



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 2024

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. RYSTIGGO - Examen—Inscription (CT) / RYSTIGGO — Examen — Post-AMM — Première demande

(M. le Pr François-Jérôme Authier rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Authier. Merci de nous consacrer un peu de temps et d'avoir accepté le décalage d'un quart d'heure. Nous allons voir ensemble RYSTIGGO, pour un examen de droit commun qui va nous être présenté par notre chef de projet, puis nous aurons votre intervention et ensuite celle du Professeur Chevret, mais auparavant, nous aurons des contributions d'associations de patients, l'AMIS et l'AFM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous voyez à la fois une demande d'accès précoce post-AMM et une demande d'inscription dans le cadre du droit commun de la spécialité RYSTIGGO en solution injectable. La DCI est le rozanolixizumab. C'est un anticorps monoclonal recombinant et humanisé de type IgG4P ciblant la fraction Fc du récepteur néonatal. Son administration est réalisée en perfusions sous-cutanées à l'aide d'une pompe sous la base de cycles d'une dose hebdomadaire pendant 6 semaines.

En ce sens, il y a une demande d'inscription uniquement à l'hôpital et l'indication d'AMM est la suivante. RYSTIGGO est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie autoimmune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle.

L'AMM a été obtenue le 5 janvier, avec une AMM centralisée. On peut noter que RYSTIGGO disposait d'autorisations d'accès compassionnel depuis novembre 2022, mais dans une indication plus restreinte, à savoir les patients symptomatiques atteints de myasthénie autoimmune généralisée uniquement dans le sous-groupe de patients réfractaires avec anticorps anti-RACH, de stade de sévérité mgFA III à IVa, et en phase d'aggravation myasthénique, et étant non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

Les revendications du laboratoire pour ce médicament sont les suivantes. Concernant l'indication de droit commun, il demande une restriction du périmètre d'indication qui est calquée sur les derniers médicaments que vous avez vus, à savoir en addition aux traitements standards incluant les immunosuppresseurs de première ligne chez les patients atteints de myasthénie autoimmune généralisée ayant des anticorps anti-RACH, mais également pour les patients ayant des anticorps anti-MuSK. C'est une des différences avec les molécules que vous avez vues précédemment.

Pour cette indication, il revendique un SMR important, une ASMR IV au même titre que les comparateurs, ULTOMIRIS et VYVGART, une absence d'ISP, une place en traitement de première intention.

Pour l'indication d'accès précoce, là encore, il se positionne à un stade calqué sur les autres médicaments que vous avez vus, à savoir en situation réfractaire chez les patients non

répondeurs, non éligibles ou intolérants aux autres traitements, mais encore une fois en intégrant également le sous-groupe des populations anti-MuSK.

Concernant la chronologie des évaluations, l'expert vous en parlera, mais on peut noter que RYSTIGGO est la cinquième molécule que la commission voit avec plusieurs autres molécules, trois autres, qui ont eu des accès précoces et des obtentions de droit commun évalués par la commission au préalable.

Concernant les données disponibles pour RYSTIGGO, nous disposons notamment d'une étude de phase 3, l'étude MG003 de supériorité, randomisée 1 pour 1 pour 1, en double aveugle, comparative versus placebo, qui était d'une durée totale de 18 semaines et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du rozanolixizumab à deux doses, dont celle de 7 milligrammes par kilogramme qui correspond à l'AMM, chez 200 patients atteints de myasthénie autoimmune généralisée.

L'étude avait un design adaptatif. Je laisserai Sylvie Chevret revenir sur ce design.

Concernant les critères d'inclusion, les patients pouvaient avoir des anticorps anti-RACH ou anti-MuSK. Vous voyez les proportions. Les anticorps anti-RACH étaient très majoritaires, avec 90 % des cas et 10 % pour les anti-MuSK, correspondant à 21 patients. Il y avait un score MG-ADL supérieur ou égal à 3. Il s'agissait de patients devant bénéficier d'un traitement additionnel tel que des immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques.

La supériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal pour chacune des deux doses par rapport au placebo, qui était la variation du score de sévérité en termes d'impact fonctionnel de la myasthénie MG-ADL à J43 par rapport à l'inclusion, avec une différence pour la dose AMM de -2,59 points sur une échelle de 0 à 24 points. Il y a eu également une supériorité démontrée sur cinq critères de jugement secondaires hiérarchisés, en termes de variation à J43 par rapport à l'inclusion, qui sont différents scores : un score MGC et QMG de sévérité de la maladie et les composantes d'un PROMs évalué par le patient, d'impact également de la sévérité de la maladie.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire, avec deux échelles, l'échelle EQ-5D-L et une échelle spécifique de la myasthénie.

En termes de tolérance, le pourcentage d'événements indésirables a été de 81 % dans le groupe rozanolixizumab à 7 milligrammes par kilogrammes versus 67 % dans le groupe placebo, avec comme principaux événements indésirables retenus les céphalées, les diarrhées, la fièvre, ainsi que les nausées, l'hypertension, l'arthralgie.

Nous disposons également de données de tolérance qui sont des données de tolérance poolées à long terme de deux études d'extension de l'étude qui a été décrite précédemment, les études MG004 et MG007, qui ont inclus 188 patients. Lors de cette analyse intermédiaire, les événements indésirables rapportés ont été de même ordre que ceux de MG003. On note au PGR un risque important identifié de méningite aseptique, avec 1 cas ayant été rapporté à la dose de 10 milligrammes par kilogrammes, donc hors AMM, dans les études de la myasthénie, et 2 cas rapportés dans le développement clinique dans une autre indication.

Le laboratoire a déposé les données d'autorisation d'accès compassionnel, mais qui n'ont concerné qu'un faible effectif de patients, de 12 patients.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Authier et au Professeur Chevret pour la méthodologie. Comme vous le souligniez, il y a deux contributions d'associations de patients, AMIS et AFM-Téléthon, auxquelles je laisse la parole.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Nous les avons déjà eues à plusieurs reprises. L'AFM-Téléthon, qui est agréée, rappelle que la myasthénie est une maladie complexe. Elle est imprévisible et il peut y avoir des occurrences graves. Les patients concernés par le médicament, qui ont une myasthénie généralisée, sont mal soignés par les traitements standards. L'attente de l'association, ce sont des délais d'action de quelques jours ou quelques semaines plutôt que quelques mois, permettant d'éviter les crises et de restaurer la force musculaire.

Elle a noté avec un très grand intérêt que RYSTIGGO inclut des patients présentant les anticorps anti-MuSK. Elle estime que ce sont 10 % des patients atteints de la maladie qui ne peuvent pas bénéficier des traitements arrivés récemment. Ils citent les résultats de l'étude MycarinG, en soulignant que le PROMs qui a été utilisé a été développé avec les patients, et qu'il permet de mesurer la fatigue et la faiblesse musculaire.

Ils notent une amélioration significative des symptômes des patients et de leur capacité à reprendre des activités quotidiennes, avec une tolérance qui est bonne. Sur l'accès précoce, ils ont repéré une dizaine de patients, légèrement plus, qui prennent déjà le traitement en France. Ils s'attendent à ce qu'il soit accepté en accès précoce compte tenu des développements concomitants avec RYSTIGGO. Ils estiment donc qu'il doit être rapidement disponible, avec le même champ d'indication que les médicaments qui sont préalablement en accès précoce pour pouvoir substituer les traitements et poursuivre les traitements déjà initiés.

Pour eux, l'administration hebdomadaire par perfusion sous-cutanée d'une dizaine de minutes à l'hôpital est un point faible, puisqu'elle doit être répétée chaque semaine pendant six semaines. Ils rappellent, comme pour d'autres médicaments d'ailleurs, qu'à l'avenir, ils aimeraient avoir une administration à domicile, voire un changement de forme et d'administration du médicament. L'arrivée du médicament est vue positivement au regard des limites qui pèsent aussi — c'est important — sur l'accès aux traitements de crise, notamment les échanges plasmatiques, avec leurs contraintes, et puis les immunoglobulines qui sont souvent en rupture de stock.

La deuxième association, AMIS, est non agréée. Elle conclut que RYSTIGGO représente un intérêt significatif dans le traitement de la myasthénie, notamment dans les cas où les traitements conventionnels se révèlent inefficaces ou insuffisants. Elle rappelle la modulation du métabolisme des anticorps, l'efficacité accrue chez certains patients, la réduction de la fréquence des administrations par rapport à d'autres traitements, la réponse positive chez les anti-MuSK et le potentiel d'amélioration durable. Elle conclut donc que pour elle, le médicament représente une avancée prometteuse dans le traitement de la myasthénie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est à vous, Monsieur Authier.

M. le Pr AUTHIER. - Ici, c'est le repositionnement sur la myasthénie. On en a déjà pas mal parlé. Je fais un point sur la prévalence, puisque j'ai actualisé par rapport aux diapositives antérieures en tenant compte des données du recensement et du nombre d'habitants en France, qui est estimé à 68 millions. Si on considère une fréquence toujours identique, on voit une augmentation du pool de patients atteints d'une myasthénie, avec une estimation qui est très large, ce qui pose un problème d'ailleurs pour cette maladie. Je fais un rappel sur la nécessité d'avoir un registre, qui est en cours de constitution, mais qui n'est toujours pas démarré. J'ai eu récemment le responsable de la filière FILNEMUS sur ce point. Ils ont pris du retard.

La question, c'est la forme généralisée. Ce sont 80 % à 90 % des patients et ce sont eux qui vont avoir des risques graves, que ce soit d'abord un handicap locomoteur, mais où le pronostic vital est mis en jeu. Sur les auto-anticorps, on reste sur une proportion de 85 % d'anti-RACH. Les anti-MuSK sont considérés comme à 6 %, les anti-LRP4 à 2 %. Il faut savoir que sur les anti-MuSK, il y a un gradient de fréquence nord-sud. Plus on s'approche de l'équateur, plus la fréquence est élevée. Il faut sûrement en tenir compte dans l'avenir. Avec les migrations de populations, on pourrait avoir une augmentation des anti-MuSK.

Dans la myasthénie généralisée, en plus des troubles oculomoteurs qui peuvent être présents, il y a l'atteinte bulbaire, l'atteinte des muscles des membres et l'atteinte respiratoire. Dans la myasthénie avec anti-MuSK, ce qui est particulier, c'est qu'il y a une prédominance de l'atteinte bulbaire et il y a très fréquemment des problèmes de trouble de la déglutition, d'atteinte respiratoire, qui sont peut-être plus fréquents que dans les anti-RACH.

Vous voyez la gravité. Les troubles respiratoires et de la déglutition, c'est 20 % à 30 % des patients. Les crises aiguës, c'est 20 % des patients. Cela engage le pronostic vital. Sur le petit schéma que j'ai inséré, on voit le niveau d'action et les différentes cibles des molécules : AChR, donc le récepteur d'acétylcholine, le MuSK, et le LRP4.

Si on reprend les critères, on a une maladie rare, avec une prévalence à moins de 1 sur 2 000. Il n'y a pas de problème.

C'est une maladie invalidante. Le problème des formes généralisées est très clairement une invalidité. Il faut savoir que la motilité oculaire, la diplopie, même si c'est quelque chose qui n'est pas inquiétant au sens vital du terme, cela peut être extrêmement invalidant, surtout chez des gens qui sont d'âge jeune, en âge de travailler, de conduire, etc.

Il y a quand même l'atteinte bulbaire, l'atteinte des muscles érecteurs et respiratoires, et la possibilité de poussées avec une majoration du handicap et la nécessité de recours à des hospitalisations. La gravité réside dans l'atteinte respiratoire, avec la mise en jeu du pronostic vital. Il y a 10 % à 15 % des patients qui ne répondent pas aux traitements actuels, dans la conception du PND5 de 2015, que l'on considère comme réfractaires.

Quand on regarde les stratégies thérapeutiques, comme on l'a déjà vu, on a les anticholinestérasiques, qui sont des médicaments qui augmentent la présence de l'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. Il y a l'immunothérapie au long cours. La première ligne, ce sont les corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, azathioprine et mycophénolate. La seconde ligne, c'était jusqu'à présent le rituximab, la ciclosporine, le

tacrolimus et éventuellement le cyclophosphamide, et éventuellement l'utilisation chronique d'immunoglobulines intraveineuses ou d'échanges plasmatiques, ce qui n'est plus du tout d'actualité avec les tensions sur les immunoglobulines actuellement. Je vous le dis tout de suite, c'est quelque chose qui n'existe à peu près plus.

En fait, ce qui n'est pas inclus dans le PNDS, ce sont évidemment les nouveaux traitements. On a les anti-C5, donc les anti-compléments, les anticorps comme eculizumab et ravulizumab, le zilucoplan qui est un petit peptide anti-C5, qui ne sont utilisés que pour les myasthénies à anticorps anti-RACH positifs réfractaires, bien sûr. Par ailleurs, il y a l'efgartigimod, donc le VYVGART, qui est un anti-FcRn qui a été développé dans les myasthénies anti-RACH, mais qui est utilisable dans les myasthénies avec anti-MuSK. Il y a les immunothérapies de courte durée, les immunoglobulines intraveineuses et les échanges plasmatiques qui sont utilisés pour les aggravations.

Pourquoi est-ce que je fais cette petite nuance ? Ce qu'il faut bien avoir en tête, c'est la ligne du bas. Les anti-C5 ne sont pas utilisables dans les myasthénies anti-MuSK parce que les anti-MuSK sont habituellement des IgG4, c'est-à-dire qui n'activent pas le complément. Quand on reprend les immunothérapies actuellement, l'immunothérapie de seconde ligne, ciclosporine, tacrolimus et cyclophosphamide sont écartés. On privilégie les anti-CD20, donc le rituximab, qui n'a pas d'AMM, qui semble particulièrement efficace dans les anti-MuSK. On a en développement, en phase 3, la cladribine qui est un anti-CD20 utilisé dans la sclérose en plaques et qu'on va devoir sans doute discuter un jour ou l'autre dans cette commission.

On a les anti-C5, qui sont d'usage en pratique actuellement, avec l'eculizumab (ULTOMIRIS) pas tellement en neurologie, et le zilucoplan, qui sont vraiment des médicaments qu'on commence à utiliser vraiment en pratique. Il y a les anti-FcRn. Le FcRn, c'est le récepteur néonatal du fragment Fc des immunoglobulines. C'est une molécule qui sert à protéger les immunoglobulines de leur destruction dans le lysosome des cellules endothéliales, et donc qui augmente leur persistance dans la circulation. Quand vous bloquez ce récepteur, vous augmentez la destruction et l'élimination des immunoglobulines. On a l'efgartigimod alfa, on a le RYSTIGGO que nous allons évaluer, et il y a deux autres anticorps en développement, batoclimab et nipocalimab, qui sont en phase 2 et qui devraient donc arriver un jour ou l'autre.

Sur les critères d'autorisation d'accès précoce, sur la maladie rare, grave ou invalidante, c'est oui. C'est un médicament innovant, oui, parce que c'est le premier anticorps anti-FcRn qu'on va avoir à disposition dans la myasthénie. Sur l'absence de traitement approprié, on va être plus nuancé parce qu'il y a quand même pas mal de traitements qui sont arrivés. Cela pose plein de questions, et d'abord l'arrivée sur le marché de biothérapies avec la même indication, en même temps. Cela ne donne pas une expérience pratique très facile pour bien connaître l'efficacité des uns et des autres. C'est sur la même indication.

Ce sont des traitements qui sont efficaces, mais qui ne sont pas définitifs, puisqu'ils ne vont pas enlever la maladie. Ils vont simplement bloquer l'effet des anticorps. Une question qui se pose actuellement est celle de la place des anti-CD20 en traitement de première intention, justement pour arriver à essayer de neutraliser ou d'avoir une rémission complète de la maladie. C'est ce qui se fait en pédiatrie, par exemple. Le pourcentage résiduel de traitements symptomatiques n'est pas connu actuellement. La tolérance aux différents médicaments, on

la connaît au travers des essais, mais reste à voir l'expérience en vie réelle. On a un recul insuffisant.

Le registre n'est pas encore mis en place.

Avec les anti-compléments, il y a la nécessité d'une antibiothérapie prophylactique pour certains, la vaccination anti-méningococcique qui est requise. Nous avons déjà eu des patients qui étaient réfractaires à cette proposition à cause de cela.

Après, est-ce qu'on ne va pas arriver sur des stratégies qui combinent différents médicaments, comme on le fait en hématologie pour traiter des hémopathies malignes, par exemple ?

Dans la mise en œuvre du traitement, le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données a été mis en place pour l'accès compassionnel. Je pense que sur les paramètres clinimétriques, il faut être sur le MG-ADL, le score de Garches et l'échelle de qualité, parce que le score de Garches est très utilisé. C'est le plus simple.

Concernant le besoin insuffisamment couvert, nous en avons discuté. Je pense qu'il faut qu'il soit à disposition. La mise à disposition du traitement ne peut pas être différée, effectivement. Si on a une indication qui se pose, il faut l'avoir à disposition, parce que ce sont soit des patients qui sont instables et susceptibles de décompenser rapidement, soit des patients en soins intensifs ou en sortie d'unité de soins intensifs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je trouve que ce dossier est complexe sur le plan de la méthode pour plusieurs raisons. Je voulais revenir sur quatre points que j'ai appelés des questions. Premièrement, c'est un essai en add-on du traitement standard, mais qui pose des problèmes de multiplicité, notamment parce qu'au départ, il y avait deux doses. C'était un essai à trois bras. L'AMM n'a conservé que la dose de 7 milligrammes par kilogramme, mais sur le plan de la méthode, ils ont fait cela proprement. C'est-à-dire qu'ils ont partagé le risque alpha entre ces deux comparaisons, 10 milligrammes versus placebo, 7 milligrammes versus placebo. Cela explique pourquoi le p, en unilatéral, est à 1,25 %.

La deuxième chose, c'est que la multiplicité concerne aussi les critères de jugement, puisqu'il y a un critère principal évalué à 6 mois plus 1 semaine, à S43, à savoir la modification du score ADL, et il y a 4 ou 5 critères secondaires hiérarchisés selon les documents, toujours mesurés à M6 plus 1 semaine, qui concernent d'autres scores : le score MGC, le score QMG et des sous-scores de fatigabilité musculaire ou physique.

Là, pour prendre en compte la multiplicité, c'est encore fait très proprement. Ils ont utilisé une méthode de Hochberg tronquée qui doit tenir compte, dans la définition du seuil de signification statistique pour ces critères, du nombre d'analyses qui sont faites. La seule difficulté que j'ai eue, c'est que selon les documents, le seuil n'est pas le même, ce qui est un peu désagréable.

La dernière chose que je voulais dire sur ce critère principal, c'est qu'ils attendaient un gain de 1,5 à 2 points en moyenne, avec un écart-type proche de 4.

La particularité de ce dossier, c'est qu'ils explicitent que l'estimand, c'est-à-dire la mesure de l'effet qu'ils veulent cibler, c'est un effet hypothétique, c'est-à-dire l'effet du médicament dans une population qui ne reçoit pas de traitement de secours. La façon dont ils le prennent en compte, c'est de censurer les données pour les malades qui prennent un traitement de secours. La seule chose que j'ai à dire, c'est que je pense que cela ne change pas grand-chose parce qu'il n'y a que 3 malades dans le bras placebo qui manifestement ont eu besoin d'un traitement de secours sur l'ensemble de la population randomisée.

Là encore, il y a eu un amendement en cours d'étude presque 18 mois après le début, juste avant l'analyse intermédiaire, qui a considéré que la population cible analysée était la population des randomisés, alors qu'auparavant, c'est la population des traités.

Ce qui est compliqué aussi, c'est qu'ils ont fait une analyse intermédiaire en utilisant un schéma séquentiel groupé adaptatif. Adaptatif, cela veut dire qu'on utilise les résultats de l'essai pour modifier un paramètre du schéma. Là, le paramètre qu'ils ont voulu changer, c'est le nombre d'inclus. Ils ont réestimé l'effectif à partir des résultats de l'analyse intermédiaire sur les 92 premiers inclus, et ils ont fait aussi une analyse de futilité dont je n'ai pas vu les résultats présentés. Les seuls résultats que l'on trouve sont dans l'annexe. Vous voyez qu'il y avait déjà un effet significatif, même en utilisant le seuil corrigé lié à cette méthode de messieurs Lehman et Wassner, qui d'ailleurs n'est pas une méthode récente.

C'est une méthode qui avait pour objectif non seulement de réévaluer l'effectif, mais aussi de prendre des décisions d'arrêt. Ce n'est pas ce qui a été décidé par le laboratoire, ce qui m'a un peu posé question, puisqu'ils ont réestimé l'effectif à inclure en deuxième partie, et là, ils visaient une puissance de 90 % alors qu'au départ, c'était 80 %. En fait, j'ai vérifié, la puissance conditionnelle est même de 99 %, ce qu'on comprend bien, puisque de toute façon ils avaient déjà répondu à leur question à l'analyse intermédiaire.

Quand on regarde les résultats, ce schéma séquentiel groupé adaptatif, normalement, l'analyse de la significativité statistique, c'est cette fameuse méthode normale inverse qui a un peu interpellé plus d'un, je pense. C'est juste une façon de combiner les statistiques de test de chaque période de façon indépendante pour avoir une statistique globale. Ce n'est pas du tout ce qui est présenté dans le dossier. Je l'ai recalculé, et cela ne change pas la conclusion, si vous voulez, mais ils n'ont présenté qu'une analyse groupée des deux périodes alors que ce schéma de l'essai n'était pas fait pour cela.

Sur l'analyse groupée qui est présentée, on voit que l'effet est de l'ordre d'environ 2,5 points.

Ma question principale pour l'expert est la suivante. Même si j'ai bien lu que la taille d'effet minimale considérée comme pertinente sur ce critère est effectivement de 2 points, ce qui m'interpelle, c'est que ce score correspond quand même à 8 composantes très différentes. Entre une atteinte bulbaire et une atteinte de la paupière, je me demande ce que cela veut dire vraiment de les combiner sans avoir d'effet descriptif, puisque ce n'est jamais qu'un critère composite. C'est dommage de ne pas exiger des laboratoires d'avoir les effets sur chacune des composantes, mais je ne reviens pas là-dessus parce que je vous l'ai déjà dit.

Enfin, la dernière diapositive, c'est le dernier point que je voulais dire. C'est qu'ils font une analyse en sous-groupes en fonction des auto-anticorps, mais vous voyez que comme on l'a

vu et comme on l'a entendu tout à l'heure, il n'y a que très peu de malades qui ont des anticorps anti-MuSK. Là encore, il n'y a pas de test d'interaction. Il y a une colonne « p value », mais elle n'est pas remplie. On se dit « tant mieux, ils n'ont pas fait de test pour chaque sous-groupe », mais le seul test qui m'intéresse est de savoir si cette hétérogénéité peut s'expliquer par des fluctuations d'échantillonnage ou si elle est le signe d'un effet différent en fonction du sous-groupe, et ce n'est pas présenté.

J'ai essayé de faire vite sur un dossier que j'ai trouvé quand même compliqué notamment parce que tous les documents ne présentent pas les mêmes résultats ni les mêmes paramètres méthodologiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci. Je n'ai pas entendu la réponse aux questions de Sylvie, donc je vais réitérer. J'avais les mêmes questions que toi. Pour nos cliniciens, un score à 2, cela correspond à une disparition de l'atteinte, donc cela peut être une chute de la paupière. Est-ce que pour vous, c'est juste un ptosis qui disparaît, ou est-ce que cela va beaucoup plus loin cliniquement ?

Je suis embêté par cette modification d'effet en présence d'auto-anticorps, puisque c'est le sous-groupe anti-MuSK qui a l'effet le plus important. Y a-t-il un rationnel physiopathologique pour expliquer cette différence d'effet, si elle n'est pas liée au hasard ?

M. le Pr AUTHIER.- Pour répondre à la première question sur la mesure d'effet, en général, on considère une variation qui exclut l'oculomotricité. C'est en général ce qui est pris en compte. Même si cela peut être cliniquement très significatif pour un patient d'avoir une amélioration de l'oculomotricité, cela correspond quand même à une atteinte un peu particulière, un peu à part, et qui est volumétriquement limitée.

Pour votre seconde question sur les anti-MuSK, oui, ils sont physiologiquement un peu différents, puisque ce sont des IgG4, donc il n'y a pas d'activation du complément.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si je peux me permettre, je voulais intervenir sur le score parce qu'une variation de 2 points, cela veut dire qu'on peut avoir deux valeurs de score qui passent de 2 à 1 sur deux items, ou avoir un score sur un seul item qui passe de 3 à 1, par exemple. Pour vous, c'est la même chose ?

M. le Pr AUTHIER.- Non, pas forcément. Cela dépend, effectivement. Vous avez raison, ce n'est pas tout à fait pareil. Globalement, cela avait été étudié. On considère que globalement, si on prend des cohortes de population, quand on a une variation qui est de 2, on arrive à avoir quelque chose qui peut être quand même significatif.

Individuellement, cela peut effectivement ne pas l'être. Ça, c'est une vieille histoire des scores clinimétriques, entre la différence significative dans les statistiques et la significativité clinique, absolument. Il y avait eu des études. D'ailleurs, je crois que c'est dans le dossier de VYVGART. Ils avaient fait le nombre de patients qui ont une variation supérieure à 3 ou au moins égale à 3, avec des méthodes d'analyse interne.

On prenait toujours le critère MG-ADL avec la variation d'au moins 2, mais on peut raffiner et voir quand même qu'on a plus de patients qui ont une très bonne amélioration. Je dois dire que je suis un peu comme vous, je trouvais que les résultats du dossier étaient un peu compacts à analyser.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les extrêmes sont assez variables. Cela varie de -13 à +9 points. Il y en a qui se sont aggravés, aussi.

M. le Pr AUTHIER.- Oui. C'est-à-dire qu'il y a des patients qui ne répondent pas. C'est toujours le problème. C'est cette part-là qu'on a toujours un peu de mal à estimer actuellement avec les nouveaux traitements, c'est-à-dire ceux qui resteront non améliorés par les traitements.

Au plan physiopathologique, un anti-FcRn va être plus efficace sur un anti-MuSK probablement parce que l'anti-MuSK n'activant pas le complément, la dégradation de l'anticorps va être la voie privilégiée pour diminuer l'effet de l'anticorps pathogène. Je ne me suis peut-être pas bien exprimé.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous êtes probablement un peu trop expert pour moi, mais si j'ai bien compris, il y a un rationnel pour expliquer l'augmentation de l'effet traitement en cas d'anti-MuSK ?

M. le Pr AUTHIER.- Oui. Quand vous prenez un anticorps qui est dirigé contre ce complexe du récepteur d'acétylcholine et des protéines associées, vous avez trois façons d'agir pour l'anticorps. Il est pathogène de trois façons. Il bloque l'accès du récepteur à l'acétylcholine. Il induit l'activation du complément en détruisant localement la plaque motrice. Il induit l'internalisation du récepteur avec l'anticorps qui est fixé dessus et sa disparition.

Dans le cas de l'anti-MuSK, l'activation du complément n'existe pas, donc le fait d'éliminer plus rapidement l'anticorps, je pense, a un effet peut-être supérieur que pour un anti-RACH, dans la mesure où dans l'anti-RACH, il risque d'y avoir quand même l'activation du complément qui opère, même si on élimine rapidement l'anticorps. On peut l'évaluer comme cela. Ce que je vous dis est purement spéculatif. C'est une hypothèse.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Pour revenir sur les scores, est-ce qu'on sait si les quantités d'effet des comparateurs étaient à peu près du même ordre sur le même score ? Deuxièmement, est-ce qu'il était légitime de faire une étude contre placebo du fait du nombre de comparateurs ?

M. le Pr AUTHIER.- Oui, c'est globalement le même ordre, en tout cas, les critères primaires d'évaluation, mais Madame Chevret me corrigera si je dis une erreur.

La deuxième question était celle des comparateurs. Le problème va se poser. C'est-à-dire que pour les premières molécules qui sont arrivées, on a considéré qu'effectivement il était légitime d'être contre placebo à la nuance près qu'il y avait quand même le SOLIRIS, qui est un anti-C5, qui pouvait être pris comme comparateur, ce qui n'avait jamais été fait. Ni ULTOMIRIS, ni VYVGART ne l'ont fait.

Si on s'en tient au PNDS, le seul élément qui ne pouvait pas être enlevé, c'était l'immunothérapie de première ligne. À partir du moment où c'était en plus d'une immunothérapie de première ligne, on pouvait estimer légitime de le mettre contre placebo. Plus cela va aller, moins ce sera vrai, puisqu'on a des molécules qui sont commercialisées, qui sont disponibles dans les hôpitaux et qui sont des molécules anti-C5 ou anti-FcRn.

Sur la diapositive présentée par le chef de projet, on voyait le processus de mise en place, et c'est effectivement un processus long, la mise en place d'un essai. Forcément, on peut comprendre que cela ait été contre placebo, mais plus on avance, moins c'est logique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous prenons une toute dernière question de Patrick Niaudet.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait eu des études sur le taux des auto-anticorps et s'il y avait une corrélation entre la baisse de ces anticorps et la réponse au traitement.

M. le Pr AUTHIER.- Ce n'est pas exactement un facteur réellement corrélé à la réponse au traitement, mais c'est un facteur qui sera analysé dans les essais. On voit des baisses d'anticorps. On ne l'utilise pas pour le monitoring des patients.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il serait intéressant de savoir, par exemple pour ceux qui n'ont pas répondu, s'il y avait une corrélation.

M. le Pr AUTHIER.- Oui. Je n'ai pas regardé cela de très près, mais c'est effectivement un élément qui est important, surtout avec les anti-FcRn, où c'est très clairement un élément qu'on voit. C'est même un effet secondaire. C'est la diminution globale des immunoglobulines, qui peut être une limite à la poursuite du traitement quand ils ne remontent pas au-dessus de 4 grammes par litre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Monsieur Authier, pour votre présentation et vos réponses.

(M. le Pr François-Jérôme Authier quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que le commentaire va être essentiellement pour les traitements appropriés. Effectivement, ce matin, on a considéré qu'avec VYVGART sous-cutané il y avait déjà des traitements appropriés, et je pense que dans ce contexte là, c'est tout à fait pareil. On ne peut pas prendre les myasthénies avec anticorps anti-MuSK comme élément déterminant pour cela, puisque de toute façon, comme il nous l'a dit tout à l'heure, elles répondent très bien au rituximab, donc il y a un traitement approprié.

Par contre, après, dans les niveaux d'efficacité, il se situe exactement au même niveau que les autres et on n'a pas d'étude comparative qui permette de les différencier les uns par rapport aux autres. Je pense qu'il faut l'aligner sur les autres pour le droit commun. Par contre, pour l'accès précoce, cela pose problème par rapport au traitement approprié.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis complètement d'accord. Je partage complètement ce que vient de dire Michel. C'était notre conclusion du Bureau. Je propose que nous démarrions le vote. Stéphanie n'est pas là cet après-midi donc c'est Thierno et Charlotte qui vont gérer le vote.

Mme MASIA, pour la HAS.- Je vous propose de voter une fois les deux sujets, l'alignement pour le droit commun aux autres traitements, et l'accès précoce. Si vous y êtes défavorables, nous revoterons sur les différents critères

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Un instant. Sur quoi se fait l'alignement ? Est-ce qu'on met une ASMR V ou est-ce qu'on fait un alignement sur l'ASMR IV dans la stratégie au même titre qu'ULTOMIRIS/VYVGART ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour le dernier que vous avez vu il y a un mois, ZILBRYSQ, vous l'avez notifié en « ASMR IV au même titre que ». Je fais juste une petite précision. Si vous votez, ce sera une ASMR dans la stratégie au même titre qu'ULTOMIRIS, VYVGART et ZILBRYSQ pour les anticorps anti-RACH, et en revanche une ASMR IV dans la stratégie pour les patients anti-MuSK sans la citation des trois autres médicaments, puisqu'eux sont réservés aux anticorps anti-RUCh. C'est la petite subtilité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce clair pour tout le monde ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais sans avoir une certitude vis-à-vis des anticorps anti-MuSK, puisqu'on a bien vu qu'il y avait 10 % et que deuxièmement, il n'y avait pas de test d'interaction. Faut-il les différencier ? Je ne sais pas. Cela a été différencié là, mais faut-il vraiment les différencier ? Moi, je ne suis pas certain.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que cela se discute parce que l'efficacité n'est pas démontrée comme spécifique. Je suis assez d'accord pour ne pas le spécifier. C'est vrai.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Par contre, nous avons dit à un moment donné que nous arrêtons de mettre « au même titre que », et que dans ce cas on passait à une ASMR V. Quand allons-nous nous arrêter à être équitables, autrement dit ?

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- La première AMM, c'est 2017. Quand a commencé l'étude ? Cela peut être une aide. Est-ce que cette étude a commencé avant ou après 2017 ?

M. le Pr COCHAT, Président.- En même temps, nous n'avons rien écrit de précis en ces termes-là.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais L'AMM de SOLIRIS, ce n'est pas possible, parce qu'il n'était pas disponible.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle a commencé en 2019.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour répondre à ton questionnement à propos de « au même titre que », Michel, je pense que quand c'est une famille de médicaments où on l'a déjà employé, il faut le laisser, parce que cela va créer des inégalités. C'est plutôt pour les familles à venir qu'il ne faudra plus l'employer. Là, à mon avis, nous sommes un peu coincés. Nous

risquons d'être franchement inéquitables. On va laisser « au même titre que ». Le chef de projet n'a pas d'autre complément d'information à donner ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, mais je précise simplement que les autres n'ont pas l'AMM pour les anticorps anti-MuSK.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais si on ne le précise pas comme le dit Michel, je pense que ce n'est pas gênant. Je pense que c'est bien comme cela.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Allons-y, Charlotte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le droit commun, vous êtes pour l'alignement à l'unanimité. Pour l'accès précoce, vous êtes défavorables à l'unanimité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Nous votons les critères de l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants pour chaque critère. Pour le critère de maladie rare, grave ou invalidante, vous étiez 22 voix favorables. Concernant le critère d'absence de traitement approprié, vous étiez 22 voix défavorables. Concernant la possibilité de différer le traitement, il y avait 9 voix favorables et 13 voix défavorables. Concernant le caractère de présomption d'innovation, il y avait 20 voix favorables et 2 voix défavorables.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.