



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 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. VYVGART - Examen — Inscription / VYVGART - Examen — Post-AMM — Nouvelles données

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à VYVGART.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'expert externe sur ce dossier. Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez voir la demande d'inscription en droit commun ainsi que la demande de modification d'accès précoce post-AMM de la spécialité VYVGART 100 milligrammes en solution injectable sous-cutanée.

Il s'agit de l'efgartigimod alfa qui est présenté sous la forme d'une injection sous-cutanée de 1 000 milligrammes hebdomadaires pendant 4 semaines. Ce sont des cycles qui se répètent lors du traitement. Vous avez aujourd'hui à disposition la formulation intraveineuse et en termes de différence entre les deux formulations, on est sur une fréquence d'administration qui est similaire, hebdomadaire pendant 4 semaines. En revanche, pour la formule sous-cutanée, nous avons une dose fixe là où la formulation intraveineuse est en douze fois.

L'inscription est une demande en ville et à l'hôpital. L'AMM est la suivante. Le traitement est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Pour rappel, il y a donc eu une AMM initiale le 10 août 2022 pour la formulation intraveineuse.

En termes d'évaluations, vous avez rendu un accès précoce le 21 juillet 2022 ainsi que des renouvellements d'AP successifs en juillet 2023 dans une indication plus restreinte de myasthénie réfractaire chez les patients étant non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives disponibles, et lors de l'inscription en droit commun en décembre 2022, vous avez également rendu un avis favorable dans un périmètre restreint en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-RACH et restant symptomatiques avec un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie excluant le rituximab et les anti-C5.

Aujourd'hui, il y a eu un rectificatif d'AMM pour intégrer la formulation sous-cutanée en novembre 2023 et le laboratoire revendique à ce titre, dans le cadre de l'inscription en droit commun, un alignement avec la formulation intraveineuse avec un SMR important dans le périmètre, une ASMR V par rapport à la formulation intraveineuse et un ISP, et il demande une modification de l'accès précoce post-AMM pour intégrer cette nouvelle formulation.

En termes de données pour la formulation sous-cutanée, on dispose d'une étude de pharmacodynamie de phase 3, randomisée, contrôlée, de non-infériorité versus la formulation intraveineuse d'efgartigimod en ouvert, qui a été réalisée chez 111 patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée traitée en plus du traitement standard et, lors de cette étude, la non-infériorité a été démontrée sur le pourcentage de réduction par

rapport à l'inclusion, des taux d'IgG totaux à J29 dans la population ITT modifiée, avec une différence de la moyenne des moindres carrés de -4,2 % et une borne supérieure de l'intervalle de confiance qui était en deçà de la limite de non-infériorité de 10 %.

Les résultats ont été de même ordre dans la population per protocole et dans le sous-groupe de population avec anticorps anti-RACH. L'AMM a également pris en compte, pour l'obtention de la formulation sous-cutanée, les variations des taux d'anticorps anti-RACH dans cette même étude, qui était une analyse post hoc, ainsi que la variation du score total MG-ADL, qui était une analyse exploratoire. C'est donc le score de sévérité de la myasthénie.

Il a été observé que des diminutions d'anticorps anti-RACH ont présenté une évolution comparable aux taux d'IgG totaux et étaient similaires entre les deux groupes de formulation et dans les deux groupes traités, les diminutions des taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RACH ont été associées à une réponse clinique mesurée par la variation de score total MG-ADL par rapport aux valeurs de référence.

Nous disposons également d'une analyse intermédiaire de cette étude d'extension de suivi de tolérance de la première étude décrite jusqu'à 2 ans et ce que l'on peut remarquer c'est que le profil de tolérance de la formulation sous-cutanée est cohérent avec la formulation intraveineuse, avec principalement des infections, en majorité légères à modérées, et on note toutefois davantage de réactions au point d'injection.

Le laboratoire a également déposé des données sur la formulation intraveineuse, à savoir le dernier PBRER où l'on note que des réactions anaphylactiques ont été observées dans le cadre de la post-commercialisation et ajoutées au REP, et les données du PUT-RD avec, au total, 73 demandes d'accès précoces qui vous sont détaillées dans le projet d'avis.

Concernant les points de discussion aujourd'hui, les seules données comparatives pour la formulation sous-cutanée versus efgartigimod IV reposent sur un critère de jugement principal de biomarqueur pharmacodynamique. Nous ne disposons pas de données comparatives d'efficacité.

L'étude a été réalisée dans un contexte où la majorité des patients ont reçu au moins deux traitements antérieurs de la myasthénie puis étaient traités ensuite de manière concomitante par au moins deux traitements. On note l'évaluation du critère de jugement principal à court terme, à J29, dans ce contexte de maladie chronique. On n'a pas de démonstration formelle d'une amélioration de la qualité de vie. Elle n'a pas été évaluée au cours de cette étude, entre les deux formulations disponibles, et il y a des incertitudes sur la tolérance à long terme puisque je vous rappelle la durée moyenne de l'étude d'extension qui était de 169 jours.

Ce qu'il faut noter aussi, notamment pour l'accès précoce, c'est qu'il a eu une évolution de l'environnement médical depuis le dernier renouvellement d'AP de VYVGART que vous voyez en ligne 3. On peut voir notamment qu'il y a eu un renouvellement d'accès précoce en juillet 2023 d'ULTOMIRIS en ligne 2 et il y a eu par la suite la spécialité ZILBRYSQ, en ligne 4, qui a été vue dans le cadre d'un accès précoce également au stade réfractaire, mais en spécifiant le stade de sévérité de la maladie MGFA III ou IV, puis il a été ensuite vu dans le cadre du droit

commun par la CT avec un alignement avec les deux autres. Il y a eu une autre spécialité qui a eu l'AMM, RYSTIGGO, que vous verrez ce jour en commission.

Au total, nous vous proposons un projet d'avis pour le droit commun qui vous a été transmis avec les conclusions suivantes : une absence d'ISP, puisqu'on ne rentre pas dans les clous des critères pour ce produit, un SMR important calqué dans l'indication de la formulation IV, donc uniquement en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne chez les patients atteints de myasthénie et présentant des anticorps anti-RAC restants symptomatiques, un SMR en miroir, et une ASMR V par rapport à la formulation IV.

En revanche, pour l'accès précoce, nous vous laissons vous prononcer sur les quatre critères en prenant en compte notamment l'évolution de l'environnement médical et les données.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est une « PICette », une procédure un peu accélérée puisque nous avons déjà vu ce dossier avec une formulation différente. C'est la seule chose qui change. D'ailleurs, dans la suite de la matinée, nous aurons d'autres dossiers vus rapidement, comme cela, comme GENOTONORM ou AKEEGA. Je ne sais pas s'il y a des commentaires particuliers. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question. Quel est l'ordre de grandeur de l'augmentation des réactions cutanées, entre le sous-cutané et l'intraveineux ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On était sur des réactions à l'injection. Il y a eu au total 76 % de réactions à l'injection lors de l'étude au long terme, et dans l'étude comparative, on était sur 67 % d'événements indésirables versus 51 % dans le groupe IV. Les réactions à l'injection, c'était 25 % versus 3,6 %, principalement des rashs, des érythèmes et des prurits.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce que cela oblige à l'arrêt du traitement ou est-ce que ça passe ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, dans les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement, il n'y avait pas un gros pourcentage. C'était 3 % versus 0 % donc non, ce n'était pas marqué, en tout cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est quand même assez significatif. J'ai une question. Est-ce que dans les deux groupes, la posologie en milligrammes était la même ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la formulation sous-cutanée, on est sur une dose de 1 000 milligrammes à chaque fois.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'une manière générale, les pharmacocinétiques IV et sous-cutanées ne sont pas tout à fait les mêmes. La biodisponibilité n'est pas la même.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a une concentration minimale moyenne après quatre administrations hebdomadaires qui est de 22 microgrammes par millilitre pour la formule sous-cutanée et 14,9 microgrammes par millilitre pour la forme intraveineuse, et les aires sous la courbe à 168 heures après l'administration d'un cycle de traitement sont comparables entre les deux doses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, donc c'est rapporté, c'est important. Du coup, la posologie était-elle la même, en IV ? Tu as dit 1 000 milligrammes en sous-cutané.

Je vous propose de vous prononcer sur la base de la diapositive de vote sur le droit commun et l'accès précoce. On peut dire « d'accord » ou « pas d'accord » pour chacun des deux paramètres, donc pour le droit commun, et pour l'accès précoce. Nous revoterons si c'est défavorable.

Je suis désolé, je n'ai pas donné l'avis du Bureau et c'est important malgré tout pour la discussion pour l'accès précoce dans la mesure où la comparaison avec la voie IV actuellement disponible nous paraissait faire que c'était un traitement approprié et que de ce fait, le Bureau n'était pas spécialement favorable à l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et puis il y a d'autres médicaments qui sont accessibles par voie sous-cutanée actuellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix favorables. Concernant l'autorisation d'accès précoce, il y a 21 voix défavorables et 1 voix favorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous repartons pour un tour avec vos précisions de réponse aux quatre critères, s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix favorables au premier critère. Concernant le deuxième critère, nous avons 21 voix défavorables et 1 voix favorable. Pour le troisième critère, j'ai 14 voix défavorables et 8 voix favorables. Pour le quatrième critère, nous avons 21 voix défavorables et 1 voix favorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a donc pas d'accès précoce.