AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

Nipocalimab

IMAAVY 185 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 juillet 2026

- **Myasthénie**
- **Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans « en association au traitement standard, pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) ».

Place dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu de :

– la supériorité démontrée par rapport au placebo chez l'adulte au cours d'une étude de phase III (étude VIVACITY, en cours) sur :
  - la variation du score total MG-ADL (critère de jugement principal) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, évalué subjectivement par les patients, avec une diminution moyenne de 1,39 points sur 24 (p=0,003), néanmoins inférieure à la taille d'effet prévue au protocole d'au moins 1,7 points,
  - la variation du score total QMG (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, évalué par le praticien, avec une diminution moyenne de 2,87 points sur 39 (p<0,001), à la limite inférieure de la taille d'effet prévue au protocole d'environ 2,9 points,
  - la proportion de patients avec une amélioration du score moyen MG-ADL total ≥ 2 points (deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion de 68,8% *versus* 52,6% (p=0,021), néanmoins inférieure à l'estimation prévue au protocole dans le groupe nipocalimab de 71% et supérieure à celle prévue dans le groupe placebo de 45%,

et prenant en compte :

– l'absence de comparaison directe *versus* rituximab ou éculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison *versus* efgartigimod alfa, ravulizumab, zilucoplan ou rozanolixizumab en raison d'un développement concomitant,
– les quantités d'effet modestes observées chez l'adulte, inférieures aux seuils de pertinence clinique,

	– l'absence d'une démonstration de l'efficacité du nipocalimab chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, les données d'efficacité étant purement exploratoires et issues d'une étude non comparative avec des limites méthodologiques associées (absence de groupe contrôle, faible effectif (N=9 patients), incertitude sur la transposabilité des données à la pratique française dans un contexte hospitalier), – l'incertitude sur la tolérance à long terme, notamment des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte et le sujet jeune, dans un contexte de maladie chronique, – l'absence de données de qualité de vie robustes chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, critère pertinent dans cette pathologie, la Commission considère que IMAAVY (nipocalimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard.
Service médical rendu (SMR)	**INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
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

2.2.1 Chez l'adulte 7

2.2.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus 12

2.3 Couverture du besoin médical 14

2.3.1 Chez l'adulte 14

2.3.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus 14

3. Synthèse des données 15

3.1 Données disponibles 15

3.2 Synthèse des données d'efficacité 15

3.2.1 Chez l'adulte 15

3.2.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus 21

3.3 Profil de tolérance 24

3.3.1 Synthèse des données de tolérance 24

3.3.2 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR) 28

3.3.3 Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) 29

3.4 Modification du parcours de soins 30

3.5 Programme d'études 30

4. Discussion 30

4.1 Chez l'adulte 30

4.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus 32

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 33

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 33

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 34

5.3 Service Médical Rendu 34

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 35

5.5 Population cible 35

5.6 Demande de données 36

5.7 Autres recommandations de la Commission 36

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 – Juillet 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « IMAAVY (nipocalimab) est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RA-Ch) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) ». **Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire** : « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh), ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK) restant symptomatiques ». Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	Nipocalimab (L04AL03) **IMAAVY 185 mg/mL, solution à diluer pour perfusion** – 1 flacon de 1,62 mL (300 mg) (CIP : 34009 551 111 4 6) **IMAAVY 185 mg/mL, solution à diluer pour perfusion** – 1 flacon de 6,5 mL (1 200 mg) (CIP : 34009 551 111 5 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 01/12/2025 Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : oui (en cours)
Conditions et statuts	– **Conditions de prescription et de délivrance** • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles neuromusculaires et doit être administré par un professionnel de santé. Le schéma posologique recommandé est le suivant : Dose initiale (injection unique) : 30 mg/kg, puis dose d'entretien (toutes les 2 semaines) : 15 mg/kg » Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le site de liaison Fc IgG sur les récepteurs néonataux Fc (FcRn).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	– Pour l'Europe : non pris en charge, en cours en Allemagne, Pays-Bas, Royaume, Uni, Belgique, Espagne et Italie. – Pour les Etats-Unis : pris en charge dans l'indication suivante « *For the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult and pediatric patients 12 years of age and older who are anti-acetylcholine receptor (AChR) or anti-musclespecific tyrosine kinase (MuSK) antibody positive* »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 22 avril 2026. • Date d'adoption : 6 mai 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 8 juillet 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites - Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS) et AFM Téléthon) – 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 auto-anticorps 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, accompagnée de fatigue.

Chez l'adulte, dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires (avec ptosis et diplopie) mais après un an d'évolution, d'autres territoires sont affectés (muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) chez 80 à 90% des patients : la myasthénie est alors généralisée[1].

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60% des cas[1]) ou un thymome (15 à 20% des cas[1]).

Chez l'enfant, la maladie peut se déclarer après la puberté (après l'âge de 12 ans). On parle de myasthénie juvénile post-pubertaire. Les formes généralisées sont les plus fréquentes et ne sont pas différentes de celles de l'adulte. Le thymome est exceptionnel dans les formes juvéniles.

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, *acetylcholine receptor*), ceux-ci étant présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge**[1]. En cas de négativité de la recherche d'anticorps anti-RACh, **une recherche d'anticorps anti-kinases musculaires (anti-MuSK, *muscle specific kinase*) sera réalisée, ceux-ci étant présents dans 40% des myasthénies généralisées sans anti-RACh**[2].

[1] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[2] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

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 : pour 85% des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans[2]. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients[2]) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25% des patients[2]. Entre ces deux extrêmes, la maladie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, de mastication, d'une voix nasonnée et d'une atteinte oculomotrice gênante (diplopie et/ou ptosis). Les formes généralisées invalidantes sont associées à une atteinte importante de la qualité de vie des patients.

La classification de la gravité de la maladie repose sur la classification internationale de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (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 I	Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe III	Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe IV	Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe V	Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).

Les caractéristiques spécifiques de la myasthénie avec anticorps anti-MuSK sont les suivantes : forte prépondérance féminine à tout âge, caractère généralisé de la myasthénie, sévérité marquée avec participation bulbaire et respiratoire importante, requérant un traitement immunosuppresseur, présence d'une atrophie linguale et massétérine, involution thymique, absence de thymome. La réponse décevante aux anticholinestérasiques, la fréquente négativité de l'exploration électroneuromyographique (absence de décrément) compliquent le diagnostic.

Entre 10 à 20% des patients[3] 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 MGFA a actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie réfractaire (recommandations de 2016[4] actualisées en 2021[5]) et a défini celle-ci comme une situation d'échec aux corticoïdes et a minima à deux autres immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquates. D'autres définitions prennent en compte la nécessité de traitement de recours

[3] Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15 :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 DB, Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021; 96:114-22.

(immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement[6].

Épidémiologie

Chez l'adulte, la myasthénie affecte dans 60% des cas des patients âgés de moins de 40 ans, en majorité des femmes (2/3 des cas). La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000[7] et l'incidence annuelle estimée entre 5,3 et 17/1 000 000[8]. Une étude observationnelle rétrospective française récente réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2008 et 2020 a rapporté une incidence estimée à 2,5/100 000 en 2019 et une prévalence estimée à 34,2/100 000[9].

Chez l'adolescent, la prévalence exacte de la myasthénie juvénile n'est pas connue. L'incidence estimée se situe entre 1/1 000 000 et 1/200 000[10]. La maladie est très rare en Europe et en Amérique du Nord (10% à 15% des cas de myasthénie auto-immune juvénile). La forme post-pubertaire est marquée par une prédominance féminine[11].

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle ou scolaire, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales et limiter l'évolutivité de la maladie[12].

2.2.1 Chez l'adulte

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

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

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

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

---

[6] Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018.11:1756285617749134.

[7] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[8] Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Juillet 2025 - Numéro 2. Disponible sur : https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

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

[10] Orphanet. Myasthénie auto-immune juvénile. 2014.

[11] Materne C, Hudon L, Daron A, et al. Myasthénie auto-immune juvénile. Rev Med Liege. 2020;75(7-8):524-528.

[12] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence de pathologie neuromusculaire dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée, etc.). Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015[13] :

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

Le choix du traitement dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action et de leurs effets secondaires. Son efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois[1].

Concernant spécifiquement la forme **avec anticorps anti-RACh :**

- trois spécialités **ULTOMIRIS (ravulizumab, anticorps monoclonal anti-C5), VYVGART (efgartigimod alfa, fragment d'anticorps dirigé contre le récepteur néonatal Fc (FcRn)), et ZILBRYSQ (zilucoplan, peptide macrocyclique inhibiteur du complément C5)** ont bénéficié d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans une indication de myasthénie réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-RACh[14,15,16], respectivement le 19 mai 2022[17], le 21 juillet 2022[18] et le 9 mars 2023[19]. A ce jour, ces spécialités sont sorties du dispositif d'accès précoce.

  La Commission a évalué ces trois spécialités dans le cadre de la prise en charge de droit commun suite à l'obtention de leur AMM « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh ». La Commission leur a octroyé un SMR important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh restant symptomatiques » et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM (avis CT VYVGART (efgartigimod alfa) du 14 décembre 2022 pour la formulation à

[13] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[14] Le libellé de l'AAP de VYVGART (efgartigimod alfa) était le suivant : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des aRach restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

[15] Le libellé de l'AAP de ULTOMIRIS (ravulizumab) était le suivant : « en traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des aRach ».

[16] Le libellé de l'AAP de ZILBRYSQ (zilucoplan) était le suivant : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACh ».

[17] Décision du 19 mai 2022 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341428/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee (consulté en ligne le 19/03/2026).

[18] Décision du 21 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART. Disponuble sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 19/03/2026).

[19] Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3420820/fr/zilucoplan-zilucoplan-myasthenie (consulté en ligne le 19/03/2026).

perfuser[20] et du 10 avril 2024 pour la formulation sous-cutanée[21], avis CT ULTOMIRIS (ravulizumab) du 8 mars 2023[22] et avis CT ZILBRYSQ (zilucoplan) du 27 mars 2024[23]),

- une spécialité **RYSTIGGO (rozanolixizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le FcRn)** pour laquelle le Collège a refusé le 25 avril 2024[24] la demande d'AAP dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACh+ ou anti-MuSK+ ».

  La Commission a évalué cette spécialité dans le cadre de la prise en charge de droit commun suite à l'obtention d'une AMM « en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK », et lui a octroyé un SMR important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques » et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM (avis CT du 24 avril 2024[25]),
- la spécialité **SOLIRIS (eculizumab, anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une AMM depuis le 14 août 2017 dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh. Le laboratoire n'ayant pas sollicité son inscription dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge (avis CT du 27 juin 2018[26]).

Concernant spécifiquement la forme **avec anticorps anti-MuSK,** le rituximab est cité par les recommandations internationales[27] comme une option thérapeutique précoce chez les patients en échec au traitement immunosuppresseur de première ligne et proposé par les recommandations françaises[28] comme une option thérapeutique de seconde ligne en cas de non-contrôle ou d'intolérance sous traitement immunomodulateur de première ligne.

Seule la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab) dispose d'une AMM « en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes

[20] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) du 14/12/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT19973.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[21] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) du 10/04/2026. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20719_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT20719.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[22] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag (consulté en ligne le 12/02/2024).

[23] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan) du 24/03/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie (consulté en ligne le 07/04/2024).

[24] Décision du 25 avril 2024 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant refus d'accès précoce de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/rystiggo_decision_et_avisct_ap344.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[25] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab) du 24/04/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20740_RYSTIGGO_PIC_INS_AvisDef_CT20740.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[26] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité SOLIRIS (eculizumab) du 27/06/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868565/fr/soliris-eculizumab (consulté en ligne le 07/04/2024).

[27] Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021; 96:114-22.

[28] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

présentant des anticorps anti-MuSK » pour laquelle la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques » (avis CT du 24 avril 2024[29]).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation chez l'adulte

➔ Traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'adulte

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation correspondant à l'indication AMM, en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh ou anti-MuSK.

Tableau 2. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'adulte

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CORTANCYL (prednisone) et génériques *Cheplapharm Arzneimittel GmbH*	Affections ou maladies neurologiques : myasthénie	22/11/2018 (RI)	**IMPORTANT**	Sans objet
SOLUPRED (prednisolone) et génériques *Sanofi-Aventis*		01/07/2015 (RI)		Sans objet
VYVGART (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion *Argenx BV*	En association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh	14/12/2022 (Inscription)	**IMPORTANT** en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti- RACh restant symptomatiques. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	**ASMR IV dans la stratégie thérapeutique** de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti RACh restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]).
VYVGART (efgartigimod alfa), solution injectable en seringue préremplie *Argenx BV*		11/06/2025 (Inscription)		**ASMR V** par rapport aux présentations déjà inscrites.
ULTOMIRIS (ravulizumab) *Alexion Pharma France*	En association au traitement standard pour le traitement de la MAg chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh	08/03/2023 (Extension d'indication)	**IMPORTANT** en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti- RACh restant symptomatiques **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité	**ASMR IV dans la stratégie thérapeutique** des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa])

[29] Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab) du 24/04/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20740_RYSTIGGO_PIC_INS_AvisDef_CT20740.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

			nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	
ZILBRYSQ (zilucoplan) *UCB Pharma*	En association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh	27/03/2024 (Inscription)	**IMPORTANT** uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des auto-anticorps anti-RACh restant symptomatiques, **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	**ASMR IV dans la stratégie thérapeutique** de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti- RACh restant symptomatiques, excluant le rituximab et SOLIRIS [eculizumab].
RYSTIGGO (rozanolixizumab) *UCB Pharma*	En association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK	24/04/2024 (Inscription)	**IMPORTANT** uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques. **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	**ASMR IV dans la stratégie thérapeutique** au même titre que ULTOMIRIS, VYVGART et ZILBRYSQ (à l'exclusion du rituximab et SOLIRIS), en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de MAg et présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques.
SOLIRIS (éculizumab) *Alexion Pharma France*	Traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-RACh	27/06/2018 (Inscription non sollicitée)	Sans objet	Sans objet

➔ Traitements médicamenteux utilisés hors AMM dans le périmètre de l'évaluation de l'adulte

En traitement de première ligne : les immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci ou association des deux).

En traitement de seconde ligne, en cas de myasthénie non contrôlée sous traitement immunosuppresseurs de première ligne : rituximab (en particulier comme option thérapeutique précoce préférentielle dans les formes avec anticorps anti-MuSK), ciclosporine, tacrolimus et cyclophosphamide.

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

➔ Traitements non-médicamenteux chez l'adulte

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients[30].

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

Le consensus international 2021 cite par ailleurs la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

La thymectomie n'est en revanche pas indiquée s'il existe des anticorps anti-MuSK.

2.2.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus

D'après le PNDS 2015[31], la stratégie de prise en charge médicamenteuse de la myasthénie juvénile fait appel aux mêmes principes que celle 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 population.

En première intention, en cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, la mise en place d'un traitement symptomatique par un inhibiteur de la cholinestérase administré par voie orale, à base de bromure de pyridostigmine[32] ou de chlorure d'ambénonium[33], est recommandée.

En cas de troubles sévères et/ou invalidants, le recours à des traitements immunomodulateurs peut être envisagé. Dans ce cas, les corticoïdes (prednisolone ou prednisone) sont généralement utilisés en première intention. Cependant, du fait d'effets secondaires 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 aux corticoïdes et/ou de corticodépendance, le recours aux immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou mycophénolate mofétil, rituximab) est envisageable mais plus limité que chez l'adulte du fait des effets secondaires :

- l'azathioprine semble être l'immunosuppresseur le plus utilisé en deuxième ligne permettant une diminution des doses de corticoïdes,
- les autres molécules telles que le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide seront discutées au cas par cas,
- le rituximab peut être proposé dans les formes sévères et rebelles aux traitements précédents, et dans les formes avec anticorps anti-MuSK.

[30] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[31] PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 23/02/2026).

[32] A noter que la spécialité MESTINON (pyridostigmine) disponible :

- sous forme de comprimé enrobé à la dose de 60 mg ne dispose pas d'AMM dans le traitement de la myasthénie de l'adolescent,
- sous forme de sirop à la dose de 60 mg/5 mL dispose d'une AAC dans la myasthénie, chez les patients qui ne peuvent pas avaler des comprimés (contient en excipient 5% d'alcool),
- sous forme de comprimé à libération prolongée à la dose de 180 mg, dispose d'une AMM dans la myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate mais n'est pas recommandée chez l'enfant < 15 ans.

[33] La spécialité MYTELASE (ambénonium) 10 mg, comprimé ne dispose pas d'AMM dans le traitement de la myasthénie de l'adolescent.

En cas de non-efficacité ou lors d'épisodes de décompensation, les IgIV seront 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'immunoadsorption nécessitant la mise en place d'un cathéter central, et qui semblent avoir de bons résultats dans les formes sévères de l'enfant.

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques ou des IgIV régulières nécessaires 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, d'autant meilleure que la thymectomie est précoce, y compris dans les formes sévères. La myasthénie doit être contrôlée au mieux avant l'intervention, au besoin par des IgIV ou des échanges plasmatiques ou de l'immunoadsorption. L'âge minimal pour la thymectomie est discuté du fait d'un risque d'immunosuppression. Dans la plupart des cas, elle est pratiquée au-delà de 9/10 ans, même si quelques enfants ont eu une thymectomie entre 2 et 3 ans, sans problème particulier. 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 myasthénie auto-immune généralisée avec anticorps anti-RACh 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 chez l'adolescent de de 12 ans ou plus

➔ Traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'adolescent de 12 ans ou plus

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation correspondant à l'indication AMM, en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adolescents de 12 ans et plus présentant des anticorps anti-RAch ou anti-MuSK :

Tableau 3. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation chez l'adolescent de 12 ans et plus

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CORTANCYL (prednisone) et génériques *Cheplapharm Arzneimittel GmbH*	Affections ou maladies neurologiques : myasthénie	22/11/2018 (RI)	**IMPORTANT**	Sans objet
SOLUPRED (prednisolone) et génériques *Sanofi-Aventis*		01/07/2015 (RI)		Sans objet
SOLIRIS (eculizumab) *Alexion Pharma*	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-RACh	24/04/2025 (Inscription)	Insuffisant	Sans objet

➔ **Traitements médicamenteux utilisés hors AMM dans le périmètre de l'évaluation de l'adolescent de 12 ans et plus**

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.

Les immunoglobulines humaines intraveineuses (TEGELINE, GAMUNEX, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN) sont utilisées en cas de non-efficacité des immunosuppresseurs ou lors d'épisodes de décompensation. Elles sont retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

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

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

2.3.1 Chez l'adulte

Le besoin médical chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK en association au traitement standard, 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.

2.3.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus

Le besoin médical chez les patients adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACh ou des anticorps anti-MuSK en association au traitement standard, est partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande de primo-inscription de IMAAVY (nipocalimab) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, insuffisamment contrôlés par leur traitement standard, après 24 semaines de traitement :

- Chez l'adulte :
  - une étude de phase III (étude VIVACITY, en cours) comparative *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nipocalimab, en addition au traitement standard, chez des patients séropositifs (anti-RACh+, anti-MuSK+ et/ou LRP4+). Les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire à la date de cut-off du 17/11/2023.
  - des comparaisons indirectes [34] ayant pour objectif d'estimer l'efficacité relative du nipocalimab et d'autres traitements de la myasthénie auto-immune généralisée (efgartigomod alfa, ravulizumab, rozanolixizumab, eculizumab, rituximab, zilucoplan et IgIV).
- Chez l'adolescent de 12 ans et plus : une étude multicentrique de phase II/III (étude VIBRANCE, en cours), non comparative, et ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la tolérance et l'efficacité du nipocalimab. Les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire à la date de cut-off du 15/12/2023.

Le laboratoire a fourni des données complémentaires de suivi à long terme de l'étude VIVACITY, issues d'une analyse post-hoc non prévue au protocole qui n'ont pas été présentées à l'EMA pour l'octroi de l'AMM. Ces données purement exploratoires sont présentées au paragraphe « 3.3.1 Synthèse des données de tolérance ».

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Chez l'adulte

3.2.1.1 Etude VIVACITY (en cours)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (Etats-Unis, Asie et Europe, dont 3 centres en France) dont l'objectif était de démontrer la supériorité du nipocalimab par rapport au placebo, en addition au traitement standard, en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée séropositifs (anti-RACh+, anti-MuSK+ et/ou LRP4+).

La durée de la phase randomisée, en double-aveugle, était de 24 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance jusqu'à 60 semaines.

L'étude a débuté le 15/07/2021 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 17/11/2023.

L'étude comportait 4 phases :

- une phase de sélection allant jusqu'à 4 semaines,

[34] Jacob S., Hashim M., Hutton B. et al. Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2026.

- une phase de traitement randomisée en double-aveugle de 24 semaines, durant laquelle les patients recevaient le nipocalimab ou un placebo,
- une phase d'extension en ouvert de 60 semaines pour les patients ayant complété la phase en double-aveugle ou issus des études MOM-M281-004 et MOM-M281-005 (non décrites dans le présent avis) durant laquelle les patients recevaient uniquement le nipocalimab,
- une phase de suivi jusqu'à 8 semaines.

Traitements reçus

Au cours de la phase en double-aveugle, un total de 199 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir, en plus de leur traitement standard :

- Groupe nipocalimab (N=98) : nipocalimab administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de charge de 30 mg/kg pour la première perfusion, puis à la dose d'entretien de 15 mg/kg toutes les deux semaines à partir du jour suivant (jour 1) jusqu'à 24 semaines,
- Groupe placebo (N=98) : placebo administré par voie IV toutes les deux semaines à partir du jour 1 jusqu'à 24 semaines.

Les patients continuaient à recevoir concomitamment leur traitement standard de la myasthénie à dose stable au cours de la phase en double-aveugle.

Au cours de la phase d'extension en ouvert, les patients recevaient du nipocalimab par voie IV à la dose d'entretien de 15 mg/kg toutes les 2 semaines. Les patients pouvaient continuer à recevoir concomitamment leur traitement standard de la myasthénie à dose stable. Cependant, une réduction progressive de dose du traitement standard était autorisée uniquement au cours de la phase d'extension, toutes les quatre semaines en cas de maladie stable au cours des 4 semaines précédentes, selon l'investigateur[35].

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut des anticorps (anti-RACh+ et/ou anti-MuSK+ *versus* anti-RACh- et anti-MuSK-), le score total MG-ADL à l'inclusion (≤ 9 ou > 9 points) et la région (Asie de l'Est, États-Unis, reste du monde).

Population de l'étude

Pour être inclus dans la phase randomisée en double-aveugle, les patients devaient être âgés de ≥ 18 ans, avoir un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée avec une faiblesse musculaire généralisée selon les critères cliniques MGFA (classe II a/b, III a/b, ou IVa/b) à la sélection[36], avoir un score total MG-ADL[37] ≥ 6 points à la sélection et à l'inclusion, avec une réponse sous-optimale au traitement standard de la myasthénie stable[38] ou un arrêt du traitement standard de la myasthénie pour intolérance ou manque d'efficacité (pour les corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs/

[35] Une réduction de dose du traitement standard était possible mais uniquement pour un traitement concomitant à la fois et ne devait pas intervenir en même temps qu'une adaptation posologique du nipocalimab. En cas de corticothérapie à la dose de > 30 mg par jour : la réduction de dose était de maximum 10 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose ≤ 30 mg par jour. En cas de corticothérapie à la dose < 30 mg par jour, la réduction de dose était de maximum 5 mg toutes les 4 semaines. En cas d'azathioprine, de mycophénolate mofétil ou de méthotrexate : réduction de dose tous les 6 mois. En cas de cyclosporine ou de tacrolimus : réduction de dose tous les 3 mois.

[36] Le protocole de l'étude a été amendé (amendement 2 du 11/01/2023) pour n'inclure que les patients séropositifs.

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

[38] Pour les inhibiteurs de la cholinestérase : dose stable depuis au moins 2 semaines précédant la sélection. Pour les corticoïdes : dose stable depuis au moins 4 semaines précédant l'inclusion. Pour les immunosuppresseurs : dose stable depuis au moins 3 mois précédant l'inclusion, avec un traitement administré depuis au moins 6 mois.

immunomodulateurs, comprenant l'éculizumab ou d'autres nouveaux immunomodulateurs autorisés, au moins 4 semaines avant la sélection).

Les patients ayant une myasthénie auto-immune généralisée de classe I ou V selon les critères cliniques MGFA, ayant eu une thymectomie au cours des 12 mois précédant la sélection, recevant concomitamment l'éculizumab ou un immunomodulateur dirigé contre le FcRn (de type IgG) ou des traitements conjugués au Fc (comprenant les facteurs ou les enzymes de remplacement), ou précédemment traités par rituximab dans les 6 mois précédant la première administration du traitement, ou par plasmaphérèse, thérapie d'immunoadsorption ou IgIV dans les 6 semaines précédant l'inclusion n'étaient pas inclus.

N'étaient pas autorisés au cours de l'étude, tout traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur de la myasthénie, en plus de ceux mentionnés dans les critères d'exclusion ci-dessus.

Un traitement de secours par IgIV ou plasmaphérèse était possible pour les patients présentant une détérioration clinique (définie par une poussée ou une crise myasthénique).

A la date de cut-off du 17/11/2023, un total de 252 patients a été inclus dans l'étude. Parmi eux, 199 ont été randomisés en double-aveugle, dont 100 patients dans le groupe nipocalimab et 99 dans le groupe placebo.

La population totale d'analyse (*full analysis set*, FAS), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (partielle ou complète) au cours de la phase en double-aveugle, était composée de 196 patients, avec 98 patients dans chaque groupe de traitement. Parmi ces patients, 169 (86,2%) ont terminé l'étude.

La population d'analyse principale de l'efficacité (*primary efficacy analysis set*), définie par l'ensemble des patients randomisés et séropositifs ayant reçu au moins une dose de traitement (partielle ou complète) au cours de la phase en double-aveugle, était composée de 153 patients dont 77 patients dans le groupe nipocalimab et 76 patients dans le groupe placebo. Un total de 11,2% (11/98) des patients du groupe nipocalimab et de 16,3% (16/98) des patients du groupe placebo ont arrêté l'étude, majoritairement pour événement indésirable (11,2%). Aucun arrêt de traitement pour manque d'efficacité n'a été rapporté.

L'âge moyen (ET) des patients était de 52,4 (16,0) ans. La majorité (60,1%) des patients était des femmes, avec un poids moyen (ET) de 78,7 (18,7) kg. L'ancienneté médiane du diagnostic de myasthénie était de 6,0 ans (min-max : 0 ; 38 ans). La totalité (100,0%) des patients étaient séropositifs, avec 87,6% (134/153) des patients ayant un statut RACh+, 10,5% (16/153) un statut MuSK+ et 2,0% (3/153) un statut LRP4+ (non concerné par le périmètre de l'AMM). La majorité (86,9%) des patients avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade IIa : 11,1% ; grade IIb : 13,7% ; grade IIIa : 41,2% ; grade IIIb : 20,9% ; grade IVa : 8,5% et grade IVb : 3,9%).

Un total de 35,7% (35/98) des patients du groupe nipocalimab et 36,7% (36/98) des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement antérieur de la myasthénie. Parmi eux, respectivement 19,4% (19/98) et 17,3% (17/98) ont reçu un immunosuppresseur, 11,2% (11/98) et 16,3% (16/98) un corticoïde par voie IV, 9,2% (9/98) des IgIV pour chacun des groupes, 8,2% (8/98) et 10,2% (10/98) un inhibiteur de la cholinestérase (données uniquement fournies dans la population FAS). Nous ne disposons pas de la proportion de patients en échec au traitement.

Un total de 97,4% (75/77) des patients du groupe nipocalimab et la totalité (100%) des patients du groupe placebo recevaient au moins un traitement concomitant de la myasthénie. Parmi eux, respectivement 83,1% (64/77) et 86,8% (66/76) recevaient un inhibiteur de la cholinestérase ; 61,0% (47/77) et 71,1% (54/76) un corticoïde par voie IV et 53,2% (41/77) et 53,9% (54/76) un immunosuppresseur.

Les différentes classes de traitement standard de la myasthénie reçues concomitamment par les patients sont décrites dans le tableau 4 ci-dessous.

Nous ne disposons pas de la proportion de patients ayant eu une thymectomie.

Tableau 4. Classes thérapeutiques des traitements standards concomitants de la myasthénie - étude VIVACITY (population d'analyse principale de l'efficacité)

n, %	Nipocalimab (N=77)	Placebo (N=76)
Inhibiteur de la cholinestérase	18 (23,4)	11 (14,5)
Corticoïdes	0	4 (5,3)
1 immunosuppresseur (IS)	4 (5,2)	2 (2,6)
2 IS	0	0
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes	16 (20,8)	20 (26,3)
Inhibiteur de la cholinestérase + 1 IS	6 (7,8)	9 (11,8)
Inhibiteur de la cholinestérase + 2 IS	0	0
Corticoïdes + 1 IS	7 (9,1)	3 (3,9)
Corticoïdes + 2 IS	0	1 (1,3)
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes + 1 IS	23 (29,9)	26 (34,2)
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes + 2 IS	1 (1,3)	0

A noter qu'au cours de la phase d'extension, parmi les 95,4% (186/195) patients traités concomitamment par un autre traitement de la myasthénie, 31,8% (62/195) ont diminué la dose de leur traitement, 13,8% (27/195) ont démarré un nouveau traitement, 9,7% (19/195) ont augmenté la dose de leur traitement et 9,2% (18/195) ont arrêté leur traitement.

Un total de 5,1% (5/98) des patients du groupe nipocalimab et 7,1% (7/98) des patients du groupe placebo ont reçu un traitement de secours au cours de phase en double-aveugle, majoritairement par IgIV (5,6%).

A l'inclusion, le score moyen (ET) total MG-ADL (de 0 (normal) à 24 (très sévère)) était de 9,4 (2,7) points dans le groupe nipocalimab et de 9,0 (2,0) points dans le groupe placebo, le score moyen (ET) total QMG[39] (sur 39 points) de 15,1 (4,8) points dans le groupe nipocalimab et de 15,7 (4,9) points dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes de traitement, à l'exception des points suivants (nipocalimab *versus* placebo) :

- la classe d'âge : patients âgés de ≥ 18 à 44 ans (27,3% *versus* 39,5%) et patients âgés de ≥ 45 à 64 ans (49,4% *versus* 35,5%),
- le sexe : féminin (64,9% *versus* 55,3%),
- l'ancienneté du diagnostic de la myasthénie : en moyenne (ET) 6,9 (7,4) ans *versus* 8,9 (8,1) ans et en médiane 5,0 ans *versus* 7,0 ans,
- le type d'anticorps chez les séropositifs : anti-RACh+ (81,8% *versus* 93,4%) et anti-MuSK+ (15,6% *versus* 5,3%),
- le grade de la myasthénie : grade IVa (3,9% *versus* 13,2%),
- les corticoïdes IV reçus concomitamment : 61,0% *versus* 71,1%.

[39] Le score *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) est obtenu à partir d'un questionnaire visant à évaluer le degré de sévérité fonctionnel et structurel de la myasthénie en 13 items mesurant endurance et fatigabilité. Chaque item est scoré de 0 (normal) à 3 (symptôme sévère) points. Le score total varie de 0 (normal) à 39 (très sévère) points. Seuil de pertinence clinique : ΔQMG ≥ 3 points.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score total MG-ADL au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion, dans la population d'analyse principale de l'efficacité.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha (au risque bilatéral de 5%) étaient les suivants, dans la population d'analyse principale de l'efficacité (dans l'ordre hiérarchique) :

1. variation moyenne du score total QMG au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion,
2. proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 2 points au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion,
3. réponse à la dose de charge, définie comme la proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 2 points à la semaine 1 et/ou la semaine 2 de la phase en double-aveugle,
4. durabilité de la réponse thérapeutique, définie comme la proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 2 points entre les semaines 4 et 24, avec un maximum de 2 écarts non consécutifs autorisées entre les semaines 6 et 23 (les écarts étant définis comme une perte d'amélioration du score total MG-ADL ≥ 2 points par rapport à l'inclusion),
5. proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 50% au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion.

A noter que les différentes autorités régulatrices ont souhaité des estimands pour l'évaluation des critères de jugement. Ainsi, l'EMA a souhaité un estimand relatif à la gestion des événements intercurrents[40] pour l'évaluation des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés. Un estimand mixte a été choisi, hypothéthique pour les changements de traitement de type IgIV ou échanges plasmatiques, et *treatment policy* pour les autres traitements de secours.

Résultats sur le critère de jugement principal (population d'analyse principale de l'efficacité)

La supériorité du nipocalimab a été démontrée par rapport au placebo sur la variation moyenne du score total MG-ADL au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne (ET) nipocalimab *versus* placebo de -4,68 (0,32) *versus* -3,29 (0,33) points, soit une différence moyenne (ET) entre groupes de -1,39 (0,46) points (sur 24 points) ; IC95% [-2,31 ; -0,47] ; p=0,003 (inférieure à la taille d'effet prévue d'au moins 1,7 points).

A noter que les résultats des analyses en sous-groupe prévues au protocole du critère de jugement principal suggèrent un effet hétérogène :

- selon les critères de stratification sur le statut des anticorps (anti-RACh+ et/ou anti-MuSK+ *versus* anti-RACh- et anti-MuSK-) avec Δ : -1,62 points (IC95% [-2,62 ; -0,62]) dans la population RACh+, mais Δ : -3,54 points (IC95% [-6,78 ; -0,30]) dans la population MuSK+,

[40] Pour le critère de jugement principal, les événements intercurrents liés à l'arrêt ou la modification du traitement de l'étude ou du traitement standard de la myasthénie qui n'étaient pas dus à l'instauration d'un traitement de secours ou à des adaptations du traitement standard étaient traités selon une stratégie thérapeutique ciblant l'effet de l'affectation au groupe traitement, indépendamment de la survenue des événements. Dans le cas contraire, ces événements étaient traités selon une stratégie hypothétique, à savoir en l'absence de disponibilité du traitement de secours.

Pour le critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif au score QMG, estimand identique à celui du critère de jugement principal.

Pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés relatifs au score MG-ADL, les événements intercurrents liés à l'arrêt du traitement de l'étude ou à l'arrêt du traitement standard de la myasthénie ou à des adaptations du traitement standard de la myasthénie, en raison ou non de l'instauration d'un traitement de secours, étaient traités selon une stratégie composite, le critère d'évaluation étant défini comme une « absence de réponse » à un moment postérieur à l'événement.

- selon le sexe (femme *versus* homme) : avec Δ : -0,86 point (IC95% [-2,06 ; 0,34]) chez les femmes, mais Δ : -2,39 points (IC95% [-3,87 ; -0,91]) chez les hommes,
- selon l'âge : avec Δ : -2,55 points (IC95% [-4,14 ; -0,95]) dans la population ≥ 18-44 ans, et Δ : 0 point (IC95% [-1,99 ; 1,98]) dans la population ≥ 65 ans.

Néanmoins, s'agissant d'analyses exploratoires, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (population d'analyse principale de l'efficacité)

La supériorité du nipocalimab par rapport au placebo ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les analyses ont été poursuivies sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

La supériorité du nipocalimab a été démontrée par rapport au placebo sur :

1. la variation moyenne du score total QMG au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion, avec une variation moyenne (ET) : -4,77 (0,49) *versus* -1,90 (0,49), soit une différence moyenne (ET) de -2,87 (0,69) points (sur 39 points) ; IC95% [-4,23 ; -1,50] ; p<0,001 (à la limite inférieure de la taille d'effet prévue d'environ 2,9 points).

   A noter que les résultats des analyses en sous-groupe du premier critère de jugement secondaire hiérarchisé sur le statut des anticorps (anti-RACh+ et/ou anti-MuSK+) prévues au protocole selon les critères de stratification sont cohérents avec ceux présentés dans la population d'analyse principale de l'efficacité chez les patients RACh+ (Δ : -2,88 points (IC95% [-2,30 ; 2,77]) et chez les patients MuSK+ (Δ : -3,77 points (IC95% [-8,41 ; 0,87]). Néanmoins, s'agissant d'analyses exploratoires, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ces résultats.
2. la proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 2 points au cours des semaines 22, 23 et 24 de la phase en double-aveugle par rapport à l'inclusion : 68,8% (53/77) *versus* 52,6% (40/76), soit une différence moyenne de 16,2% ; IC95% [0,9 ; 31,5] ; p=0,021 (inférieure à l'estimation prévue dans le groupe nipocalimab de 71% et supérieure à celle prévue dans le groupe placebo de 45%).

La supériorité du nipocalimab n'a pas été démontrée par rapport au placebo sur le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir la réponse à la dose de charge (répondeurs précoces) avec 62,3% (48/77) *versus* 53,9% (41/76), soit une différence de 8,4% ; IC95% [-7,2 ; 24,0] ; p=NS, interrompant la séquence hiérarchique des critères suivants. Leurs résultats ne seront par conséquent pas décrits dans le présent avis.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de questionnaires spécifiques (MG-QOL15r) et non spécifique de la maladie (Neuro-QoL et EQ-5D-5L). Néanmoins, compte-tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.1.2 Données issues de comparaisons indirectes[41]

Il s'agit de comparaisons indirectes ayant pour objectif d'estimer l'efficacité relative du nipocalimab et d'autres traitements de la myasthénie auto-immune généralisée (efgartigimod alfa, ravulizumab, rozanalixizumab, eculizumab, rituximab, zilucoplan et IgIV) sur la variation des scores totaux MG-ADL et QMG chez des patients adultes âgés d'au moins 18 ans.

Elles ont été réalisées à l'aide d'une méta-analyse en réseau (*network meta-analysis*, NMA) et d'un ajustement par appariement (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) s'appuyant sur les données individuelles de patients issues de l'étude de phase III VIVACITY (décrite ci-dessus) pour le nipocalimab, les données agrégées d'études cliniques publiées pour les autres traitements.

Cependant, le niveau de preuve apporté par ces comparaisons indirectes est faible, compte-tenu des limites méthodologiques suivantes :

- les différences entre les études, en termes de schéma d'étude, de critères d'inclusion, de schéma thérapeutique (voie d'administration, stratégie de traitement), de traitements associés, de moments d'évaluation des critères de jugement, de caractéristiques des patients inclus notamment sur les facteurs modificateurs d'effet mesurés (durée de la maladie ou statut immunitaire par exemple) ou non mesurés,
- pour la méta-analyse en réseau (NMA) et la méta-analyse de Bucher : l'absence de prise en compte des sources d'hétérogénéité en termes de facteurs pronostiques ou de modificateurs d'effet rendant les résultats peu interprétables et, la géométrie du réseau de la NMA qui repose de plus sur un réseau épars et très peu connecté remettant en cause sa faisabilité,
- pour les comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) : les MAIC reposent sur l'hypothèse de prise en compte de tous les modificateurs d'effet et des variables pronostiques (pour les MAIC non ancrées seulement). On ne peut écarter un biais de confusion résiduel à la fois sur les facteurs observés du fait de la prise en compte de seulement 6 à 8 des 12 à 16 facteurs sélectionnés (par l'étude de la littérature ou les experts) et, sur les facteurs non mesurés (comme le suggèrent les différences en termes de réponse du bras placebo entre essais par exemple), ainsi qu'une possible violation du support commun.

Au total, compte-tenu de l'ensemble des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces comparaisons indirectes dont les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.2.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus

3.2.2.1 Etude VIBRANCE (en cours)

Il s'agit d'une étude de phase II/III non comparative et multicentrique (Japon, Etats-Unis, Pologne et Pays-Bas), dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'immunogénicité et la tolérance du nipocalimab, en addition au traitement standard de la myasthénie, chez des enfants séropositifs (anti-RACh+ ou anti-MuSK+) âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints de myasthénie auto-immune généralisée insuffisamment contrôlés par leur traitement standard après 24 semaines de traitement.

L'étude a débuté le 20/07/2022 (1er patient inclus) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 23/08/2024.

L'étude comportait 4 phases :

[41] Jacob S., Hashim M., Hutton B. et al. Indirect Comparison of Nipocalimab Versus Efgartigimod and Rozanolixizumab in the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis. Adv Ther. 2026.

- une phase de sélection allant jusqu'à 4 semaines,
- une phase de traitement active de 24 semaines (en cours), répartie en 2 cohortes : chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et chez les enfants âgés de 2 à < 12 ans,
- une phase d'extension (d'une durée variable selon le pays), pour les patients ayant complété la phase en double-aveugle,
- une phase de suivi jusqu'à 8 semaines.

Compte-tenu de l'indication AMM, seuls les résultats de la cohorte incluant les adolescents âgés de 12 ans et plus seront présentés dans cet avis.

Traitements reçus

Au cours de la phase active de traitement, un total de 8 patients a reçu, en addition au traitement standard, du nipocalimab administré par voie IV à la dose de charge de 30 mg/kg pour la première perfusion, puis à la dose d'entretien de 15 mg/kg toutes les deux semaines à partir du jour suivant (jour 1) jusqu'à 24 semaines. Les patients continuaient à recevoir concomitamment leur traitement standard à dose stable. Aucune modification de dose n'était autorisée.

Au cours de la phase d'extension, les patients recevaient du nipocalimab par voie IV à la dose d'entretien de 15 mg/kg toutes les 2 semaines ou à la dose de 30 mg/kg toutes les 4 semaines. Les patients continuaient à recevoir concomitamment leur traitement standard de la myasthénie à dose stable. Cependant, une réduction de dose du traitement standard était autorisée toutes les quatre semaines en cas de maladie stable[42].

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 2 à < 18 ans, avoir un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée avec une faiblesse musculaire généralisée selon les critères cliniques MGFA (classe II a/b, III a/b, ou IVa/b) à la sélection, avoir un statut anticorps anti-RACh ou anti-MuSK positif (RACh+ ou MuSK+) à la sélection, avec une réponse sous-optimale au traitement standard de la myasthénie stable[43] ou un arrêt du traitement standard de la myasthénie pour intolérance ou manque d'efficacité (pour les corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs/immunomodulateurs, comprenant l'éculizumab ou d'autres nouveaux immunomodulateurs autorisés, au moins 4 semaines avant la sélection) et avoir un poids corporel ≥ 10 kg (avec poids corporel et IMC compris entre le 5ème et 95ème percentiles).

N'étaient pas inclus dans l'étude les patients ayant une myasthénie auto-immune généralisée de classe I ou V selon les critères cliniques MGFA ou des antécédents de crise myasthénique au cours du mois précédant la sélection, ayant eu une thymectomie au cours des 12 mois précédant la sélection, recevant concomitamment de l'éculizumab ou un immunomodulateur dirigé contre le FcRn (de type IgG) ou des traitements conjugués au Fc (comprenant les facteurs ou les enzymes de remplacement), ou précédemment traités par rituximab dans les 6 mois précédant la première administration du traitement ou par plasmaphérèse, thérapie d'immunoadsorption ou IgIV dans les 4 semaines précédant l'inclusion.

[42] Une réduction de dose du traitement standard était possible mais que pour un traitement concomitant à la fois et ne devait pas intervenir en même temps qu'une adaptation posologique du nipocalimab. En cas de corticothérapie : la réduction de dose était à la discrétion de l'investigateur toutes les 4 semaines au minimum. En cas d'azathioprine, de mycophénolate mofétil ou de méthotrexate : la réduction de dose intervenait tous les 6 mois minimum.

[43] Pour les inhibiteurs de la cholinestérase : dose stable depuis au moins 2 semaines précédant la sélection. Pour les corticoïdes : dose stable depuis au moins 4 semaines précédant l'inclusion. Pour les immunosuppresseurs : dose stable depuis au moins 3 mois précédant l'inclusion, avec un traitement administré depuis au moins 6 mois.

N'étaient pas autorisés au cours de l'étude, tous les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, autres que ceux mentionnés dans les critères d'inclusion.

Un traitement de secours par IgIV ou plasmaphérèse était possible pour les patients présentant une détérioration clinique, définie par une poussée ou une crise myasthénique.

A la date de cut-off du 23/08/2024, un total de 9 patients a été inclus dans l'étude. Parmi eux, 8 patients ont été inclus dans la cohorte de patients âgés de 12 ans et plus de la phase active de traitement. Sept (87,5%) patients ont terminé la phase de traitement active et un (12,5%) patient était en cours. Parmi les patients ayant terminé la phase active, 6 (85,7%) sont entrés dans la phase d'extension, 5 (83,3%) étaient en cours et un (16,7%) patient a arrêté la phase d'extension.

L'âge moyen (ET) des patients de la cohorte était 13,9 (1,9) ans et la majorité (87,5%) des patients était des filles. Le poids moyen (ET) était de 54,9 (11,3) kg et l'IMC moyen (ET) de 22,6 (8,3) kg/m². L'ancienneté médiane du diagnostic de myasthénie était de 3,6 ans (min-max : 0,8 ; 11,5 ans). La totalité (100%) des patients avait un statut RACh+ et aucun patient un statut MuSK+. La majorité des patients (50,0%) avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade IIa selon la classification MGFA (grade IIa : 50,0% ; grade IIb : 0% ; grade IIIa : 37,5% ; grade IIIb : 12,5% ; grades Iva/IVb : 0%).

La moitié (50,0%) des patients avait reçu au moins un traitement standard antérieur de la myasthénie, avec 2 patients (25,0%) traités par corticoides IV et un (12,5%) patient traité par IgIV ou azathioprine.

La totalité (100%) des patients recevait au moins un traitement concomitant de la myasthénie. Les différentes classes de traitement standard de la myasthénie reçues concomitamment par les patients sont décrites dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Classes thérapeutiques des traitements standards concomitants de la myasthénie - étude VIBRANCE (population de tolérance de la phase en double-aveugle)

Classe thérapeutique (n, %)	Nipocalimab (N=8)
Inhibiteur de la cholinestérase	1 (12,5)
Corticoïdes	0
1 immunosuppresseur (IS)	0
2 IS	0
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes	0
Inhibiteur de la cholinestérase + 1 IS	1 (12,5)
Inhibiteur de la cholinestérase + 2 IS	0
Corticoïdes + 1 IS	3 (37,5)
Corticoïdes + 2 IS	1 (12,5)
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes + 1 IS	2 (25,0)
Inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes + 2 IS	0

Au cours de la phase d'extension, 4 (66,7%) patients ont modifié leur traitement standard, avec 2 (33,3%) arrêts de traitement, 3 (50,0%) diminutions de dose, 1 (16,7%) augmentation de dose et 1 initiation de traitement (16,7%).

A l'inclusion, le score moyen (ET) total MG-ADL était de 4,4 (2,4) points et le score moyen (ET) total QMG de 13,3 (34,1) points.

Critères de jugement d'efficacité exploratoires et résultats

L'efficacité étant un objectif secondaire de l'étude, les résultats sur les critères de jugement d'efficacité sont exploratoires.

A titre indicatif, les résultats suggèrent à la 24ème semaine par rapport à l'inclusion (N=7/8 patients) :

- une amélioration du score MG-ADL, avec une variation moyenne (ET) de -2,6 (0,5) points (sur 24 points),
- une amélioration du score QMG, avec une variation moyenne (ET) de -4,9 (3,8) points (sur 39 points).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide de questionnaires non spécifiques de la maladie (Neuro-QoL, PedsQL, EQ-5D-5L, PGI-S et PGI-C). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Synthèse des données de tolérance

3.3.1.1 Chez l'adulte

Etude VIVACITY (en cours)

Phase en double-aveugle

A la date de cut-off du 17/11/2023, la population de tolérance de la phase en double-aveugle[44] était composée de 196 patients, avec 98 patients dans chaque groupe de traitement.

La durée médiane de suivi a été de 24 semaines (min-max : 0 ; 31 semaines) et le nombre de perfusions reçues moyen (ET) de 10,9 (ET non précisé).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été comparable entre les deux groupes de traitement, avec 81,6% (80/98) dans le groupe nipocalimab et 82,7% (81/98) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 5%) dans le groupe nipocalimab par rapport au groupe placebo ont été les suivants : spasmes musculaires (12,2% *versus* 3,1%), œdème périphérique (10,2% *versus* 0%), douleur dorsale (8,2% *versus* 5,1%), diarrhée et toux (7,1% *versus* 3,1%), fièvre (7,1% *versus* 1,0%), douleurs aux extrémités (5,1% *versus* 3,1%), nausées, infection du tractus urinaire et insomnie (5,1% *versus* 2,0%) et vertiges (5,1% *versus* 1,0%). A noter que l'aggravation de la myasthénie était comparable dans les 2 groupes de traitement, avec 12,2% (12/98) dans chaque groupe.

Les réactions liées à la perfusion étaient rapportées dans 1,5% (3/196) des cas, avec 2,0% (3/98) dans le groupe nipocalimab et 1,0% (1/98) dans le groupe placebo.

Un total de 6,1% (12/196) des patients a arrêté le traitement de l'étude, 5,1% (5/98) dans le groupe nipocalimab et 7,1% (7/98) dans le groupe placebo. La proportion d'arrêts liés à une aggravation de la myasthénie (2,0%) ou à une crise myasthénique (1,0%) a été comparable entre les deux groupes de traitement.

[44] La population de tolérance de la phase en double-aveugle correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose (partielle ou complète) du traitement de l'étude au cours de la phase en double-aveugle.

Un total de 9,2% (9/98) des patients a rapporté au moins un EI grave (EIG) dans le groupe nipocalimab contre 14,3% (14/98) dans le groupe placebo. L'EIG le plus fréquemment rapporté (fréquence ≥ 2%) dans le groupe nipocalimab par rapport au groupe placebo a été le suivant : pneumonie (2,0% *versus* 0%). Parmi les EIG, 1,0% (1/98) était considéré comme lié au traitement de l'étude dans chaque groupe (nipocalimab : herpès, et placebo : appendicite). A noter que parmi les EIG, une aggravation de la myasthénie a été rapportée chez 3,1% (3/98) des patients du groupe nipocalimab *versus* 4,1% (4/98) des patients du groupe placebo, et une crise myasthénique a été rapportée chez 1,0% (1/98) des patients du groupe nipocalimab *versus* 2,0% (2/98) des patients du groupe placebo. Aucun des EIG relatifs à la myasthénie n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Un total de 1,0% (1/98) des patients du groupe nipocalimab (crise myasthénique au 79ème jour d'intensité sévère chez un homme de 75 ans) et 2,0% (2/98) des patients du groupe placebo (infarctus du myocarde et arrêt cardiaque) sont décédés au cours de la phase en double-aveugle. Cependant, aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Les paramètres biologiques suivants ont été modifiés :

- taux d'albumine : seul un patient (1,0%) du groupe nipocalimab a rapporté une baisse > 10 g/L et une valeur < 20 g/L du taux d'albumine,
- cholestérol total : 29,9% (29/97) des patients du groupe nipocalimab ont rapporté un taux de cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L *versus* 4,1% (4/97) des patients du groupe placebo,
- HDL-cholestérol : 21,6%(21/97) des patients du groupe nipocalimab ont rapporté un taux de HDL-cholestérol ≥ 2,1 mmol/L *versus* 11,3% (11/97) des patients du groupe placebo,
- LDL-cholestérol : 22,7% (22/97) des patients du groupe nipocalimab ont rapporté un taux de LDL-cholestérol ≥ 4,1 mmol/L *versus* 10,3% (10/97) des patients du groupe placebo.

Aucun événement cardiovasculaire majeur n'a été observé dans le groupe nipocalimab contre 3 événements dans le groupe placebo (mort cardiaque subite chez 2 patients et syndrome coronarien aigu chez 1 patient).

Un total de 5,1% (5/98) des patients du groupe nipocalimab et 7,1% (7/98) des patients du groupe placebo ont eu recours à un traitement de secours par IgIV (4,1% *versus* 7,1%) ou par échange plasmatique (1,0% *versus* 1,0%).

Un total de 49,5% (48/97) des patients a rapporté des anticorps anti-nipocalimab. Parmi eux, 35,4% (17/48) avaient des anticorps neutralisants.

Phase d'extension

A la date de cut-off du 17/11/2023, la population de tolérance de la phase d'extension[45] était composée de 195 patients, avec 88 patients précédemment traités par nipocalimab, 88 patients précédemment traités par placebo et 19 patients issus des études de phase II MOM-M281-004 et MOM-M281-005 (non décrites dans cet avis).

La durée médiane de suivi était de 46 semaines (min-max : 1 ; 116 semaines) et la proportion de patients exposés au traitement depuis au moins 6 mois était de 80,5% (165/205), et depuis au moins 12 mois de 45,9% (94/205).

[45] La population de tolérance de la phase d'extension correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose (partielle ou complète) du traitement de l'étude au cours de la phase d'extension.

Tableau 6. Résumé des EI - étude VIVACITY – phase d'extension (population de tolérance de la phase d'extension)

n, %	Groupe placebo/nipocalimab (N = 88)	Groupe nipocalimab/nipocalimab (N = 88)	Groupe nipocalimab (N = 19)	Total (N = 195)
EI	71 (80,7)	69 (78,4)	18 (94,7)	158 (81,0)
EI lié au traitement	23 (26,1)	30 (34,1)	8 (42,1)	61 (31,3)
EIG	10 (11,4)	16 (18,2)	7 (36,8)	33 (16,9)
EIG lié au traitement	3 (3,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	4 (2,1)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	5 (5,7)	0 (0,0)	3 (15,8)	8 (4,1)
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	4 (4,5)	1 (1,1)	3 (15,8)	8 (4,1)
EI conduisant au décès	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (5,3)	3 (1,5)

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 10%) au cours de la phase d'extension ont été les suivants : myasthénie, rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur (11,8% pour chacun), et COVID-19 et infection du tractus urinaire (10,3% pour chacun). La proportion d'EI les plus fréquemment rapportés étaient comparables entre les groupes de traitement, à l'exception des EI les plus rapportés suivants dans le groupe précédemment traité par nipocalimab par rapport au groupe précédemment traité par placebo : aggravation de la myasthénie (13,6% *versus* 6,8%), douleur dorsale (10,2% *versus* 4,5%), spasmes musculaires (6,8% *versus* 3,4%) et douleur aux extrémités (4,5% *versus* 2,3%).

Un total de 16,9% (33/195) des patients a rapporté au moins un EIG, dont 18,2% (16/88) dans le groupe de patients précédemment traités par nipocalimab et 11,4% (10/88) dans le groupe de patients précédemment traités par placebo. L'EIG le plus fréquemment rapporté (fréquence ≥ 2%) dans le groupe précédemment traité par nipocalimab par rapport au groupe précédemment traité par placebo a été le suivant : aggravation de la myasthénie (6,8% *versus* 1,1%). A noter que parmi les EIG, une crise myasthénique a été observée chez 1,1% (1/88) des patients du groupe précédemment traité par placebo contre aucun patient du groupe précédemment traité par nipocalimab. Aucun des EIG relatifs à la myasthénie n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

La proportion de patients avec un EI conduisant à l'arrêt du traitement a été de 4,1% (8/195), avec une proportion plus élevée dans le groupe précédemment traité par placebo que dans le groupe précédemment traité par nipocalimab (5,7% *versus* 0%). La proportion d'arrêts liés à une aggravation de la myasthénie (2,0%) ou à une crise myasthénique (1,0%) était plus elevée dans le groupe précédemment traité par placebo que dans le groupe précédemment traité par nipocalimab (1,1% *versus* 0%).

Un total de 3/195 (1,5) décès a été rapporté, avec une proportion identique entre les groupes précédemment traités par nipocalimab et par placebo (1,1%) : arrêt cardio-respiratoire (chez un homme de 77 ans précédemment traité par nipocalimab survenu au 335ème jour de traitement d'intensité sévère), cardiopathie hypertensive (chez une femme de 77 ans survenue au 243ème jour de traitement d'intensité sévère issue de l'étude phase II MOM-M281-004) et lymphohistiocytose hémophagocytaire (chez une femme de 64 ans précédemment traitée par placebo survenue au 224ème jour de traitement d'intensité sévère). Seule la lymphohistiocytose hémophagocytaire a été considérée comme liée au traitement de l'étude.

Les paramètres biologiques suivants ont été modifiés :

- du taux d'albumine : aucun patient n'a rapporté de baisse > 10 g/L et de valeur < 20 g/L du taux d'albumine,

- du cholestérol total : 36,6% (30/82) des patients du groupe précédemment traité par nipocalimab ont rapporté un taux de cholestérol total ≥ 6,2 mmol/L *versus* 14,5% (12/83) des patients du groupe précédemment traité par placebo,
- du HDL-cholestérol : 19,5% (16/82) des patients du groupe précédemment traité par nipocalimab ont rapporté un taux de HDL-cholestérol ≥ 2,1 mmol/L *versus* 22,9% (19/83) des patients du groupe précédemment traité par placebo,
- du LDL-cholestérol : 25,6% (21/82) des patients du groupe précédemment traité par nipocalimab ont rapporté un taux de LDL-cholestérol ≥ 4,1 mmol/L *versus* 15,7% (13/3) des patients du groupe précédemment traité par placebo.

Quatre événements cardiovasculaires majeurs ont été observés, dont 3 chez des patients âgés avec des comorbidités (fibrillation auriculaire, hypertension, diabète de type 2 et maladie coronarienne). Parmi ces événements, deux ont entrainé le décès (mort cardiaque subite) et un n'a pas entrainé le décès (un syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde). Aucun des patients ne présentait de taux lipidique anormal.

Nous ne disposons pas de données sur les anticorps anti-nipocalimab et les anticorps neutralisants.

Données complémentaires post-hoc de la phase d'extension

Le laboratoire a fourni des données complémentaires de suivi à long terme issues d'une analyse post-hoc non prévue au protocole. Compte-tenu du caractère post-hoc de l'analyse, ces données sont purement exploratoires et sont présentées à titre indicatif.

A la date de cut-off du 23/08/2024, la population de tolérance de la phase d'extension[46] était composée de 176 patients, avec 88 patients précédemment traités par nipocalimab et 88 patients précédemment traités par placebo.

La durée médiane de suivi était de 72 semaines (min-max : 10 ; 132 semaines).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI était comparable entre les groupes précédemment traité par nipocalimab et précédemment traité par placebo (89,9% versus 90,9%). Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 10%) au cours de la phase d'extension ont été les suivants : infection du tractus respiratoire haut (22,2%), rhinopharyngite (18,8%), aggravation de la myasthénie (17,6%), céphalées (16,5%), infection du tractus urinaire (10,8%) et douleur dorsale (10,2%).

A noter que l'aggravation de la myasthénie était plus fréquente dans le groupe précédemment traité par nipocalimab que dans le groupe précédemment traité par placebo (22,7% versus 12,5%).

Un total de 26,1% (46/176) des patients a rapporté au moins un EIG, dont 28,4% (25/88) dans le groupe de patients précédemment traités par nipocalimab et 23,9% (21/88) dans le groupe de patients précédemment traités par placebo. Nous ne disposons pas de plus de précision sur les EIG.

Un total de 4/176 (2,3%) décès a été rapporté, avec une proportion identique entre les groupes précédemment traités par nipocalimab et par placebo (2,3%). Nous ne disposons pas de plus de précision sur les décès.

Nous ne disposons pas de données sur les paramètres biologiques (albumine et lipides).

[46] La population de tolérance de la phase d'extension correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose (partielle ou complète) du traitement de l'étude au cours de la phase d'extension.

Quatre (2,3%) événements cardiovasculaires majeurs ont été observés, dont 3 (1,3%) ayant entrainé le décès (mort cardiaque subite, infarctus du myocarde et insuffisance cardiaque) et un (0,6%) n'ayant pas entrainé le décès (syndrome coronarien aigu et infarctus du myocarde).

Nous ne disposons pas de données sur les anticorps anti-nipocalimab et les anticorps neutralisants.

3.3.1.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus

Etude VIBRANCE (en cours)

Phase active de traitement (en cours)

A la date de cut-off du 23/08/2024, la population de tolérance de la phase active de traitement[47] était composée de 8 patients et la durée médiane de suivi était de 24,0 semaines (min-max : 18 ; 31 semaines).

La totalité des patients a rapporté au moins un EI, dont 37,5% (3/8) liés au traitement de l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) ont été la rhinopharyngite (37,5%) et le COVID-19 (25,0%). Il n'y a pas eu d'aggravation de la myasthénie ou de crise myasthénique rapportée.

Aucun EIG, ni recours à un traitement de secours ou décès n'a été rapporté au cours de la phase active de traitement.

Aucun patient n'a présenté un taux d'albumine < 20 g/L et 1/8 (12,5%) a rapporté une hypercholestérolémie.

Un (12,5%) patient a été positif aux anticorps anti-nipocalimab. Aucun patient n'a présenté d'anticorps neutralisant.

Phase d'extension (en cours)

A la date de cut-off du 23/08/2024, la population de tolérance de la phase d'extension[48] était composée de 8 patients et la durée médiane de suivi était de 44,5 semaines (min-max : 12 ; 79 semaines). Un total de 3/6 (50%) patients a été exposé au traitement au moins 48 semaines.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 67% (4/6), avec 1 patient (17%) ayant rapporté un EI lié au traitement de l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) ont été la grippe et la rhinopharyngite (2 patients pour chaque, 33,3%). Une aggravation de la myasthénie a été observée chez un (17%) patient. Il n'y a pas eu de crise myasthénique rapportée.

Un patient (17%) a rapporté un EIG : aggravation de la myasthénie chez un adolescent de 12 ans au 594ème jours (intensité sévère) et 672ème jours (intensité modérée) pour lesquelles le patient a reçu un traitement de secours par IgIV. Cependant, cet EIG n'a pas été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Aucun patient n'a présenté un taux d'albumine < 20 g/L.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la phase d'extension.

3.3.2 Données du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de IMAAVY (nipocalimab) (version 1.5 du 23/08/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

[47] La population de tolérance de la phase active de traitement correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de nipocalimab au cours de la phase active de traitement.

[48] La population de tolérance de la phase d'extension correspond à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de nipocalimab au cours de la phase d'extension.

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections graves Risque cardiovasculaire à long terme
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse

Il n'y a pas d'activité de pharmacovigilance de routine mise en place à ce jour.

Afin d'évaluer les risques importants potentiels mentionnés ci-dessus, des activités de pharmacovigilance additionnelles ont été mises en place : résultats finaux de la phase d'extension de l'étude VIVACITY (attendus pour fin mai 2028), et de la phase d'extension de l'étude VIBRANCE (attendus pour fin avril 2029) et une étude cohorte rétrospective chez les femmes enceintes (résultats intermédiaires attendus pour Q4 2030).

3.3.3 Données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

D'après la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP :

« **Description des effets indésirables sélectionnés**

Infections

Dans l'étude clinique de phase 3 en double aveugle, contrôlée contre placebo dans la myasthénie auto-immune généralisée, le taux global d'infections était le même chez les patients du groupe nipocalimab et les patients du groupe placebo (42 [42,9 %] dans chaque groupe). La plupart des cas étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement par le nipocalimab. Une infection des voies urinaires a été rapportée chez 5 patients (5,1 %) du groupe nipocalimab, contre 0 patient (0 %) du groupe placebo. Les cas d'infection urinaire étaient d'intensité légère (3 [3,1 %]) et modérée (2 [2,0 %]). Une pneumonie ou une bronchite ont été rapportées chez 5 patients (5,1 %) dans le groupe nipocalimab, contre 2 patients (2,0 %) dans le groupe placebo.

Augmentation des lipides

Chez les patients adultes et adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée ayant reçu du nipocalimab, des augmentations des lipides ont été observées chez la plupart des patients. Chez les adultes, 30 % présentaient un taux de cholestérol total anormalement élevé (≥ 6,2 mmol/L) apparu au cours du traitement, contre 4 % dans le groupe placebo. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de cholestérol total à jeun, de HDL et de LDL, a atteint un pic à la semaine 4, puis a diminué et atteint un plateau à la semaine 24 avec une augmentation moyenne de 0,37 mmol/L, 0,12 mmol/L et 0,19 mmol/L, respectivement. Parmi les patients avec des valeurs de LDL < 4,1 mmol/L avant le début du traitement, 11,3 % des patients traités par nipocalimab avaient des valeurs de LDL ≥ 4,1 mmol/L à la semaine 24, contre 4,6 % des patients sous placebo. (Voir rubrique 4.4.).

Diminution du taux de l'albumine sérique

Dans l'étude clinique en double aveugle de phase 3, contrôlée contre placebo, dans la myasthénie auto-immune généralisée, le pourcentage moyen (ET) de variation par rapport à l'inclusion des taux d'albumine sérique au cours de la phase en double aveugle était de -8,4 % (5,27 %) à la semaine 2 et de -7,2 % (5,37 %) à la semaine 24 chez les patients traités par nipocalimab par rapport à -0,5 % (6,29%) à la semaine 2 et de -2,1 % (7,08 %) à la semaine 24 chez les patients sous placebo. Aucun patient n'a présenté de taux d'albumine sérique inférieur à la limite inférieure de la normale (LIN = 33 g/L) lors de la phase en double aveugle, ni de taux d'albumine sérique nettement bas (≤ 20 g/L) lors de la phase en double aveugle ou en ouvert.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du nipocalimab a été évaluée dans une étude en ouvert dans laquelle étaient inclus des patients adolescents atteints de myasthénie auto-immune généralisée âgés de 12 ans et plus (n = 8) pendant une durée maximale de 24 semaines (voir rubrique 5.1). Aucune différence majeure du profil de sécurité n'a été identifiée entre les patients adultes et adolescents. L'augmentation du taux des lipides chez les adolescents a suivi une évolution similaire à celle observée chez les adultes. ».

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Sans objet.

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude VIBRANCE-MG	Etude de phase II/III non comparative, multicentrique, évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et l'activité du nipocalimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans atteints de myasthénie auto-immune généralisée	Juin 2026

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études de phase II/III et de phase III sont en cours dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), le syndrome de Sjögren, la thrombocytopénie allo-immune fœtale et néonatale, la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né et l'anémie hémolytique à anticorps chauds.

4. Discussion

4.1 Chez l'adulte

Au total, l'efficacité de IMAAVY (nipocalimab) chez l'adulte a été évaluée au cours d'une étude de phase III (étude VIVACITY, en cours), comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique (Etats-Unis, Asie et Europe, dont 3 centres en France) dont l'objectif était de démontrer la supériorité du nipocalimab par rapport au placebo, en addition au traitement standard, en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée séropositifs (anti-RACh+, anti-MuSK+ et/ou LRP4+) pendant 24 semaines.

A la date de cut-off du 17/11/2023, un total de 252 patients a été inclus et parmi eux, 153 patients constituaient la population d'analyse principale de l'efficacité, avec 77 patients dans le groupe nipocalimab et 76 patients dans le groupe placebo.

Un total de 87,6% (134/153) des patients avait un statut RACh+ et 10,5% (16/153) un statut MuSK+. Un total de 35,7% (35/98) des patients du groupe nipocalimab et 36,7% (36/98) des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement antérieur de la myasthénie. Parmi eux, respectivement 19,4% (19/98) et 17,3% (17/98) ont reçu un immunosuppresseur, 11,2% (11/98) et 16,3% (16/98) un corticoïde par voie IV, 9,2% (9/98) des IgIV pour chacun des groupes, 8,2% (8/98) et 10,2% (10/98) un inhibiteur de la cholinestérase (données uniquement fournies dans la population FAS). Nous ne disposons pas de la proportion de patients en échec au traitement.

A l'inclusion, le score moyen (ET) total MG-ADL (sur 24 points) était de 9,4 (2,7) points dans le groupe nipocalimab et de 9,0 (2,0) points dans le groupe placebo, le score moyen (ET) total QMG (sur 39 points) de 15,1 (4,8) points dans le groupe nipocalimab et de 15,7 (4,9) points dans le groupe placebo

Au total, IMAAVY (nipocalimab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo, en addition au traitement standard :

- sur le critère de jugement principal de variation du score total MG-ADL évalué subjectivement par les patients au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, avec une diminution moyenne (ET) de 1,39 (0,46) points sur 24 ; IC95% [-2,31 ; -0,47] ; p=0,003, inférieure à la taille d'effet prévue au protocole d'au moins 1,7 points,
- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants (dans l'ordre hiérarchique) :
  - variation du score total QMG évalué par le praticien au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, avec une diminution moyenne (ET) de 2,87 (0,69) points sur 39 ; IC95% [-4,23 ; -1,50] ; p<0,001, à la limite inférieure de la taille d'effet prévue au protocole d'environ 2,9 points,
  - proportion de patients avec une amélioration du score moyen total MG-ADL ≥ 2 points au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion de 68,8% *versus* 52,6% ; IC95% [0,9 ; 31,5] ; p=0,021, inférieure à l'estimation prévue dans le groupe nipocalimab de 71% et supérieure à celle prévue dans le groupe placebo de 45%.

La supériorité du nipocalimab n'ayant pas été démontrée par rapport au placebo sur le troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir la réponse à la dose de charge (répondeurs précoces), avec une différence de 8,4% (IC95% [-7,2 ; 24,0] ; p=NS), la séquence hiérarchique des critères secondaires suivants a été interrompue.

Par rapport aux autres anticorps dirigés contre le récepteur néonatal Fc, le profil de tolérance de IMAAVY (nipocalimab) évalué au cours des études a également révélé des contractures musculaires, des infections de type zona, des insomnies et des troubles du bilan biologique, avec notamment une anomalie du bilan lipidique et une diminution du taux d'albumine.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants chez l'adulte :

- la quantité d'effet modeste observée sur le score total MG-ADL (critère de jugement principal), avec une différence moyenne de -1,39 points sur une échelle de 24 points, critère subjectif évalué par le patient dans un contexte où une différence de 2 points est considérée comme cliniquement pertinente et où l'hypothèse de différence entre les deux groupes de traitement prévue au protocole était d'au moins 1,7 points,
- la quantité d'effet modeste observée sur le score total QMG (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec une différence moyenne de -2,87 points sur une échelle de 39 points, à la limite inférieure du seuil de pertinence clinique de 3 points,

- le faible pourcentage de patients avec des anticorps anti-MuSK inclus dans l'étude (10,5%), sous-groupe exploratoire de l'étude ; aucune conclusion formelle ne peut être retenue dans cette population,
- l'absence de données de qualité de vie robustes, critère de jugement pertinent dans cette pathologie,
- l'étude a été réalisée *versus* placebo dans un contexte où les patients recevaient à l'inclusion et concomitamment des traitements standards de la myasthénie reposant principalement (pour environ 30% des patients) sur une trithérapie avec une association d'un inhibiteur de la cholinestérase + corticoïdes + un immunosuppresseur,
- aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre le nipocalimab et le placebo sur la réponse précoce à la dose de charge (troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- une incertitude quant à l'efficacité du traitement dans le sous-groupe de patients âgés ≥ 65 ans. Selon l'EPAR, « il convient de noter que, bien qu'on puisse le supposer, l'effet chez les patients âgés de 65 ans ou plus n'a pas été démontré cliniquement dans cette étude (i.e étude VIVACITY) »,
- les données d'efficacité sont limitées à court terme, avec des données comparatives robustes *versus* placebo uniquement jusqu'à 24 semaines, ce qui est regrettable dans un contexte de pathologie chronique,
- les données comparatives de tolérance reposent sur des données à court terme uniquement, avec un suivi médian de 24 semaines,
- l'incertitude sur la tolérance à long terme, notamment cardiovasculaire, les données restant très limitées, avec une durée médiane de suivi de 46 semaines et seulement 46% des patients de la phase d'extension exposés au moins 12 mois au traitement,
- aucune donnée robuste sur le score moteur de Garches[49] ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015 n'a été fournie, le premier score n'ayant pas été évalué et le second n'ayant été évalué qu'en tant que critère de jugement exploratoire.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie au regard des alternatives disponibles.

Aucun impact supplémentaire sur l'organisation des soins de IMAAVY (nipocalimab) n'a été démontré, dans un contexte de médicament réservé à l'usage hospitalier.

4.2 Chez l'adolescent de 12 ans et plus

Au total, l'efficacité de IMAAVY (nipocalimab) chez l'adolescent de 12 ans et plus a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase II/III (étude VIBRANCE, en cours), non comparative et multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'immunogénicité et la tolérance du nipocalimab, en addition au traitement standard de la myasthénie, chez des enfants et adolescents séropositifs (anti-RACh+ ou anti-MuSK+) âgés de 2 ans à moins de 18 ans atteints de myasthénie auto-immune généralisée insuffisamment contrôlés par leur traitement standard après 24 semaines de traitement.

A la date de cut-off du 23/08/2024, un total de 9 patients a été inclus dans l'étude et parmi eux, 8 patients ont été inclus dans la cohorte des patients âgés de 12 ans et plus de la phase active de

[49] Le score de Garches est un score moteur basé sur la force et la fatigabilité dans les muscles les plus pertinents.

traitement. La totalité des patients avait un statut RACh+ et aucun patient un statut MuSK+. Le score moyen (ET) total MG-ADL était de 4,4 (2,4) points sur 24 et le score moyen (ET) total QMG de 13,3 (34,1) points sur 39.

L'efficacité étant un objectif secondaire de l'étude et compte-tenu du caractère non comparatif de l'étude, les critères de jugement d'efficacité ont été exploratoires et sont présentés de manière descriptive. Les résultats suggèrent à la 24ème semaine par rapport à l'inclusion une amélioration du score total MG-ADL avec une variation moyenne (ET) de -2,6 (0,5) points, et une amélioration du score total QMG avec une variation moyenne (ET) de -4,9 (3,8) points (N=7/8 patients).

Le profil de tolérance chez les adolescents âgés de 12 ans et plus rapporté au cours de l'étude a été comparable à celui observé chez l'adulte.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants chez l'adolescent de 12 ans et plus :

- l'absence d'objectif principal d'efficacité de l'étude, les données d'efficacité étant purement exploratoires et d'interprétation descriptive, interrogeant sur l'effet du traitement,
- le caractère non comparatif de l'étude et l'absence de groupe contrôle, ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet du traitement,
- le faible effectif de patients inclus dans l'étude (N=9 patients), interrogeant sur l'extrapolation des données à l'ensemble des patients concernés,
- aucun centre français n'a été inclus, interrogeant sur la transposabilité des données à la pratique française, dans un contexte de médicament réservé à l'usage hospitalier,
- l'absence de données de qualité de vie robustes, critère pertinent dans cette pathologie,
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme dans un contexte de maladie chronique, les données étant disponibles pour un faible effectif de patients (N=8 patients) avec un suivi médian de 44,5 semaines.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Aucun impact supplémentaire sur l'organisation des soins de IMAAVY (nipocalimab) n'a été démontré, dans un contexte de médicament réservé à l'usage hospitalier.

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 de :

- la supériorité démontrée par rapport au placebo chez l'adulte au cours d'une étude de phase III (étude VIVACITY, en cours) sur :
  - la variation du score total MG-ADL (critère de jugement principal) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, évalué subjectivement par les patients, avec une diminution

moyenne de 1,39 points sur 24 (p=0,003), néanmoins inférieure à la taille d'effet prévue au protocole d'au moins 1,7 points,

- la variation du score total QMG (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion, évalué par le praticien, avec une diminution moyenne de 2,87 points sur 39 (p<0,001), à la limite inférieure de la taille d'effet prévue au protocole d'environ 2,9 points,
- la proportion de patients avec une amélioration du score moyen MG-ADL total ≥ 2 points (deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé) au cours des semaines 22, 23 et 24 par rapport à l'inclusion de 68,8% *versus* 52,6% (p=0,021), néanmoins inférieure à l'estimation prévue au protocole dans le groupe nipocalimab de 71% et supérieure à celle prévue dans le groupe placebo de 45%,

et prenant en compte :

- l'absence de comparaison directe *versus* rituximab ou éculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison *versus* efgartigimod alfa, ravulizumab, zilucoplan ou rozanolixizumab en raison d'un développement concomitant,
- les quantités d'effet modestes observées chez l'adulte, inférieures aux seuils de pertinence clinique,
- l'absence d'une démonstration de l'efficacité du nipocalimab chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, les données d'efficacité étant purement exploratoires et issues d'une étude non comparative avec des limites méthodologiques associées (absence de groupe contrôle, faible effectif (N=9 patients), incertitude sur la transposabilité des données à la pratique française dans un contexte hospitalier),
- l'incertitude sur la tolérance à long terme, notamment des anomalies du bilan lipidique chez l'adulte et le sujet jeune, dans un contexte de maladie chronique,
- l'absence de données de qualité de vie robustes chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, critère pertinent dans cette pathologie,

la Commission considère que IMAAVY (nipocalimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- La myasthénie est une maladie auto-immune grave, rare et invalidante entrainant des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive qui peuvent altérer la qualité de vie et l'autonomie des patients. Les formes graves pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement de fond à visée curative, en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus, au regard des quantités d'effet modestes observées *versus* placebo chez l'adulte (inférieures aux seuils de pertinence clinique), de l'absence de données robustes chez

l'adolescent âgé de 12 ans et plus, et de l'absence de données robustes permettent de le positionner par rapport aux alternatives disponibles,

➔ IMAAVY (nipocalimab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie au regard des alternatives disponibles,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, dans un contexte de médicament réservé à l'usage hospitalier, et le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage,

IMAAVY (nipocalimab) 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 IMAAVY (nipocalimab) 185 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de IMAAVY (nipocalimab) 185 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-Ach) ou anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK), en association au traitement standard.

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.

© Haute Autorité de santé – juillet 2026