

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

eculizumab

SOLIRIS 300 mg,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- Myasthénie
- Adolescent / Enfant (≥ 6 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu : – des données d'efficacité issues d'une étude non comparative chez l'enfant et l'adolescent, ayant rapporté des résultats à court terme (26 semaines) et des limites associées à cette étude (absence de groupe contrôle, faible effectif (n=12), absence de données dans la tranche d'âge 6-12 ans, incertitude sur la transposabilité des données à la pratique française), – des données chez l'adulte, indication actuellement non prise en charge à la demande du laboratoire, reposant sur une étude comparative non statistiquement significative versus placebo sur le critère principal de jugement (cf. annexe), – de l'existence d'alternatives utilisées hors AMM dans l'indication de myasthénie réfractaire infantile et de la thymectomie, la place de SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ne peut être établie.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.

Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel de l'évaluation dans l'indication de myasthénie réfractaire chez l'adulte (avis du 27 juin 2018 ¹)	9
3.2.2 Données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication dans la myasthénie réfractaire chez l'enfant (objet du présent avis)	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Etude ECU-MG-303	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20
6. Annexe : Données d'efficacité dans la myasthénie chez l'adulte rapportées dans le RCP de SOLIRIS (eculizumab)	21

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 – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « SOLIRIS est indiqué chez l'enfant pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). »
DCI (code ATC) Présentation concernée	eculizumab (code ATC : L04AJ01) SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 571 138 4 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALEXION PHARMA FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juin 2007 Extension d'indication chez l'adulte pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). » : 14 août 2017 Extension d'indication dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) (objet du présent avis) : 24 juillet 2023 Plan de gestion des risques (PGR) associé à l'AMM : Oui Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en hématologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie. – Statut particulier • Médicament orphelin (17 août 2017 dans l'indication myasthénie acquise généralisée)
Posologie dans l'indication évaluée	Les patients pédiatriques dont le poids corporel est ≥ 40 kg , sont traités aux posologies recommandées chez l'adulte à savoir une phase initiale de 4 semaines avec perfusion intraveineuse chaque semaine suivie d'une phase d'entretien avec perfusion intraveineuse tous les 14 jours. Pour les patients pédiatriques dont le poids corporel est inférieur à 40 kg , le schéma posologique est adapté selon le poids corporel. SOLIRIS (eculizumab) n'a pas été étudié chez les patients atteints de MAG réfractaire pesant moins de 40 kg. La posologie chez ces patients est identique à la posologie déterminée en fonction du poids recommandée chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique. Le RCP précise que ce schéma posologique devrait induire un profil d'efficacité et de sécurité comparable à celui observé chez les adultes. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG2/4k qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément.

Information au niveau international	SOLIRIS (eculizumab) n'a pas l'AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire pédiatrique aux Etats-Unis. Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, l'Allemagne est le seul pays où l'indication concernée est prise en charge. Aucune demande de remboursement n'a été déposée dans les autres pays européens.
Autres indications de l'AMM	SOLIRIS (eculizumab) est également indiqué chez l'adulte pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach). SOLIRIS (eculizumab) est également indiqué dans d'autres indications actuellement prises en charge (HPN et SHUa chez l'adulte et l'enfant, NMOSD chez l'adulte).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà rendu un avis pour la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dans son indication de myasthénie acquise généralisée réfractaire chez l'adulte (cf. libellé ci-dessus) actant le fait que le laboratoire ne sollicite pas d'inscription aux collectivités de SOLIRIS (eculizumab) dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018¹)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 24 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite - Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires AMIS) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 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

La 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 généralisée².

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (80 % des cas). Le thymome est exceptionnel dans les formes juvéniles².

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)**. La présence d'anticorps anti-RACH est

¹ Avis de la Commission du 27 juin 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868565/fr/soliris-eculizumab [accédé le 23/02/2024]

² PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

retrouvée chez environ 50% des enfants, les anticorps anti- anti-MuSK chez moins de 10%². Dans environ 40% des cas, surtout lors des formes oculaires, une absence d'anticorps spécifiques est observée (myasthénie séronégative)².

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. Les cas prépubertaires sont le plus souvent oculaires, les formes postpubertaires, généralisées, sont les plus fréquentes chez l'enfant et ne diffèrent pas de celles de l'adulte². L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. Entre les 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).

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).

Entre 10 à 20 % des patients³ 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 récemment actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie réfractaire (recommandations de 2016⁴ actualisées en 2021⁵) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et a minima à deux autres immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquate. D'autres définitions prennent en

³ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15(4):167–78

⁴ 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

⁵ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

compte la nécessité de traitement de recours (échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement⁶.

Épidémiologie

La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15% des cas ; incidence de 1 à 5 par millions d'enfants) mais beaucoup plus fréquente en Asie².

Une étude observationnelle rétrospective française récente⁷ réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2008 et 2020 a rapporté une incidence estimée entre 5,1 et 6,1/1 000 000 en 2019 et une prévalence estimée entre 37 et 39/1 000 000 respectivement chez les moins de 18 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la MAg juvénile fait appel aux mêmes principes que pour les formes de l'adulte. Toutefois, du fait de la moindre fréquence de la myasthénie chez l'enfant, les protocoles thérapeutiques ne sont pas encore précisément définis dans cette population².

La prise en charge thérapeutique repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et scolaire, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales et limiter l'évolutivité de la maladie².

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**, est recommandée.

L'immunothérapie est proposée en cas de troubles sévères et/ou invalidants. Le **traitement immunomodulateur de première ligne** repose sur les corticoïdes. Du fait d'effets secondaires particulièrement gênants chez l'enfant (obésité, retard de croissance, ostéoporose), la durée du traitement doit être plus courte que chez l'adulte.

En cas de réponse insuffisante et/ou de corticodépendance, **une immunothérapie de seconde ligne hors AMM** est proposée ; le recours aux immunosuppresseurs est cependant plus limité que chez l'adulte du fait des effets secondaires :

- l'azathioprine est l'immunosuppresseur utilisé le plus souvent en deuxième ligne permettant souvent une diminution des doses de corticoïdes ;
- les autres molécules telles que : mycophénolate mofétil, ciclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide (à réserver aux formes réfractaires) sont à discuter au cas par cas ;
- le rituximab peut être proposé dans les formes sévères et rebelles aux traitements précédents notamment dans les formes avec anticorps anti-MuSK [muscle specific kinase].

En cas de non-efficacité, ou lors des épisodes de décompensations **les immunoglobulines intraveineuses** sont prescrites sur 48 heures et pourront être poursuivies de façon séquentielle sur quelques mois pour obtenir une stabilité de la maladie. En cas d'efficacité insuffisante, il peut y avoir nécessité de recourir à des **séances de plasmaphérèse ou plus récemment des techniques d'Immunoabsorption** nécessitant la mise en place d'un cathéter central, et qui semblent avoir de bons résultats dans les formes sévères de l'enfant.

⁶ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134

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

Le PNDS 2015 cite l'**usage des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) régulières** nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients. Le consensus international précise leur place en traitement de fond en tant qu'alternatives aux immunosuppresseurs dans les formes juvéniles.

La thymectomie est une option thérapeutique dans les formes pédiatriques généralisées avec anticorps anti-RACH, invalidantes en dépit d'un traitement médical bien conduit ou lorsque ce traitement est mal toléré. En effet, dans plus de 80 % des cas, il existe une hyperplasie thymique et plusieurs études rétrospectives s'inscrivent en faveur d'une réponse positive, y compris dans des formes sévères, d'autant meilleure que la thymectomie est précoce². La myasthénie doit être contrôlée au mieux avant l'intervention, au besoin par des IgIV ou des échanges plasmatiques, ou d'immunoabsorption. L'âge minimal pour la thymectomie est discuté du fait d'un risque potentiel d'immunosuppression. Dans la plupart des cas, elle est pratiquée au-delà de 9/10 ans, même si quelques enfants ont été thymectomisés entre 2 et 3 ans, sans problèmes particuliers². Les résultats en sont variables². Le consensus international précise que l'intérêt de la thymectomie dans le traitement des patients prépubères est incertain et cite la thymectomie comme option thérapeutique à considérer chez les enfants atteints de MAG avec anticorps antiRACH en cas de réponse insuffisante à la pyridostigmine et au traitement immunosuppresseur ou afin d'éviter les complications potentielles du traitement immunosuppresseur.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans l'extension d'indication de SOLIRIS (eculizumab) chez l'enfant pour le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach), correspondant au périmètre de l'évaluation.

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation : **les médicaments utilisés en immunothérapie de seconde ligne et plus en hors AMM et recommandés par le PNDS 2015 :**

- IMUREL (azathioprine) et génériques – laboratoire ASPEN PHARMA,
- CELLCEPT (mycophénolate mofétil) et génériques – laboratoire ROCHE,
- NEORAL (ciclosporine) – laboratoire NOVARTIS PHARMA,
- PROGRAF (tacrolimus) – laboratoire ASTELLAS PHARMA,
- ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques – laboratoire BAXTER,
- et MABTHERA et biosimilaires (rituximab) – laboratoire ROCHE.

Ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium), ceux-ci étant le traitement symptomatique de base de la myasthénie à débiter dès suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée ;
- les corticoïdes, ceux-ci étant le traitement immunomodulateur de première ligne en cas de troubles sévères et/ou invalidants, ils ne se situent par conséquent pas au même niveau de la stratégie thérapeutique.

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 MG² ; elles sont retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques ou des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) régulières nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients. Le consensus international précise leur place en traitement de fond en tant qu'alternatives aux immunosuppresseurs dans les formes juvéniles.

La thymectomie est une option thérapeutique dans les formes pédiatriques généralisées avec anticorps anti-RACH, invalidantes en dépit d'un traitement médical bien conduit ou lorsque ce traitement est mal toléré.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical chez les enfants et adolescents atteints de myasthénie acquise généralisée réfractaire et présentant des anticorps RACH, est partiellement couvert. 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SOLIRIS (eculizumab) dans l'extension d'indication pédiatrique concernée repose sur une étude clinique de phase III ECU MG-303 (non publiée), non comparative mono-bras, ouverte, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée réfractaire avec anticorps anti-Rach chez des enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans en termes de variation par rapport à l'inclusion du score QMG total de sévérité de la maladie.

Le laboratoire a été sollicité afin de mettre à disposition les données d'efficacité de la période d'extension de cette étude (jusqu'à 208 semaines). Le rapport d'étude clinique portant sur les données d'efficacité et de tolérance à la date d'analyse du 1^{er} juin 2022 a été fourni par le laboratoire.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel de l'évaluation dans l'indication de myasthénie réfractaire chez l'adulte (avis du 27 juin 2018¹)

Pour rappel, la Commission a déjà rendu un avis pour la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dans son indication de myasthénie acquise généralisée réfractaire **chez l'adulte** (cf. libellé ci-dessus) actant le fait que le laboratoire ne sollicite pas d'inscription aux collectivités de SOLIRIS (eculizumab) dans cette indication.

Il convient de souligner que l'indication AMM chez l'adulte a reposé sur une étude non statistiquement significative versus placebo sur le critère principal de jugement (cf. annexe).

Les données sur lesquelles a reposé l'AMM obtenue chez l'adulte et figurant dans le RCP sont détaillées en annexe à titre informatif.

3.2.2 Données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande d'extension d'indication dans la myasthénie réfractaire chez l'enfant (objet du présent avis)

Etude ECU-MG-303

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique de phase III (non publiée), non comparative, multicentrique réalisée aux Etats-Unis et au Japon, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée réfractaire avec anticorps anti-Rach chez des enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans en termes de variation par rapport à l'inclusion du score QMG total de sévérité de la maladie.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- un âge de 6 à < 18 ans
- une vaccination contre *Neisseria meningitidis* dans les 3 ans ou à l'inclusion,
- une vaccination contre *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*,
- un diagnostic de myasthénie gravis confirmé par sérologie positive aux anticorps anti-Rach et un des différents tests⁸,
- **MAG réfractaire, définie par un ou plusieurs des éléments suivants :**
 - Échec du traitement ≥ 1 an avec au moins 1 immunosuppresseur⁹, défini comme :
 - Faiblesse musculaire persistante avec altération des activités de la vie quotidienne, ou
 - Exacerbation et/ou crise de myasthénie grave pendant le traitement, ou
 - Intolérance aux immunosuppresseurs en raison d'effets secondaires ou de comorbidités.
 - Nécessité d'un traitement d'entretien par échanges plasmatiques ou immunoglobulines en IV pour contrôler les symptômes (au moins tous les 3 mois au cours des 12 derniers mois précédant la sélection),
 - Fardeau fonctionnel important de la MG malgré le traitement actuel selon l'investigateur.
- MGFA de classe II à IV à l'inclusion,
- Chez les patients âgés de 12 à 18 ans : score total QMG ≥ 12 à l'inclusion à sélection,
- Traitements spécifiques de la MAG administrés à une dose stable et adaptée avant la sélection.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- un thymome actif ou non,
- un antécédent de thymectomie dans les 12 mois précédant l'inclusion,
- un traitement de recours par IgIV ou échange plasmatique dans les 4 semaines précédant l'inclusion,

⁸ Les tests étaient les suivants : antécédent d'un test de transmission neuromusculaire anormal démontré par une électromyographie de fibre unique ou par stimulation nerveuse répétitive, antécédents de test anticholinestérasique positif, amélioration démontrée des symptômes de la MG sous inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par voie orale, évaluée par le médecin

⁹ Les immunosuppresseurs comprennent, entre autres, mais ne sont pas limités aux corticostéroïdes, à l'azathioprine, au mycophénolate mofétil, au méthotrexate, à la ciclosporine, au tacrolimus ou au cyclophosphamide

- un traitement par rituximab dans les 6 mois précédant l'inclusion.

L'étude comprenait :

- une période de sélection de 2 à 4 semaines,
- un période de traitement avec :
 - une période d'induction d'une durée variable selon le poids du patient,
 - une période d'entretien avec une période d'évaluation principale du traitement de 26 semaines et une période d'extension jusqu'à 208 semaines
- et une période de suivi de tolérance jusqu'à 8 semaines.

L'étude a débuté le 28 décembre 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 6 janvier 2022.

Traitements reçus

Un total de 12 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels **11 patients ont reçu le traitement correspondant à la population mFAS¹⁰ d'analyse principale** ; le patient n'ayant pas reçu le traitement correspondait au seul patient âgé de moins de 12 ans.

Les patients ont reçu un traitement par éculizumab toutes les semaines pendant la période d'induction puis toutes les deux semaines pendant les périodes d'entretien et d'extension. La dose reçue et la fréquence d'administration étaient basées sur le poids du patient, conformément à la posologie AMM validée. Chez les patients recevant un traitement d'entretien par IgIV, des doses supplémentaires pouvaient être administrées.

Les traitements concomitants suivants ont été autorisés : anticholinestérasiques, immunoglobulines IV et immunosuppresseurs (parmi lesquels corticoïdes, azathioprine, mycophénolate mofetil, méthotrexate, tacrolimus, ciclosporine ou cyclophosphamide)¹¹. Le rituximab et les immunoglobulines en administration sous-cutanée n'ont pas été autorisés durant l'étude.

Les traitements de recours (corticostéroïdes à forte dose, échanges plasmatiques/plasmaphérèse et IgIV) ont été autorisés durant l'étude en cas de détérioration clinique telle que définie au protocole.

A la date d'analyse, un total de 10 patients ont terminé la période d'évaluation principale du traitement de 26 semaines et ont continué la période d'extension de l'étude.

Population de l'étude

Parmi les 11 patients inclus dans la population FAS, les patients étaient âgés en médiane de 15 ans (min-max : 12 -17) et la majorité (n=9 ; 81,8%) était de sexe féminin. Dix des 11 patients (91 %) pesaient au moins 40 kgs.

La répartition des patients selon les scores de sévérité MGFA à l'inclusion était la suivante : 5 patients avec un score MGFA II, 3 patients avec un score MGFA IIIa et 3 patients avec un score MGFA IV. Le

¹⁰ La population Modified Full Analysis Set (mFAS) correspondait au sous-ensemble de patients de la population FAS incluant uniquement les patients âgés de 12 à < 18 ans et utilisée uniquement pour l'évaluation du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires lors de la période d'évaluation principale de 26 semaines.

¹¹ Chez les patients qui recevaient un traitement de fond au début de l'étude, le schéma thérapeutique (dose et horaire) ne pouvait pas être modifié pendant la période d'évaluation principale du traitement avant la semaine 12, sauf si jugé comme nécessaire par l'investigateur au regard de la tolérance clinique et après accord du promoteur. Pendant la période d'extension, les modifications de traitements de fond étaient autorisées à la discrétion de l'investigateur et avec l'accord du promoteur.

délai médian depuis le diagnostic de MG était de 2,9 ans (min-max : 0,1 – 8,8). La moitié des patients (n=6, 54,5 %) avaient eu une thymectomie. Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion – Population de tolérance

	Groupe âge ≥ 12 ans à l'inclusion (N=11)
Age au diagnostic de la MG (ans), n	
Moyenne (ET)	11,37 (2,67)
Médiane	10,60
Min - Max	6,7 - 16,1
Première manifestation clinique de la MG, n	
MG oculaire, n (%)	1 (9,1%)
MG généralisée, n (%)	10 (90,9%)
Délai depuis le diagnostic de la MG, n (ans)	
Moyenne (ET)	3,99 (2,909)
Médiane	2,90
Min - Max	0,1 - 8,8
Patients ayant eu une assistance respiratoire avant l'inclusion,	
Oui, n (%)	3 (27,3)
Non, n (%)	8 (72,7)
Exacerbations de la MG, y compris les crises	
Non, n (%)	4 (36,4)
Oui, n (%)	7 (63,6)
- Exacerbation, n (%)	6 (54,5)
- Crises, n (%)	3 (27,3)
Score MGFA à l'inclusion	
IIa, n (%)	2 (18,2)
IIb, n (%)	3 (27,3)
IIIa, n (%)	3 (27,3)
IVa, n (%)	3 (27,3)
Traitement par immunosuppresseur à l'inclusion	
N	9 (81,8)
Corticoïdes, n (%)	8 (72,7%)
Azathioprine, n (%)	1 (9,1%)
Mycophénolate mofetil, n (%)	2 (18,2)
Tacrolimus, n (%)	3 (27,3)

Concernant les traitements antérieurs reçus, 9/11 patients (82 %) avaient déjà reçu des immunosuppresseurs dont 3/11 patients (27 %) avaient reçu un seul traitement immunosuppresseur et 6/11 (54,5 %) deux traitements immunosuppresseurs ; les principales associations de traitement ont été corticoïdes et

azathioprine pour un patient, corticoïdes et mycophénolate mofétil pour deux patients et corticoïdes et tacrolimus pour trois patients. Les traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment reçus étaient les corticoïdes (n= 9 ; 81,8%). Un total de 9 patients (81,8 %) ont reçu des inhibiteurs de cholinestérase et 7 patients (63,6 %) ont reçu des IgIV en traitement d'entretien. Aucun patient n'avait préalablement reçu du rituximab. Tous les patients étaient vaccinés contre *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*.

Concernant les traitements concomitants reçus :

- **au cours de la période principale d'évaluation du traitement** : 4/11 (36,4%) patients recevaient un traitement immunosuppresseur (corticoïdes pour 3 patients et tacrolimus pour 1 patient) et 5/11 (45,5%) patients recevaient l'association de deux traitements immunosuppresseurs (corticoïdes et mycophénolate mofétil pour 2 patients, corticoïdes et tacrolimus pour 2 patients et corticoïdes et azathioprine pour 1 patient) ; un total de 9 patients (81,8 %) a reçu des inhibiteurs de cholinestérase et 6 patients (54,5 %) ont reçu des IgIV en traitement d'entretien
A noter qu'au cours de la période d'évaluation principale, la dose quotidienne d'anticholinestérasique a été diminuée chez un patient et la dose quotidienne de corticoïdes a été diminuée chez trois patients en raison de l'amélioration des symptômes.
- **au cours de la période d'extension** : les traitements reçus étaient les corticoïdes pour 8 patients, le tacrolimus pour 3 patients, le mycophénolate mofétil pour 2 patients et l'azathioprine pour 2 patients ; un total de 8 patients ont reçu des inhibiteurs de cholinestérase et 5 patients ont reçu des immunoglobulines.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score QMG¹² (Quantitative Myasthenia Gravis) total au cours du temps par rapport à l'inclusion, quel que soit le traitement de recours, dans la population mFAS¹⁰. Deux analyses principales ont été réalisées à des temps d'analyses différents : une analyse à 12 semaines et une analyse à 26 semaines (sollicitée par le Comité Pédiatrique [PDCO] de l'EMA). Les analyses principales ont été réalisées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) pour la variation du score QMG au cours du temps, que les patients aient reçu ou non un traitement de recours, avec les scores à l'inclusion et à chaque visite comme covariables.

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle du risque alpha, ont notamment été évalués : le taux de répondeurs (i.e. réduction ≥ 5 points) sur le score QMG total par rapport à l'inclusion, la variation du score MG-ADL¹³ par rapport à l'inclusion, le taux de répondeurs (i.e. réduction ≥ 3 points) sur le score MG-ADL par rapport à l'inclusion, la variation du score MGFA post interventionnel par rapport à l'inclusion et les événements de détérioration clinique (crises myasthéniques)

Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population Full Analysis Set (FAS) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

¹² 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).

¹³ Le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) est obtenu à partir d'un auto-questionnaire spécifique de la myasthénie sur les symptômes au quotidien et le statut fonctionnel en 8 questions scorées de 0 (normal) à 3 (très sévère). Le score total varie de 0 (asymptomatique) à 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

Résultats sur le critère de jugement principal

Une amélioration statistiquement significative du score QMG total par rapport à l'inclusion a été rapportée :

- à 12 semaines : une variation moyenne de -5,2 points (IC95% = [-7,81 ; -2,57] ; p=0,0009)
- à 26 semaines (analyse sollicitée par l'EMA) : une variation moyenne de -5,8 points (IC95% = [-8,40 ; -3,13] ; p=0,0004).

A la date d'analyse du 1^{er} juin 2022 (suivi médian de 819 jours [min-max : 232 ;1232]), la variation moyenne du score QMG total par rapport à l'inclusion à 52 semaines était de -4,7 points (IC95% = [-6,52, -2,87]).

Les résultats en termes de variation du score QMG total au cours du temps sont présentés en Figure 1.

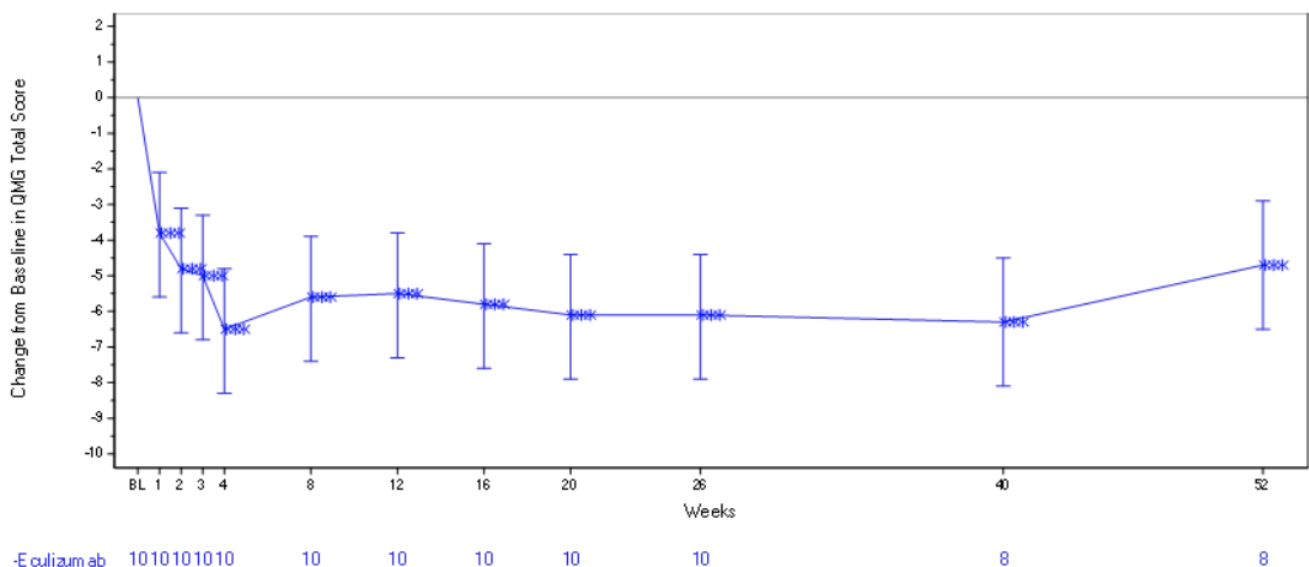


Figure 1. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal de variation du score QMG total par rapport à l'inclusion (population d'extension)

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle du risque alpha, les résultats suivants ont été rapportés :

- le taux de répondeurs (i.e. réduction ≥ 5 points) sur le score QMG total par rapport à l'inclusion :
 - **à 26 semaines** : 7 patients répondeurs sur les 11 inclus
 - **à 52 semaines** : 5 patients répondeurs sur les 11 inclus
- la variation du score MG-ADL par rapport à l'inclusion :
 - **à 26 semaines** : variation moyenne (ET) de -2,3 (0,6) points (IC95% [-3,63 ; -1,03])
 - **à 52 semaines** : variation moyenne (ET) de -1,8 points (IC95% [-2,82 ; -0,77])
- le taux de répondeurs (i.e. réduction ≥ 3 points) sur le score MG-ADL par rapport à l'inclusion :
 - **à 26 semaines et à 52 semaines** : 5 patients répondeurs sur les 11 inclus
- la variation du score MGFA post interventionnel par rapport à l'inclusion :
 - **à 26 semaines** : 10 patients sur les 11 inclus ont présenté une amélioration du statut MGFA post-interventionnel
 - **à 52 semaines** : non renseigné

A noter qu'un patient a eu une crise myasthénique au cours de la période d'évaluation principale de 26 semaines et a été traité par échanges plasmatiques et un patient a eu deux épisodes de crises durant la période d'extension et a été traité par IgIV.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ECU-MG-303 en tant que critère de jugement secondaire exploratoire à l'aide du questionnaire l'EQ-5D-Y EVA et du questionnaire Neuro-QoL Pediatric Fatigue. Prenant en compte le caractère exploratoire des analyses dans un contexte d'étude en ouvert, les résultats ne seront pas détaillés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ECU-MG-303

A la date d'analyse intermédiaire du 1er juin 2022 (suivi médian de 819 jours [min-max : 232 ;1232]), la totalité des 11 patients ont rapporté au moins un EI ; les principaux EI rapportés ont été les céphalées (n=4/11), la rhinopharyngite (n=4/11), la fièvre (n=4/11) et les douleurs abdominales (n=3/11).

Un total de 16 EI liés au traitement ont été rapportés pour 5 patients avec comme principal EI rapporté (≥ 2 patients) l'éruption cutanée.

Un total de 7 EI graves a été rapporté pour 3 patients dont une crise myasthénique chez un patient, 4 EI d'aggravation de la myasthénie et un EI de pyrexie chez un patient et un EI de phlegmon amygdalien d'origine bactérienne considéré comme lié au traitement par eculizumab pour le dernier patient.

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

Concernant les EI d'intérêt particulier (i.e. infections à méningocoques, infections à Aspergillus, septicémies, autres infections graves et réactions à la perfusion), 12 EI d'intérêt particulier ont été rapportés par 4 patients. Un patient a rapporté une infection grave (phlegmon amygdalien) classée comme EI grave. Un patient ayant des antécédents d'éruption cutanée récurrente due au traitement par IgIV a rapporté des réactions à la perfusion (7 EI d'eczéma, 1 EI d'éruption cutanée et 1 EI d'urticaire). Un patient a rapporté un EI de prurit et 1 patient a rapporté un EI d'éruption cutanée. Aucun des EI d'intérêt particulier n'a entraîné une modification de la dose du médicament à l'étude ou l'arrêt du médicament à l'étude. Aucun événement de septicémie, d'infection à méningocoque ou à *Aspergillus* n'a été rapporté.

Depuis la dernière évaluation de SOLIRIS (eculizumab) par la Commission¹⁴, le résumé des risques du PGR est inchangé (version 19.3 du 22/07/2019) :

Risques importants identifiés	Infections à méningocoques Infections graves (y compris septicémie) Infection à Aspergillus Complications graves de la microangiopathie thrombotique dues à l'arrêt du traitement chez les patients atteints de SHUa Réactions à la perfusion
Risques importants potentiels	Hémolyse grave après l'arrêt du médicament chez les patients atteints d'HPN Malignités et anomalies hématologiques chez les patients atteints d'HPN

¹⁴ Avis de la Commission du 22 mars 2023. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427913/fr/soliris-eculizumab-syndrome-hemolytique-et-uremique-atypique-shua [accédé le 23/02/2024]

	Immunogénicité Infection grave chez les nouveau-nés après exposition maternelle à l'eculizumab
Informations manquantes	Aucune

Le laboratoire a également fourni les données du dernier rapport périodique d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER n°18) couvrant la période allant du 02/10/2019 au 01/10/2021 et ayant été déjà évalué par la Commission lors de la dernière évaluation. Ce rapport est en cours d'évaluation par l'EMA. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence au cours de cette période.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myasthénie grave généralisée		
Registre international de patients atteints de myasthénie grave généralisée traités par des thérapies d'inhibition du C5 (ALXN-MG-501)	Étude internationale, multicentrique, observationnelle, non-interventionnelle à long terme de patients atteints de myasthénie grave généralisée traités avec des thérapies d'inhibition du complément C5 d'Alexion au moment de l'inclusion.	En cours (Clinical-Trials.gov : NCT04202341)

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans d'autres indications (SHUa, NMOSD, Syndrome de Guillain Barré, HPN).

4. Discussion

Au total, l'efficacité de SOLIRIS (eculizumab) a été évaluée au cours d'une étude clinique (ECU MG-303), non comparative, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab dans le traitement de la myasthénie généralisée réfractaire avec anticorps anti-Rach chez des enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans en termes de variation par rapport à l'inclusion du score QMG total de sévérité de la maladie.

Une amélioration statistiquement significative du score QMG total par rapport à l'inclusion a été rapportée :

- à 12 semaines : une variation moyenne de -5,2 points (IC95% = [-7,81 ; -2,57] ; $p=0,0009$)
- à 26 semaines (analyse sollicitée par l'EMA) : une variation moyenne de -5,8 points (IC95% = [-8,40 ; -3,13] ; $p=0,0004$).

A la date d'analyse du 1er juin 2022 (suivi médian de 819 jours [min-max : 232 ; 1232]), la variation moyenne du score QMG total par rapport à l'inclusion à 52 semaines était de -4,7 points (IC95% = [-6,52, -2,87]).

Le profil de tolérance rapporté au cours de l'étude a été cohérent avec celui déjà connu de SOLIRIS (eculizumab) dans ses autres indications actuellement prises en charge (HPN, SHUa, NMOSD). Les principaux EI rapportés ont été les céphalées ($n=4/11$), la rhinopharyngite ($n=4/11$), la fièvre ($n=4/11$) et les douleurs abdominales ($n=3/11$).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet,
- le faible effectif de patients inclus dans l'étude ($n=12$ patients dont 11 ayant reçu le traitement) et par conséquent les incertitudes sur l'extrapolation des données à l'ensemble des patients concernés,
- l'absence de données cliniques chez les enfants âgés de 6 à 12 ans, le seul patient de cet âge n'ayant pas reçu le traitement ; il est à noter que l'âge médian des patients était de 15 ans avec 10/11 (91 %) pesant au moins 40 kgs ;
- l'étude a été réalisée uniquement aux Etats-Unis et au Japon, interrogeant ainsi sur la transposabilité des données à la pratique française,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme (données disponibles pour un faible effectif de patients à un suivi médian de 819 jours) dans un contexte de maladie chronique,

Il convient par ailleurs de souligner que l'indication AMM chez l'adulte a reposé sur une étude non statistiquement significative *versus* placebo sur le critère principal de jugement (cf. annexe).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SOLIRIS (eculizumab) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie, de même que l'impact sur le parcours de soins des enfants et adolescents, n'a pas été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude non comparative chez l'enfant et l'adolescent, ayant rapporté des résultats à court terme (26 semaines) et des limites associées à cette étude (absence de groupe contrôle, faible effectif (n=12), absence de données dans la tranche d'âge 6-12 ans, incertitude sur la transposabilité des données à la pratique française),
- des données chez l'adulte, indication actuellement non prise en charge à la demande du laboratoire, reposant sur une étude comparative non statistiquement significative versus placebo sur le critère principal de jugement (cf. annexe),
- de l'existence d'alternatives utilisées hors AMM dans l'indication de myasthénie réfractaire infantile et de la thymectomie,

la place de SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ne peut être établie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- les médicaments utilisés en immunothérapie de seconde ligne et plus en hors AMM et recommandés par le PNDS 2015 :
 - IMUREL (azathioprine) et génériques – laboratoire ASPEN PHARMA,
 - CELLCEPT (mycophénolate mofétil) et génériques – laboratoire ROCHE
 - NEORAL (ciclosporine) – laboratoire NOVARTIS,
 - PROGRAF (tacrolimus) – laboratoire ASTELLAS PHARMA
 - ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques -laboratoire BAXTER,
 - et MABTHERA et biosimilaires (rituximab) – laboratoire ROCHE
- les immunoglobulines humaines intraveineuses,
- les alternatives hors médicamenteuses : échanges plasmatiques et thymectomie,

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La myasthénie est une maladie auto-immune grave, rare et invalidante entraînant des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive qui peuvent altérer la qualité de vie et engager le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de fond à visée curative.
- ➔ Compte-tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude non comparative chez l'enfant et l'adolescent ayant rapporté des résultats à court terme (26 semaines) et des limites associées à cette étude (absence de groupe contrôle, faible effectif (n=12), absence de données dans la tranche d'âge 6-12 ans, incertitude sur la transposabilité des données à la pratique française) ;
- des données chez l'adulte, indication actuellement non prise en charge à la demande du laboratoire, reposant sur une étude comparative non statistiquement significative *versus* placebo sur le critère principal de jugement (cf. annexe) ;
- du profil de tolérance avec un recul limité dans cette indication cohérent avec celui déjà connu dans les autres indications d'actuellement prises en charge ;

le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ne peut être établie.

- La place de SOLIRIS (eculizumab) dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ne peut être établie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette indication pédiatrique,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - d'une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie faute de données robustes,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soin et de vie,

SOLIRIS (eculizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOLIRIS (eculizumab) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de SOLIRIS (eculizumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire chez les enfants âgés de 6 ans et plus présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.

6. Annexe : Données d'efficacité dans la myasthénie chez l'adulte rapportées dans le RCP de SOLIRIS (eculizumab)

« L'efficacité de Soliris dans le traitement des patients présentant une MAg réfractaire a été évaluée à partir des données de 139 patients inclus dans deux études prospectives contrôlées (études C08-001¹⁵ et ECU-MG-301¹⁶) et dans une étude d'extension en ouvert (étude ECU-MG-302¹⁷).

L'étude ECU-MG-301 (REGAIN) était une étude de phase III multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 26 semaines de Soliris chez des patients en échec des traitements antérieurs et qui restaient symptomatiques. Cent dix-huit (118) des 125 patients (94 %) ont terminé la période de traitement de 26 semaines et 117 patients (94 %) ont été inclus ensuite dans l'étude ECU-MG-302, une étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme multicentrique en ouvert, au cours de laquelle tous les patients ont reçu le traitement par Soliris.

Dans l'étude ECU-MG-301, des patients atteints de MAg ayant une sérologie positive pour les anticorps anti-Rach, un grade II à IV de la classification clinique de la MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) et un score MG-ADL total ≥ 6 ont été randomisés pour recevoir Soliris (n = 62) ou le placebo (n = 63). Tous les patients inclus dans l'étude présentaient une MAg réfractaire et répondaient aux critères prédéfinis suivants :

1) Patients en échec d'un traitement par 2 agents immunosuppresseurs ou plus (en association ou en monothérapie) pendant au moins un an, c'est-à-dire patients continuant à présenter une altération de la capacité à effectuer les activités quotidiennes malgré les traitements immunosuppresseurs.

OU

2) Patients en échec d'au moins un traitement immunosuppresseur et nécessitant des échanges plasmatiques ou des perfusions d'IgIV réguliers pour contrôler les symptômes, c'est-à-dire patients nécessitant des EP ou des transfusions d'IgIV à intervalles réguliers pour la prise en charge de la faiblesse musculaire, au moins tous les 3 mois au cours des 12 mois précédents.

Les patients avaient reçu un vaccin antiméningococcique avant le début du traitement par Soliris ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines après la vaccination. Dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302, la dose de Soliris chez les patients adultes atteints de MAg réfractaire était de 900 mg tous les 7 ± 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg à la semaine 5 ± 2 jours, puis de 1 200 mg tous les 14 ± 2 jours pendant la durée de l'étude. Soliris était administré en perfusion intraveineuse de 35 minutes.

Le tableau 9 présente les caractéristiques initiales des patients atteints de MAg réfractaire inclus dans l'étude ECU-MG-301.

¹⁵ Howard Jr J F, Barohn R J, Cutter G R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013 ; 48 : 76-84.

¹⁶ Howard Jr J F, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017 ; 16 : 976-86.

¹⁷ Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019 ; 60 :14-24.

Tableau 9 : Données démographiques et caractéristiques des patients inclus dans l'étude ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Âge lors du diagnostic de MA (ans), moyenne (min, max)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Sexe féminin, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Ancienneté de la MA (années), moyenne (min, max)	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
Score MG-ADL à l'inclusion		
- Moyenne (ET)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
- Médiane	10,0	9,0
Score QMG à l'inclusion		
- Moyenne (ET)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
- Médiane	17,0	16,0
≥ 3 traitements immunosuppresseurs* antérieurs depuis le diagnostic, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Nombre de patients ayant présenté des exacerbations depuis le diagnostic, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Nombre de patients ayant présenté des crises de la MA depuis le diagnostic, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Antécédents d'assistance respiratoire de tout type depuis le diagnostic, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Antécédents d'intubation depuis le diagnostic (classe V de la MGFA), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Les traitements immunosuppresseurs incluaient, mais sans s'y limiter : corticoïdes, azathioprine, mycophénolate, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus ou cyclophosphamide.

Le critère d'évaluation principal de l'étude ECU-MG-301 était la variation du score total de l'échelle d'évaluation du retentissement des symptômes de la MA sur les activités quotidiennes (MG Activities of Daily Living Profile, MG-ADL – un instrument d'évaluation par le patient validé dans la MA) à la semaine 26 par rapport au score initial. **L'analyse principale du score MG-ADL était une analyse de covariance du rang le plus défavorable (Worst-Rank ANCOVA) avec un rang moyen de 56,6 pour Soliris et de 68,3 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude (p = 0,0698).**

Le principal critère d'évaluation secondaire était la variation du score QMG (Quantitative MG Scoring System, un instrument d'évaluation par le médecin validé dans la MA) total à la semaine 26 par rapport au score initial. L'analyse principale du score QMG était une analyse Worst-Rank ANCOVA avec un rang moyen de 54,7 pour Soliris et de 70,7 pour le placebo, sur la base des 125 patients de l'étude (p = 0,0129).

Le tableau 10 présente les résultats d'efficacité dans les analyses selon un modèle pour mesures répétées prédéfinies des critères d'évaluation principal et secondaires.

Tableau 10 : Étude ECU-MG-301 – Variation des paramètres d'efficacité entre l'inclusion et la semaine 26

Critères d'efficacité : variation du score total à la semaine 26 par rapport au score initial	Soliris (n = 62) ETM	Placebo (n = 63) ETM	Variation dans le groupe Soliris par rapport au groupe placebo – différence de la moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur p (selon des analyses sur mesures répétées)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3 ; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6 ; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0 ; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5 ; -3,0)	0,0010

ETM = erreur type de la moyenne ; IC = intervalle de confiance ; MGC = Myasthenia Gravis Composite Score ; MG-QoL15 = MG Quality of Life 15.

Dans l'étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score MG-ADL total était défini comme un patient présentant une amélioration d'au moins 3 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 59,7 % dans le groupe Soliris et de 39,7 % dans le groupe placebo (p = 0,0229).

Dans l'étude ECU-MG-301, un répondeur clinique pour le score QMG total était défini comme un patient présentant une amélioration d'au moins 5 points du score. À la semaine 26, le pourcentage de répondeurs cliniques ne recevant pas de traitement de secours était de 45,2 % dans le groupe Soliris et de 19 % dans le groupe placebo (p = 0,0018).

Le tableau 11 présente une vue d'ensemble des patients mentionnant une détérioration clinique et des patients ayant eu besoin d'un traitement de secours pendant les 26 semaines.

Tableau 11 : Détérioration clinique et traitement de secours dans l'étude ECU-MG-301

Paramètre	Statistique	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Nombre total de patients mentionnant une détérioration clinique	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Nombre total de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Sur les 125 patients inclus dans l'étude ECU-MG-301, 117 patients ont ensuite été inclus dans une étude d'extension à long terme (étude ECU-MG-302), au cours de laquelle ils ont tous reçu Soliris. Les patients traités précédemment par Soliris dans l'étude ECU-MG-301 ont continué à présenter un maintien de l'effet de Soliris sur tous les paramètres (scores MG-ADL, QMG, MGC et MG-QoL15) pendant 130 semaines supplémentaires de traitement par l'eculizumab dans l'étude ECU-MG-302. Chez les patients qui avaient reçu le placebo dans l'étude ECU-MG-301, il a été observé une amélioration après l'instauration du traitement par l'eculizumab, qui s'est maintenue pendant plus de 130 semaines dans l'étude ECU-MG-302. La figure 1 présente la variation des scores MG-ADL (A) et QMG (B) par rapport aux scores initiaux après 26 semaines de traitement dans l'étude ECU-MG-301 et après 130 semaines de traitement (n = 80 patients) dans l'étude ECU-MG-302.

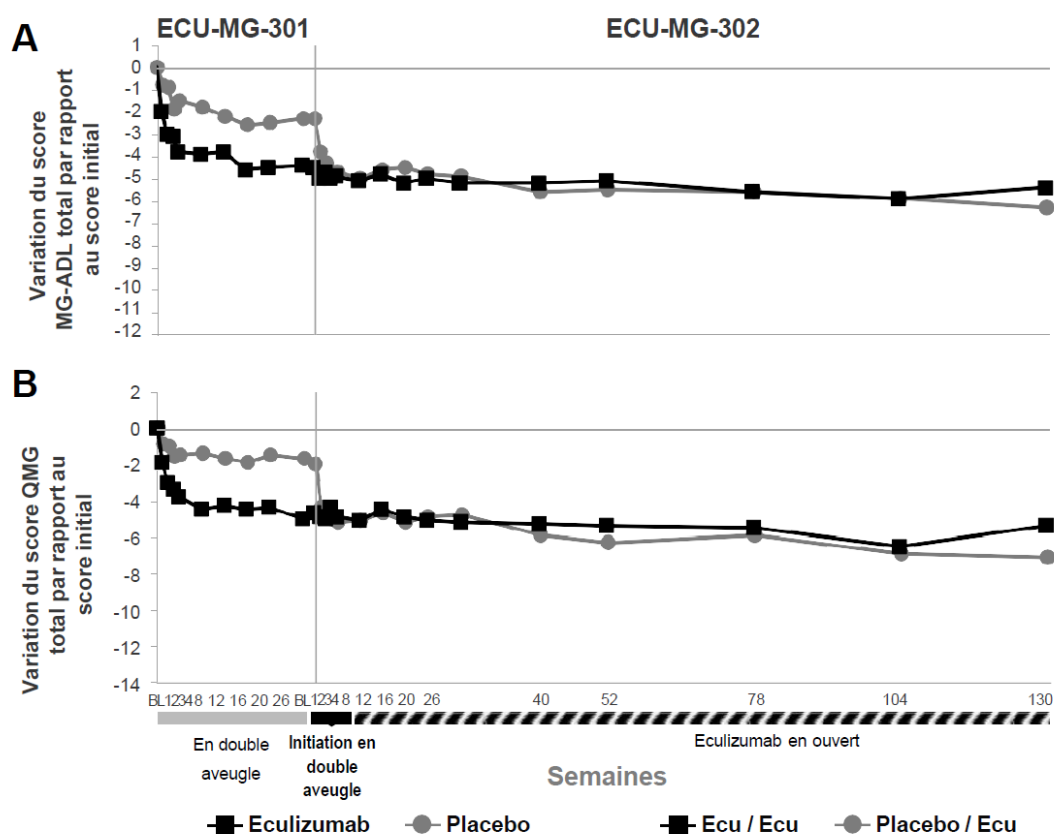


Figure 1 : Variations moyennes des scores MG-ADL (1A) et QMG (1B) par rapport aux scores initiaux dans les études ECU-MG-301 et ECU-MG-302

Dans l'étude ECU-MG-302, les médecins avaient la possibilité d'ajuster les traitements immunosuppresseurs de fond. Dans ce contexte, il a été observé une diminution de la dose quotidienne d'au moins un agent immunosuppresseur chez 65 % des patients ; le traitement immunosuppresseur en cours a été arrêté chez 43,6 % des patients. La raison la plus fréquente de modification du traitement immunosuppresseur était l'amélioration des symptômes de la myasthénie acquise généralisée.

Vingt-deux (22) (17,6 %) patients âgés (> 65 ans) présentant une MAg réfractaire ont été traités par Soliris dans les études cliniques. Il n'a pas été observé de différences importantes liées à l'âge en termes de sécurité et d'efficacité. »