myopathie : AFM Téléthon (contributions écrites)) – Expertise externe : Oui

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La myasthénie, aussi appelée *myasthenia gravis* (MG) ou myasthénie acquise, est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique qui entraîne une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, pouvant toucher plusieurs muscles. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires (avec ptosis et diplopie) mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés (muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) : la myasthénie est alors généralisée¹.

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas¹) ou un thymome (15 à 20 % des cas¹).

Le diagnostic de myasthénie repose sur divers examens cliniques et paracliniques permettant d'écarter tout diagnostic différentiel de diverses maladies neuromusculaires **parmi lesquels le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), ceux-ci étant présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge¹**. En cas de négativité de la recherche d'anticorps anti-RACH, **une recherche d'anticorps anti-MuSK (muscle specific kinase) sera réalisée, ceux-ci étant présents dans 40% des myasthénies généralisées sans anti-RACH¹**.

L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années suivant le début de la maladie : pour 85 % des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans¹. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)¹ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients¹. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, de mastication, d'une voix nasonnée et d'une atteinte oculomotrice gênante (diplopie et/ou ptosis). Les formes généralisées invalidantes sont associées à une atteinte importante de la qualité de vie des patients.

La classification de la gravité de la maladie repose sur la classification internationale de l'*American Foundation for Myasthenia gravis* (MGFA) en 5 classes, allant du déficit des muscles oculaires (classe I) à la nécessité d'une intubation (classe V) (cf. Tableau 1).

¹ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

Tableau 1. Classification MGFA (Source : AFM Téléthon - Fiche technique myasthénie auto-immune : le suivi. Septembre 2013)

Classe I	Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.
Classe II	Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe III	Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe IV	Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe V	Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).

Les caractéristiques spécifiques des myasthénies avec anticorps anti-MuSK sont les suivantes

: forte prépondérance féminine à tout âge, caractère généralisé de la myasthénie, sévérité marquée avec participation bulbaire et respiratoire importante, requérant un traitement immunosuppresseur, présence d'une atrophie linguale et massétérine, involution thymique, absence de thymome. La réponse décevante aux anticholinestérases, la fréquente négativité de l'exploration électroneuromyographique (absence de décrétement) compliquent le diagnostic.

Entre 10 à 20 % des patients² atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards. Aucune définition consensuelle de la myasthénie réfractaire n'existe à ce jour. Un consensus international d'experts mandatés par l'association *Myasthenia Gravis Foundation of America* a actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie réfractaire (recommandations de 2016³ actualisées en 2021⁴) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et à minima à deux autres immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquate. D'autres définitions prennent en compte la nécessité de traitement de recours (échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement⁵.

Épidémiologie

La myasthénie affecte dans 60 % des cas des adultes âgés de moins de 40 ans, en majorité des femmes (2/3 des cas). La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence annuelle estimée entre 5,3 et 17/1 000 000⁶. Une étude observationnelle

² Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15 :167–78

³ Sanders D B, Wolfe G I, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016 ; 87 : 419-25

⁴ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

⁵ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134

⁶ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2022 - Numéro 2 : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

rétrospective française récente réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2008 et 2020 a rapporté une incidence estimée à 2,5/100 000 en 2019 et une prévalence estimée à 34,2/100 000⁷.

1.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales et limiter l'évolutivité de la maladie¹.

En première intention, en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, la mise en place d'un **traitement symptomatique par inhibiteurs de la cholinestérase administrés par voie orale, à base de bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium**, est recommandée.

L'immunothérapie au long cours doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les inhibiteurs de la cholinestérase. **Le traitement immunomodulateur de première ligne** repose :

- **soit sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone) disposant d'une AMM** dans le traitement de la myasthénie
- **soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM** (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci)
- soit l'association des deux.

Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et le souhait des patients.

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence de pathologie neuromusculaire dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée, etc.). Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015¹ :

- le rituximab, proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine,
- la ciclosporine et le tacrolimus, proposés en cas de myasthénie réfractaire aux autres traitements,
- et le cyclophosphamide, réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

Le choix du traitement dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action et de leurs effets secondaires. Son efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois¹.

Concernant spécifiquement les formes **avec anticorps anti-MuSK**, il est à noter que le rituximab est cité comme option préférentielle à utiliser précocement chez les patients en échec au traitement immunosuppresseur de première ligne (consensus international mis à jour en 2021⁴).

Concernant spécifiquement les formes **avec anticorps anti- RACH** :

- trois spécialités **ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5), VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV) (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn)) et ZILBRYSQ (zilucoplan- inhibiteur du**

⁷ Salort-Campana E., Laforet P, De Pourville G. et al. Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA). Rev Neurol (Paris). 2024 ; 180 : 202-10.

complément C5) sont respectivement disponibles depuis le 19 mai 2022⁸, le 21 juillet 2022⁹ et le 9 mars 2023¹⁰ dans le cadre d'accès précoces dans une indication de myasthénie réfractaire chez les patients présentant des anticorps aRach^{11,12,13}. La Commission a évalué ces trois spécialités dans le cadre du remboursement de droit commun suite à l'obtention de leur AMM en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRach) (avis VYVGART du 14 décembre 2022¹⁴, avis ULTOMIRIS du 8 mars 2023¹⁵ et avis ZILBRYSQ du 27 mars 2024¹⁶). La Commission leur a octroyé un SMR important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques » et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

- la spécialité **VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée** dispose d'une AMM depuis le 15 novembre 2023 dans une indication superposable à celle de VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion IV ; cette spécialité est en cours d'évaluation par la Commission dans le cadre à la fois d'une demande d'accès précoce et d'une demande d'inscription au droit commun ;
- la spécialité **SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une AMM depuis le 14 août 2017 dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ; le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018¹⁷).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

⁸ Décision du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341428/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee [accédé le 16 novembre 2022]

⁹ Décision du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 11 janvier 2023]

¹⁰ Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3420820/fr/zilucoplan-zilucoplan-myasthenie [accédé le 7 avril 2024]

¹¹ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) est : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des aRach restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »

¹² Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ULTOMIRIS (ravulizumab) est : « en traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des aRach ».

¹³ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ZILBRYSQ (zilucoplan) est « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH ».

¹⁴ Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 11/01/2023]

¹⁵ Avis de la Commission du 8 mars 2023. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag [accédé le 12/02/2024]

¹⁶ Avis de la Commission du 24 mars 2024. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [accédé le 07/04/2024]

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018. Site HAS : Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868565/fr/soliris-eculizumab [accédé le 07/04/2024]

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation à savoir en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée **réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles** et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ :

- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-RACH+

Tableau 2. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM spécifiquement chez les patients avec anticorps anti-RACH+

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VYVGART (efgartigimob) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion Argenx BV	« en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) »	14/12/2022 (Inscription)	IMPORTANT en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo en termes de : – pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie MG-ADL lors de la première séquence de traitement (critère de jugement principal) : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [2,21 ; 11,53], p<0,0001) – pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie QMG lors du premier cycle de traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 63,1% (41/65) versus 14,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC95% [4,18 ; 31,20], p<0,0001), – proportion moyenne de temps (écart-type) pendant lequel les patients RACH+ ont une amélioration cliniquement pertinente du score de qualité de vie MG-ADL total, définie par une diminution ≥ 2 points du score MGADL total (jusqu'au 126ème jour de traitement) (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 48,7% (6,2) versus 26,6% (6,3), soit une différence moyenne de 22,1% (IC95% [10,95 ; 33,18], p=0,0001). Mais au regard : – de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme sur la réduction du score de qualité de vie MG-ADL, faute de données robustes, – du profil de tolérance à court terme (suivi médian de 21 semaines) marqué par des événements indésirables de type infections, – du caractère limité des données de tolérance à long terme (seulement 28% des patients ont eu un suivi supérieur à 24 mois dans l'étude d'extension), – l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celle-ci était possible ; ainsi que l'absence de comparaison versus ravulizumab en raison d'un développement concomitant, la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
ULTOMIRIS (ravulizumab) ALEXION PHARMA FRANCE SAS	« en association au traitement standard pour le traitement de la MAG chez les patients adultes présentant des anticorps anti-ré- cepteurs de l'acétylcholine (aRACH) »	08/03/2023 (extension d'indica- tion)	IMPORTANT en addition au traite- ment standard, incluant les im- munosuppres- seurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune gé- néralisée et pré- sentant des anticorps anti-ré- cepteurs de l'acé- tylcholine (RACH) restant sympto- matiques INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la soli- darité nationale dans les autres situations cli- niques de l'AMM.	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo en termes de : • variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modeste en deçà du seuil de pertinence clinique de 2 points : différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009) • sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : - variation moyenne des moindres-carrés du score QMG total entre l'inclusion et la semaine 26 avec une différence de -2,0 (0,59) points ; (IC95% = [-3,2 ; -0,8], p = 0,0009) - pourcentage de répondeurs cliniques (réduction ≥ 5 points du score QMG total) entre l'inclusion et la semaine 26 : 30,0 % versus 11,3 % ; OR = 3,35 ; (IC95% = [1,44 ; 7,78], p = 0,0052). Mais au regard : – de l'absence de démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo sur la qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie, – des incertitudes sur l'efficacité à long terme, – de l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison versus efgartigimod alfa en raison d'un développement concomitant la Commission considère que ULTOMIRIS (ra- vulizumab), en addition au traitement standard in- cluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de myasthénie auto-im- mune généralisée et présentant des anticorps anti-ré- cepteurs de l'acétyl-choline (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traite- ments immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa])
ZILBRYSQ (zilucoplan) UCB Pharma	indiqué en asso- ciation au traite- ment standard pour le traite- ment de la myas- thénie auto- immune généra- lisée chez les pa- tients adultes présentant des anticorps anti-ré- cepteurs à l'acé- tylcholine (R- ACh). »	27/03/2024 (Inscrip- tion)	IMPORTANT uni- quement en addi- tion au traitement standard, incluant les immunosup- presseurs de pre- mière ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune gé- néralisée et pré- sentant des auto- anticorps anti-ré- cepteurs à l'acé- tylcholine (R- ACh) restant symptomatiques, –INSUFFISANT pour justifier d'une prise en	Compte tenu : -de la démonstration de la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo : • en termes de variation du score MG-ADL à la 12ème semaine de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence moyenne (ET) de -2,09 (0,58) points (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; p<0,001), • sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à 12 semaines (scores QMG, MGC et pourcentage de patients répondeurs), • en termes de qualité de vie mesurée par l'échelle spécifique MG-QOL15r, avec une différence de variation moyenne de -2,5 points (IC95% [-4,45 ; -0,54], p=0,013) sur 30 points, mais au regard :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
			charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	– des données d'efficacité comparatives limitées à court terme (12 semaines), – du profil de tolérance rapporté lors des études cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 et avec des incertitudes à long terme, – de l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison versus efgartigimod alfa ou ravulizumab en raison d'un développement concomitant, la Commission considère que, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), ZILBRYSQ 40 mg/mL (zilucoplan), solution injectable en seringue préremplie, en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et SOLIRIS [eculizumab].
VYVGART (efgartigimod) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée Argenx BV	« en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) »	En cours d'évaluation par la Commission	En cours d'évaluation par la Commission	En cours d'évaluation par la Commission
SOLIRIS (ravulizumab) ALEXION PHARMA FRANCE SAS	« Traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (aRach). »	27/06/2018 (Inscription non sollicitée)	Sans objet	Sans objet

- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+

Médicaments utilisés en hors AMM dans le périmètre de l'évaluation :

- En traitement de 2^{nde} ligne lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère : le rituximab (**en particulier comme option thérapeutique précoce préférentielle dans les formes avec anticorps anti-MuSK¹**), la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide ;

Le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium) étant le traitement symptomatique de base de la myasthénie à débiter dès suspicion de

myasthénie ou de myasthénie avérée, ils ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Les immunoglobulines humaines intraveineuses [IgIV] (TEGELINE, GAMUNEX, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN) sont utilisées en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie et peuvent être utilisées hors AMM à long terme chez certains patients réfractaires à tout autre traitement MG¹; elles sont retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients¹.

En cas de thymome, un traitement chirurgical est impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases.

Le consensus international 2021³ cite par ailleurs la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

La thymectomie n'est en revanche pas indiquée s'il existe des anticorps antiMuSK¹.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical chez les patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée en association au traitement standard, est partiellement couvert chez les patients présentant des anticorps anti-RACH ou des anticorps anti-MuSK. Il persiste en effet un besoin à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure, un meilleur profil de tolérance et améliorant la qualité de vie des patients.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de RYSTIGGO (rozanolixizumab) repose sur les données suivantes :

- Une étude clinique de phase III (MG0003 – MyCaring – NCT03971422¹⁸) comparative *versus* placebo, randomisée en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 18 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du rozanolixizumab chez 200 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée,
- les données poolées des études d'extension MG0004 (NCT04124965 – non publiée) et MG0007 (NCT04650854 – non publiée) de schémas comparables (études de phase III, multicentriques, randomisées, ouvertes) ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance du rozanolixizumab à long terme :

¹⁸ Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MyCaring) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. Lancet Neurol. 2023 ;22 :383-94

- l'étude MG0004, étude d'extension de l'étude MG0003 dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de deux doses de rozanolixizumab (7 mg/kg ou 10 mg/kg) en traitement chronique (**administration hebdomadaire continue durant 52 semaines** suivie par une période d'observation de 8 semaines soit 60 semaines au total) ; cette étude a été arrêtée et suivie de l'étude MG0007,
- l'étude MG0007 (en cours), ayant inclus des patients des études MG0003 et MG0004, et dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de **l'administration cyclique** (cycles de 6 semaines) du rozanolixizumab chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Le laboratoire a également fourni les données des autorisations d'accès compassionnels décrites dans le paragraphe « 3.4 Données d'utilisation ».

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude MG0003

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du rozanolixizumab à deux doses de 7 mg/kg (correspondant à l'AMM) et 10 mg/kg (hors AMM) par rapport au placebo en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Les principaux critères d'inclusion ont été des patients adultes avec un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grades cliniques de *l'American Foundation for Myasthenia Gravis* (MGFA) II à IVa, la présence confirmée d'auto-anticorps aR-ACh ou aMuSK¹⁹, un score total *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL²⁰) ≥ 3 (symptômes non oculaires), un score *Generalized Myasthenia Gravis* (QMG²¹) ≥ 11 , **devant bénéficier d'un traitement additionnel tel que des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) ou échange plasmatique selon l'investigateur** et un poids ≥ 35 kg.

Les principaux critères de non-inclusion ont été : une faiblesse grave (grade III sur l'échelle MG-ADL) affectant les muscles oropharyngés ou respiratoires ou patients présentant une crise myasthénique ou une crise imminente lors de la sélection ou de l'inclusion dans l'étude, une infection cliniquement active pertinente ou infection grave dans les 6 semaines précédant l'inclusion, un taux sérique d'immunoglobulines G (IgG) totales $\leq 5,5$ g/L.

La durée totale de l'étude était de 18 semaines et comprenait une période de 4 semaines de sélection, une période randomisée en double aveugle de 6 semaines et une période d'observation de 8 semaines en aveugle également. Les patients signalant une aggravation de la maladie (augmentation de 2 points

¹⁹ La présence d'auto-anticorps pouvait être confirmée par un test répété à la visite 1.

²⁰ L'échelle MG-ADL (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*) est un auto-questionnaire développé pour mesurer les symptômes de la MG et leur impact fonctionnel sur le patient sur les huit derniers jours. L'échelle comporte 8 items (dérivés des 13 items du score QMG) dont 6 items reflétant les symptômes de la MG (diplopie, ptosis, mastication, déglutition, élocution et respiration) et 2 items sur les activités quotidiennes ((capacité à se brosser les dents ou à se coiffer et capacité à se lever d'une chaise). Le score total varie de 0 à 24 points (pire symptomatologie).

²¹ Le score QMG est une échelle spécifique de la myasthénie acquise généralisée, complétée par le médecin et permettant de mesurer la sévérité des symptômes en termes d'endurance et de faiblesse musculaire. Il est composé de 13 items : ptosis, diplopie, faiblesse du muscle orbiculaire, déglutition d'une tasse d'eau, élocution, capacité vitale forcée, force de préhension, endurance des bras, endurance des jambes et endurance en flexion du cou. Le score total varie de 0 à 39 (sévérité la plus importante)

du score MG-ADL ou de 3 points du score QMG entre deux visites consécutives) pendant la période de traitement étaient éligibles pour un traitement de secours (IVIg ou échanges plasmatiques) à la discrétion de l'investigateur. Tous les patients qui ont terminé la période d'observation ou qui ont eu besoin d'un traitement de secours pendant la phase d'observation ont été invités à être randomisés à nouveau dans une phase d'extension ouverte (étude MG0004 ou MG0007) pour recevoir du rozanolixizumab à l'une des deux doses étudiées.

L'étude a débuté le 3 juin 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13 avril 2021. L'étude comprenait un schéma séquentiel adaptatif en deux étapes avec nouvelle estimation du nombre de sujets nécessaire :

- une analyse intermédiaire (étape 1) de futilité menée par un comité d'évaluation indépendant après inclusion d'environ 90 patients et disponibilité des données pour l'évaluation du critère de jugement principal (patients ayant terminé au moins le 43^e jour de l'étude) pour confirmer les doses de rozanolixizumab afin d'entrer dans l'étape 2 ; en cas de non arrêt de l'étude pour futilité après l'étape 1, le nombre de sujets nécessaires pouvait être augmenté afin de maintenir une puissance de 90 % pour l'ensemble de l'étude basée sur la taille d'effet observée lors de l'étape 1,
- et une analyse principale (étape 2) avec un nombre de sujets nécessaires estimé entre 150 et 240 patients

Des analyses en sous-groupes descriptives ont été prévues au protocole sans test d'interaction réalisé.

Traitements reçus

Un total de 200 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir sur une période de 6 semaines :

- **Groupe rozanolixizumab 7 mg/kg (n=66)** : rozanolixizumab 7 mg/kg administrée par voie sous-cutanée (6 injections hebdomadaires) **correspondant à la posologie validée par l'AMM**, soit les doses fixes suivantes :
 - Poids corporel < 50 kg : 280 mg,
 - Poids corporel ≥ 50 kg et <70 kg : 420 mg,
 - Poids corporel ≥ 70 kg et <100 kg : 560 mg,
 - Poids corporel ≥ 100 kg : 840 mg.
- **Groupe rozanolixizumab 10 mg/kg (n=67)** : rozanolixizumab 10 mg/kg administrée par voie sous-cutanée (6 injections hebdomadaires) **correspondant à une posologie hors AMM**, soit les doses fixes suivantes :
 - Poids corporel < 50 kg : 420 mg,
 - Poids corporel ≥ 50 kg et <70 kg : 560 mg,
 - Poids corporel ≥ 70 kg et <100 kg : 840 mg,
 - Poids corporel ≥ 100 kg : 1 120 mg.
- **Groupe placebo (n=67)** : placebo administré par voie sous-cutanée (6 injections hebdomadaires)

Les traitements concomitants suivants ont été autorisés sous réserve que les patients recevaient le traitement à dose stable avant l'inclusion puis tout au long de l'étude : corticoïdes oraux, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, tacrolimus et inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Les traitements concomitants par rituximab et cyclophosphamide n'ont pas été autorisés.

La randomisation a été stratifiée selon la présence d'auto-anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine aR-ACh (+/-) ou d'anticorps anti-récepteurs de la tyrosine kinase du muscle aMuSK (+/-).

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 65,2 % dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg, 64,2 % dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg et 62,7% dans le groupe placebo. Les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été le retrait obligatoire et le passage des patients dans l'étude d'extension MG0004 (respectivement 12,1% dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg, 9 % dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg et 10,4 % dans le groupe placebo) et MG0007 (9,1 %, 13,4 % et 14,9 % respectivement).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les trois groupes à l'exception du pourcentage de femmes plus faible dans les groupes rozanolixizumab 7 mg/kg et rozanolixizumab 10 mg/kg que dans le groupe placebo (59,1 %, 52,2 % versus 70,1 % respectivement).

L'âge moyen des patients était de 51,8 ($\pm 16,3$) ans dont un quart des patients (24,5 %) âgés de plus de 65 ans.

Le délai moyen depuis le diagnostic de myasthénie auto-immune était de 6,9 ($\pm 6,8$) ans dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg, 9,6 ($\pm 9,9$) ans dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg et 9,4 ($\pm 9,3$) ans dans le groupe placebo. Les patients avaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade MGFA II dans 39 % des cas, de grade III dans 57 % des cas et de grade IV dans 4 % des cas. Le pourcentage de patients ayant eu une thymectomie avant inclusion dans l'étude a été respectivement de 48,5%, 29,9 % et 46,3%. Un total de 29,5 % des patients avait eu un antécédent de crise myasthénique.

La majorité des patients (89,5 %) avaient des auto-anticorps anti-R-ACh. Le pourcentage de patients ayant des auto-anticorps anti-Musk a été de 7,6 % (n=5) dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg, 11,9 % (n=8) dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg et 11,9 % (n=8) dans le groupe placebo soit un total de 21 patients.

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients de l'étude MG0003 (population randomisée)

	Placebo N=67 n (%)	RLZ N=66 n (%)	≈7mg/kg RLZ N=67 n (%)	≈10mg/kg RLZ N=67 n (%)	Tous les patients N=200 n (%)
Classe de maladie MGFA à l'inclusion, n (%)					
Classe IIa	11 (16,4)	13 (19,7)	13 (19,4)	13 (19,4)	37 (18,5)
Classe IIb	12 (17,9)	16 (24,2)	13 (19,4)	13 (19,4)	41 (20,5)
Classe IIIa	28 (41,8)	21 (31,8)	26 (38,8)	26 (38,8)	75 (37,5)
Classe IIIb	13 (19,4)	13 (19,7)	13 (19,4)	13 (19,4)	39 (19,5)
Classe IVa	2 (3,0)	3 (4,5)	2 (3,0)	2 (3,0)	7 (3,5)
Classe IVb	1 (1,5)	0	0	0	1 (0,5)
Thymectomie, n (%)					
Oui	31 (46,3)	32 (48,5)	20 (29,9)	20 (29,9)	83 (41,5)
Non	36 (53,7)	34 (51,5)	47 (70,1)	47 (70,1)	117 (58,5)
Score MG-ADL					
Moyenne (SD)	8,4 (3,4)	8,4 (3,8)	8,1 (2,9)	8,1 (2,9)	8,3 (3,4)
Médiane	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Min, max	3, 16	3, 18	3, 16	3, 16	3, 18

	Placebo N=67 n (%)	RLZ N=66 n (%)	≈7mg/kg RLZ N=67 n (%)	≈10mg/kg RLZ N=67 n (%)	Tous les patients N=200 n (%)
Groupe MG-ADL, n (%)					
≥5	57 (85,1)	55 (83,3)	61 (91,0)		173 (86,5)
<5	10 (14,9)	11 (16,7)	6 (9,0)		27 (13,5)
Score QMG					
Moyenne (SD)	15,8 (3,5)	15,4 (3,7)	15,6 (3,7)		15,6 (3,6)
Médiane	15,0	15,0	15,0		15,0
Min, max	11, 23	9, 27	11, 27		9, 27
Antécédent de crise myasthénique, n (%)					
Oui	23 (34,3)	19 (28,8)	17 (25,4)		59 (29,5)
Non	44 (65,7)	46 (69,7)	49 (73,1)		139 (69,5)
Manquant	0	1 (1,5)	1 (1,5)		2 (1,0)
Délai depuis le diagnostic (années)					
Moyenne (SD)	9,42 (9,35)	6,88 (6,80)	9,56 (9,90)		8,63 (8,84)
Médiane	6,79	5,28	5,70		5,80
Min, max	0,14, 48,94	0,14, 33,09	0,25, 46,44		0,14, 48,94
Statut historique des auto-anticorps, n (%) ^a					
R-ACh+	59 (88,1)	60 (90,9)	60 (89,6)		179 (89,5)
MuSK+	8 (11,9)	5 (7,6)	8 (11,9)		21 (10,5)
Statut des auto-anticorps à l'inclusion, n (%) ^b					
R-ACh+	53 (79,1)	56 (84,8)	56 (83,6)		165 (82,5)
MuSK+	8 (11,9)	4 (6,1)	4 (6,0)		16 (8,0)
IgG totales (g/L)					
Moyenne (SD)	10,20 (2,61)	10,16 (3,18)	9,67 (2,61)		10,01 (2,81)
Médiane	10,36	9,67	9,27		9,56
Min, max	5,9, 16,5	5,3, 21,3	5,9, 17,0		5,3, 21,3

^aLe statut des auto-anticorps R-ACh et MuSK est renseigné à partir du CRF "Tests diagnostiques de confirmation (historiques)" pour la condition primaire".

^bLe statut des autoanticorps R-ACh et MuSK est renseigné lors de la visite à l'inclusion.

Tous les patients présentaient des antécédents ou des comorbidités à l'inclusion ; les plus fréquemment rapportés étant l'hypertension (29,5%), l'hypothyroïdie (12,5%), l'ostéoporose (10,5%), la cataracte (10%), les céphalées (10%), les reflux gastro-œsophagiens (10%) et le diabète de type II (10%).

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antérieur a été de 42 % dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg, 55,2 % dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg et 36 % dans le groupe placebo ; les principaux traitements antérieurs reçus ont été pour 18,5 % des corticoïdes à usage systémique, 12,0 % des immunosuppresseurs et 9 % des parasymphomimétiques (pyridostigmine et chlorure d'ambénonium).

La quasi-totalité des patients (98,5%) ont reçu un traitement standard concomitant de la myasthénie dont 64,5 % des corticoïdes à usage systémique, 51,5 % des immunosuppresseurs

(principalement azathioprine [28 %] et mycophénolate mofétil [10 %]) et 86 % des anticholinestérasiques (pyridostigmine et chlorure d'ambéonium)

Un total de 6 patients a reçu un traitement de recours par immunoglobulines dont un patient dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg durant la période d'observation (1,5%), deux patients dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg durant la période d'observation (3 %) et trois patients dans le groupe placebo (4,5%) dont trois patients durant la période de traitement et un patient durant également la période d'observation.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score MG-ADL à J43 par rapport à l'inclusion dans la population randomisée. L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle ANCOVA *mixed model for repeated measures* (MMRM), avec le score MG-ADL à l'inclusion, groupe de traitement, région, interaction temps-traitement, et facteur de stratification (aR-ACh (+/-) ou aMuSK (+/-) comme effets fixes et le patient comme variable aléatoire.

La multiplicité introduite par l'évaluation de deux doses de rozanolixizumab a été prise en compte en utilisant une approche de Bonferroni, soit un seuil de 0,0125 en unilatéral pour chaque dose (puisque le risque alpha global choisi était un risque alpha unilatéral de 2,5%).

Les critères de jugement secondaires suivants ont été analysés avec une procédure hiérarchique selon méthode tronquée de Hochberg de gestion du risque alpha et évalués selon la séquence hiérarchique des tests suivante dans la population randomisée :

- Variation du score *Myasthenia Gravis Composite score* (MG-C²²) à J43 par rapport à l'inclusion,
- Variation du score QMG à J43 par rapport à l'inclusion,
- Variation de la composante « Muscle Weakness Fatigability » du score MG symptoms PRO²³ à J43 par rapport à l'inclusion,
- Variation de la composante « Physical Fatigue » du score MG symptoms PRO à J43 par rapport à l'inclusion,
- Variation de la composante « Bulbar Muscle Weakness » du score MG symptoms PRO à J43 par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité du rozanolixizumab a été démontrée pour chacune des deux doses évaluées (7 mg/kg (AMM) et 10 mg/kg (hors AMM)) par rapport au placebo sur la variation du score MG-ADL à J43 par rapport à l'inclusion dans la population randomisée, avec les diminutions moyenne (ET) suivantes (cf. Tableau 4) :

- **Groupe rozanolixizumab 7 mg/kg (AMM) : - 2,59 points (IC95% [-4,091 ; -1,249] ; p < 0,001)**

²² Le score Myasthenia Gravis Composite (MGC) est obtenu à partir d'un questionnaire renseigné par le patient et le médecin évaluant la réponse au traitement, en lien avec le statut clinique (trouble fonctionnel et faiblesse musculaire) du patient atteint de myasthénie auto-immune généralisée en 10 items. Le score total était compris entre 0 et 50 points, le score le plus élevé correspondant aux troubles les plus sévères.

²³ Le score MG Symptoms PRO est une échelle d'évaluation de la gravité par le patient de la myasthénie auto-immune généralisée comprenant 42 items répartis sur 5 composantes : symptômes oculaires, symptômes bulbaires, symptômes respiratoires, la fatigue physique et la fatigue musculaire évalués sur les sept derniers jours. Chaque item était coté de 0 (absence de sévérité) à 4 points (sévère) selon la sévérité des symptômes pour les symptômes oculaires/bulbaires/respiratoires et de 0 (jamais) à 5 points (tout le temps) selon la fréquence des symptômes pour les symptômes de fatigue physique et musculaire. Le score de chaque composante était compris entre 0 et 100, le score le plus élevé correspondant aux symptômes les plus sévères.

– Groupe rozanolixizumab 10 mg/kg (hors AMM) : - 2,62 points (IC95% [-3,994 ; -1,163] ; p < 0,001)

Tableau 4. Résultats sur le critère de jugement principal de variation du score MG-ADL à J43 par rapport à l'inclusion (étude MG0003 - population randomisée)

	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg (AMM) N=66	RLZ ≈10mg/kg (hors AMM) N=67
n avec données à j43	62	65	65
Moyenne des moindres carrés (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)	-3,403 (0,494)
Différence versus placebo	-	- 2,586	- 2,619
IC95%	-	[-4,091 ; -1,249]	[-3,994 ; -1,163]
p	-	<0,001	<0,001

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

La supériorité du rozanolixizumab a été démontrée pour chacune des deux doses évaluées (7 mg/kg (AMM) et 10 mg/kg (hors AMM)) par rapport au placebo sur les 5 critères de jugement secondaires évalués dans la population randomisée selon la séquence hiérarchique. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5

Tableau 5 : résultats sur les critères de jugement secondaires évalués selon une séquence hiérarchique (étude MG0003 - population randomisée)

Critère de jugement	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg (AMM) N=66	RLZ ≈10mg/kg (hors AMM) N=67
Critère n°1 : Variation du score MG-C à J43 par rapport à l'inclusion			
n	62	65	62
Moyenne des moindres carrés (SE)	-2,03 (0,92)	-5,93 (0,92)	-7,55 (0,93)
Différence versus placebo	-	-3,90	-5,53
[IC95]		[-6,63 ; -1,25]	[-8,30 ; -2,97]
p		<0,001	<0,001
Critère n°2 : Variation du score QMG à J43 par rapport à l'inclusion			
n	62	65	62
Moyenne des moindres carrés (SE)	-1,92 (0,68)	-5,40 (0,68)	-6,67 (0,69)
Différence versus placebo	-	-3,48	-4,76
IC95%	-	[-5,61 ; -1,58]	[-6,82 ; -2,86]
p	-	<0,001	<0,001
Critère n°3 : Variation de la composante « Muscle Weakness Fatigability » du score MG symptoms » PRO à J43 par rapport à l'inclusion			
n	62	65	62
Moyenne des moindres carrés (SE)	-10,59 (3,03)	-23,03 (3,03)	-25,75 (3,10)
Différence versus placebo	-	-12,44	-15,16
IC95%	-	[-21,804 ; -4,089]	[-23,60 ; -6,45]

Critère de jugement	Placebo N=67	RLZ ≈7mg/kg (AMM) N=66	RLZ ≈10mg/kg (hors AMM) N=67
p	-	<0,001	<0,001

Critère n°4 : Variation de la composante « physical fatigue » du score MG symptoms PRO à J43 par rapport à l'inclusion

n	62	65	62
Moyenne des moindres carrés (SE)	-10,64 (3,05)	-19,29 (3,05)	-25,46 (3,11)
Différence versus placebo	-	-8,65	-14,82
IC95%	-	[-18,06 ; -0,13]	[-23,76 ; -5,94]
p	-	0,012	<0,001

Critère n°5 : Variation de la composante « Bulbar Muscle Weakness » du score MG Symptoms PRO à J43 par rapport à l'inclusion

n	62	65	62
Moyenne des moindres carrés (SE)	-3,52 (2,40)	-14,84 (2,41)	-14,22 (2,46)
Différence versus placebo	-	-11,32	-10,71
IC95%	-	[-18,96 ; -5,00]	[-17,79 ; -4,00]
p	-	<0,001	<0,001

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MG0003 en tant que critère de jugement exploratoire à l'aide de l'échelle spécifique de la maladie MG-QOL15r et de l'échelle générique EQ-5D-5L. Compte-tenu de la nature exploratoire de ces critères ne permettant pas de rendre des conclusions robustes, les résultats sur ceux-ci ne sont pas décrits.

2.2.2 Analyse poolée d'efficacité des études MG0003, MG0004 et MG0007

Afin d'évaluer l'efficacité au long terme du rozanolixizumab selon un schéma d'administration cyclique conditionné par l'aggravation des symptômes, les données d'efficacité des études suivantes ont été regroupées et prises en compte dans le cadre de l'AMM :

- les études MG0003 et MG0004 (terminées),
- les données de toutes les visites terminées de l'étude MG0007 (en cours) à la date d'extraction du 8 juillet 2022.

Pour rappel, les études d'extension MG0004 et MG0007 (en cours) étaient deux études de schémas comparables (études de phase III, multicentriques, randomisées, ouvertes) **ayant eu pour objectif principal d'évaluer la tolérance du rozanolixizumab à long terme (administration hebdomadaire continue pour l'étude MG0004 et administration cyclique pour l'étude MG0007) :**

L'efficacité a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire descriptif lors de ces deux études d'extension.

Le schéma de l'ensemble des études MG0003, MG0004 et MG0007 est présenté ci-dessous (cf. Figure 1).

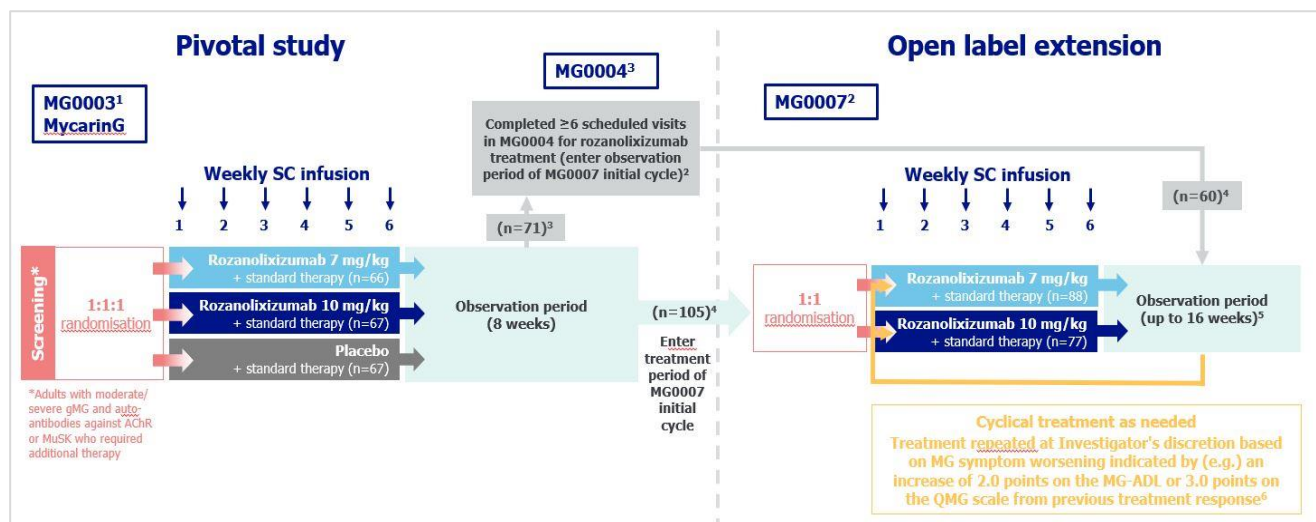


Figure 1. Schéma des études MG0003, MG0004 et MG0007

Les objectifs des analyses poolées d'efficacité ont été les suivants :

- Évaluer la réponse à chaque cycle de traitement, où la nécessité d'un traitement était conditionnée par l'aggravation des symptômes de la myasthénie auto-immune généralisée (augmentation de 2,0 points sur l'échelle MG-ADL ou de 3,0 points sur l'échelle QMG).
- Évaluer le délai avant l'aggravation des symptômes (c'est-à-dire la nécessité d'un nouveau cycle de traitement) ou l'intervalle sans traitement.

Au total, 127 patients ont reçu au moins 2 cycles de rozanolixizumab conditionnés par l'aggravation des symptômes dont 69 patients ont reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg (AMM). A la date d'analyse du 8 juillet 2022, le nombre de patients ayant reçu des cycles supplémentaires a diminué à chaque cycle suivant, avec un nombre limité de patients au-delà du cycle 6 (< 25%). Les résultats sur le critère de jugement principal de variation moyenne du score MG-ADL entre l'inclusion et chaque évaluation pour les patients ayant reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg sont présentés à titre descriptif dans la figure ci-dessous.

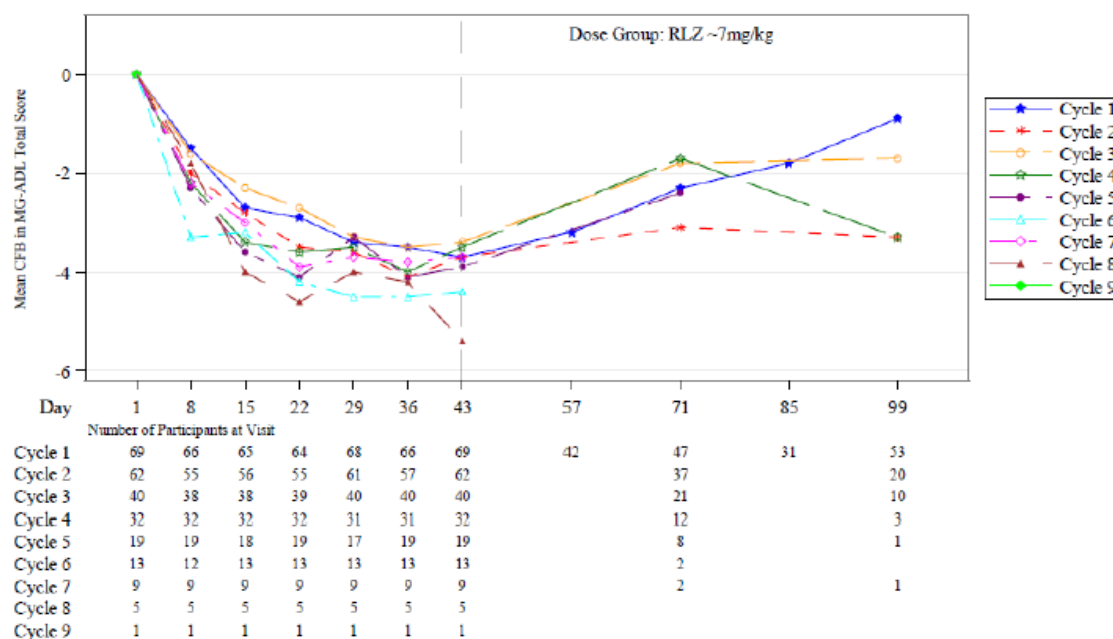


Figure 2. Score MG-ADL : Variation moyenne entre l'inclusion et chaque évaluation prévue (pour chaque cycle) (Pool E1) – Analyse poolée

Dans la population de patients ayant/attendant le premier cycle lié à la réapparition de symptômes après le traitement par rozanolixizumab (n=167), la médiane estimée de l'intervalle sans traitement jusqu'au premier cycle était d'environ 9 semaines (63 jours).

2.3 Profil de tolérance

2.3.1 Etude MG0003

Pour rappel, un total de 200 patients ont été randomisés parmi lesquels dans la population de tolérance : 64 dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg (AMM)²⁴, 69 dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg (hors AMM)²⁴ et 67 dans le groupe placebo.

Seules les données de tolérance relatives au groupe de dose de rozanolixizumab 7 mg/kg (correspondant à l'AMM validée) et au groupe placebo sont présentées dans cette rubrique.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 36 jours dans l'ensemble des groupes de traitement. Le pourcentage de patients ayant reçu l'ensemble des 6 injections a été de 81,3 % dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg et 83,6 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 81,3 % dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg *versus* 67,2 % dans le groupe placebo, avec comme principaux EI rapportés :

- les céphalées : 45,3 % des patients dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg *versus* 19,4 % dans le groupe placebo ;
- la diarrhée : 25,0 % *versus* 13,4 % ;
- la fièvre : 12,5 % *versus* 1,5 % ;
- les nausées : 7,8 % *versus* 7,5 % ;
- l'hypertension : 7,8 % *versus* 0 %
- l'arthralgie : 6,3 % *versus* 3,0 %.

Parmi les EI ayant fait l'objet d'une surveillance particulière :

- Céphalées sévères : un patient (1,6%) dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg a rapporté une céphalée sévère (versus 0 dans le groupe placebo).
- Troubles gastro-intestinaux sévères : un patient (1,6%) dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg a rapporté un vomissement sévère (versus 0 dans le groupe placebo).
- Infections : 10 patients (15,6%) et 13 patients (19,4%) ont rapporté un événement lié à une infection dans les groupes rozanolixizumab 7 mg/kg et placebo avec principalement des EI de type rhinopharyngite (1,6% [n=1] et 4,5% [n=3]) et infection des voies respiratoires supérieures (3,1% [n=2] et 1,5% [n=1]). Il n'y a eu aucun cas d'infection sévère dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg et un patient du groupe placebo a rapporté un événement grave (pneumonie à COVID19). Aucune infection opportuniste n'a été rapportée.

Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps anti-rozanolixizumab parmi les patients traités a été de 37,2 % dont 20,2 % neutralisants.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 7,8 % (n=5) dans le groupe rozanolixizumab 7 mg/kg *versus* 9,0 % (n=6) dans le groupe placebo ; les principaux EI grave rapportés (>

²⁴ Deux patients ont été randomisés dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg alors qu'ils avaient reçu une dose de rozanolixizumab de 10mg/kg à l'inclusion. Ces deux patients ont ainsi été inclus dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg dans la population randomisée et la population FAS et inclus dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg dans la population de tolérance.

1 patient) ont été la myasthénie auto-immune (1 patient du groupe rozanolixizumab 7 mg/kg et 1 patient du groupe placebo) et la crise myasthénique (aucun patient du groupe rozanolixizumab 7 mg/kg et 2 patients du groupe placebo)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 3,0% (n=2 patients) dans les deux groupes.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

2.3.2 Analyse poolée de tolérance (études MG0003 et MG0007)

A la date d'analyse du 8 juillet 2022, **un total de 188 patients issus des études MG0003 et MG0007 ont été inclus dans la population d'analyse poolée de tolérance²⁵** parmi lesquels 94 patients dans le groupe de traitement 7mg/kg et 94 patients dans le groupe de traitement 10 mg/kg selon la dose maximale reçue lors du premier cycle de rozanolixizumab.

La durée médiane d'étude²⁶ était de 211,5 jours (min-max : 24 ;597) pour les patients ayant reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg. Parmi ceux-ci, 54,7 % ont eu une durée d'étude d'au moins 6 mois représentant 68,96 patients-années et 25,0 % ont eu une durée d'étude d'au moins 1 an représentant 40,76 patients-années.

Le délai médian à risque d'avoir un événement indésirable (défini comme la période de traitement et jusqu'au suivi de 8 semaines après la dernière injection) était de 136 jours (min-max : 24 ;522) pour les patients ayant reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg.

Le nombre médian de cycles débutés (complets et incomplets) par patient a été de 2 (min-max : 1 ; 9) pour les patients ayant reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg et le nombre médian d'injections de rozanolixizumab par patient a été de 8,0 (min-max : 1 ; 47).

Parmi les 188 patients de l'analyse, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement a été de 24,5% dans le groupe rozanolixizumab 7mg/kg et 34,0 % dans le groupe rozanolixizumab 10 mg/kg dont 14,9 % et 19,1 % respectivement pour cause d'EI.

Seules les données de tolérance relatives au groupe de dose de rozanolixizumab 7 mg/kg (correspondant à l'AMM validée) sont présentées dans cette rubrique.

Un total de 133 patients ont été exposés à la dose de rozanolixizumab 7mg/kg.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 77,4 % (correspondant à 631 EI) ; les principaux EI ont été similaires à ceux rapportés durant l'étude pivotale MG0003 avec comme principaux EI rapportés : les céphalées (40,6 %), la diarrhée (28,7 %), la fièvre (22,6 %), les nausées (9,8 %), les infections à COVID 19 (8,3 %), l'arthralgie (6,8 %) et la diminution des IgG sanguines (4,5 %).

Parmi les EI d'intérêt particulier :

- Céphalées : 41 % des patients ont eu un EI de type céphalée (SOC) plus fréquemment durant la période de traitement (40,6 %) que durant la période de suivi (4,5 %),
- Infections : 32,3 % des patients ont eu un EI de type infections et infestations (SOC) ; les EI les plus fréquents ont été le COVID19 (8,3 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,8 %) et

²⁵ Correspondant aux patients ayant débuté au moins un cycle de traitement par rozanolixizumab et ayant été suivi durant une période de suivi d'au moins 8 semaines

²⁶ Définie comme la période de traitement ainsi que la période d'observation (suivi et période intermittente)

la rhinopharyngite (4,5 %) ; des EIC dans le SOC infections et infestations sont survenus chez 2 patients (1,5 %). Aucune infection opportuniste n'a été rapportée.

A noter un cas de méningite aseptique rapporté dans l'étude MG0007 à la dose de 10 mg/kg (hors AMM) ; deux autres cas ont également été rapportés lors du développement clinique du rozanolixizumab dans une autre étude dans l'indication de Maladie du spectre des anticorps anti-MOG (MOG001) ; dans les 3 cas, l'évènement est survenu dans les 72 heures suivant la première administration et s'est résolu sans séquelles.

- Hypersensibilité : aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée ; le pourcentage de patients ayant eu un EI de type hypersensibilité (SOC) a été de 10,5 % principalement des rashes (3,8).
- Réactions au site d'injection : le pourcentage de patients ayant eu un EI de type réactions au site d'injection (SOC) a été de 9,8 % principalement rash au site d'injection et érythème au site d'injection (2,3 %)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 10,5 % (n=14/133 patients) ; le principal EI grave rapporté (> 1 patient) a été la myasthénie auto-immune (3,0 % [n=4 patients]).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à la sortie de l'étude a été de 6 % (n=8/133 patients) avec comme principal EI la myasthénie auto-immune (1,5 % [n=2 patients])

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à une interruption de traitement a été de 12 % (n=16/133 patients) ; les EI les plus fréquents ayant entraîné un arrêt temporaire du traitement ont été la diminution des IgG sanguines et le COVID19 tous deux chez respectivement 5 (3,8 %) patients.

Au total, 5 patients sont décédés, dont 4 patients avant la date d'analyse (1/COVID-19, 2/pneumonie à COVID 19 avec insuffisance respiratoire, 3/pneumonie avec insuffisance respiratoire aigüe, insuffisance rénale aigue, insuffisance cardiaque et syndrome de détresse respiratoire aigüe et 4/infarctus du myocarde) et 1 patient après la date d'analyse (insuffisance circulatoire). Au total 4 des 5 décès ont été associés à des infections dont 3 chez les patients recevant du rozanolixizumab à la dose de 10 mg/kg (hors AMM). Le rozanolixizumab a été jugé lié à un EI ayant conduit au décès (insuffisance respiratoire aigüe).

2.3.3 Données issues du Plan de gestion des risques (PGR) et du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Le résumé des risques du PGR de RYSTIGGO (rozanolixizumab) (version 1.0, 07/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Méningite aseptique (méningite aseptique médicamenteuse)
Risques importants potentiels	Infections graves
Informations manquantes	- Utilisation lors de la grossesse et allaitement - Tolérance à long terme

Selon le RCP : « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (48,4 %), la diarrhée (25,0 %) et la fièvre (12,5 %).

Céphalées

Dans l'étude MG0003, les céphalées constituaient la réaction la plus fréquemment rapportée chez 31 (48,4 %) et 13 (19,4 %) des patients traités par le rozanolixizumab et par placebo, respectivement. Les céphalées sont survenues le plus fréquemment après la première perfusion de rozanolixizumab et

dans les 1 à 4 jours suivant la perfusion. À l'exception d'une céphalée sévère (1,6 %), toutes les céphalées étaient soit légères [28,1 % (n=18)], soit modérées [18,8 % (n=12)] et aucune augmentation de l'incidence des céphalées n'a été observée avec un traitement cyclique répété. »

2.4 Données d'utilisation

Au total, 12 patients ont obtenu une autorisation d'accès compassionnel (AAC) sur la période entre le 9 novembre 2022 et le 8 novembre 2023 dans l'indication de « Patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée **réfractaire anti-RACH+**, de **MGFA stade III à IVa**, en **phase d'aggravation myasthénique et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles**. »

Parmi les 12 patients concernés, 10 patients ont renseigné la fiche d'initiation de traitement. Prenant en compte le faible effectif de patients concernés, ces données ne seront pas analysées.

2.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

2.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05681715	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, en cross-over pour évaluer l'auto-injection de rozanolixizumab chez les patients atteints de myasthénie auto-immune	Date de début : 17/04/2023 Date de fin : 23/04/2023

3. Discussion

Au total, RYSTIGGO (rozanolixizumab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (MG0003 - MyCarinG) réalisée chez 200 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée avec présence confirmée d'auto-anticorps aR-ACh ou aMuSK et devant bénéficier d'un traitement additionnel tel que des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) ou échange plasmatique selon l'investigateur :

- sur le critère de jugement principal de variation du score MG-ADL à J43 par rapport à l'inclusion dans la population randomisée avec une diminution moyenne (ET) par rapport au groupe placebo de - 2,59 points (IC95% [-4,091 ; -1,249] ; p < 0,001) à la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg (correspondant à l'AMM),
- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à J43 (score Myasthenia Gravis Composite score (MG-C), score QMG, variations des composantes « Muscle Weakness Fatigability », « Physical Fatigue » et 'Bulbar Muscle Weakness » du score MG symptoms PRO).

Le profil de tolérance est marqué par des céphalées, de la diarrhée et de la fièvre. Le traitement par rozanolixizumab ne doit pas être instauré chez les patients ayant une infection active cliniquement importante tant que l'infection n'a pas disparu ou n'a pas été convenablement traitée. Par ailleurs des cas de méningite aseptique ont été rapportés après un traitement par rozanolixizumab à une dose plus élevée, avec guérison ultérieure sans séquelles après l'arrêt du traitement. En cas de symptômes compatibles avec une méningite aseptique (céphalées, pyrexie, raideur de la nuque, nausées, vomissements), un bilan diagnostique et un traitement doivent être mis en place conformément aux normes de soins tel qu'évoqué dans le RCP.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- 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 ; les principaux traitements reçus ont été pour 64,5 % des corticoïdes à usage systémique, 51,5 % des immunosuppresseurs (principalement azathioprine [28 %] et mycophénolate mofétil [10 %]) et 86 % des anticholinestérases ;
- aucune donnée robuste n'était disponible sur le score moteur de Garches ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015, ceux-ci n'ayant pas été évalué ; le taux de répondeurs au score MG-ADL a par ailleurs été évalué uniquement en tant que critère de jugement exploratoire,
- la majorité des patients avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade III à IV (61%),
- le faible pourcentage de patients avec anticorps anti-Musk inclus dans l'étude (10 %), sous-groupe exploratoire de l'étude ; aucune conclusion formelle ne peut par conséquent être retenue dans cette population ;
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie, celle-ci ayant été évaluée en tant que critère de jugement exploratoire,
- les données d'efficacité sont limitées à court terme avec des données comparatives versus placebo à 43 jours soit 6 semaines, ce qui est regrettable dans ce contexte de maladie chronique,
- les incertitudes sur la tolérance à long terme, la durée médiane de l'étude d'extension ayant été de 211,5 jours (min-max : 24 ;597) soit environ 7 mois pour les patients ayant reçu la dose de rozanolixizumab 7 mg/kg dont seulement 25 % avec une durée d'au moins 1 an.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RYSTIGGO (rozanolixizumab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000. L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années suivant le début de la maladie : pour 85% des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles :

- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-RACH+ : les trois spécialités avec AMM ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 - en perfusion IV), VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn) - en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan - inhibiteur du complément C5 - en injection sous-cutanée) qui sont disponibles, et pris en charge dans le cadre de leur autorisation d'accès précoce dans des indications de myasthénie réfractaire.
- Chez les patients présentant des auto-anticorps anti-MuSK + : le rituximab recommandé en usage hors AMM et étant accessible en pratique courante.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard des alternatives déjà disponibles car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité et de qualité de vie. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (6 semaines) et la qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire. Par ailleurs, le faible pourcentage de patients avec anticorps anti-Musk inclus dans l'étude (10 %), sous-groupe exploratoire de l'étude, ne permet pas de conclure de façon formelle sur l'apport de RYSTIGGO (rozanolixizumab) dans cette sous-population ;
- Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert ;
- Son plan de développement est jugé adapté, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, notamment chez les patients avec anticorps anti-Musk.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de RYSTIGGO (rozanolixizumab) dans l'indication « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.