

N/Réf.

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
Vyvgart 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 14/01/2022, recevable le 2803/2022 et complétée le 16/06/2022

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Vyvgart 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion

DCI: Efgartigimod alfa

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Vyvgart est indiqué pour l'adulte pour les patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Vyvgart 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion» dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette(ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date : **30 JUIN 2022**

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
-

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Vyvgart fait en parallèle l'objet d'une demande d'AMM centralisée pour laquelle le CHMP a rendu un avis favorable le 23 Juin 2022 en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach +)

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé correspond à celui déposé et évalué en parallèle dans le cadre de la demande d'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et sont acceptables dans le cadre de l'accès précoce.

- Au plan clinique :

Afin de démontrer l'efficacité d'efgartigimod dans la Myasthénie auto-immune généralisée (MG), le laboratoire a mené une seule étude clinique de phase 3 randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de 26 semaines qui a inclut deux cycles de traitement d'efgartigimod pour la plupart des patients. Une étude d'extension est actuellement en cours afin d'évaluer l'effet et la sécurité d'efgartigimod ainsi que les données de tolérance à long terme.

167 patients ont été inclus dans l'étude pivot randomisée : 84 dans le bras efgartigimod et 83 dans le bras placebo. Au total, 156 patients (93 %) ont terminé la période de 26 semaines de l'étude.

Dans cette étude le traitement était administré par cycle. Un cycle correspondait à une période de 4 semaines de traitement par efgartigimod (10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure à administrer une fois par semaine) ou placebo suivi d'un minimum 4 semaines sans traitement. Ce cycle de 8 semaines minimum pouvait être suivi d'un autre cycle en fonction de la réponse clinique selon le même principe. Le même schéma posologique est proposé dans le cadre de l'accès précoce.

Etant donné le caractère orphelin de la pathologie, une seule étude pivot est acceptable.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un diagnostic de Myasthénie généralisée auto-immune confirmé par EMG (électromyogramme) et/ou un test de chlorure d'édrophonium positif et /ou ayant démontré une amélioration des signes de MG lors de la prise orale d'inhibiteurs d' Acétylcholinestérase (AChE). Les patients pouvaient présenter une sérologie positive ou négative pour les anticorps anti récepteur à l'acétylcholine (aRACH+ ou aRACH-), une classification clinique MGFA de classe II à IV avec une symptomatologie persistante comme en témoigne le score total MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) ≥ 5 . Les patients devaient recevoir au moins un traitement pour la myasthénie (inhibiteurs de la cholinestérase, corticostéroïdes, immunosuppresseurs), à doses stables pendant la durée de l'étude.

Parmi les 167 patients inclus, 129 (77 %) patients étaient aRACH+ à la baseline : 65/84 dans le bras efgartigimod et 64/83 dans le bras placebo. 38 (23%) patients étaient aRACH négatifs.

À l'inclusion, la majorité des patients étaient traités de manière concomitante par des anticholinestérases (83 %), des corticostéroïdes (76 %) et d'autres immunosuppresseurs (61 %) et aucun changement n'était autorisé au cours de l'étude. La majorité (93,4 %) avaient reçu au moins 2 traitements antérieurs et 77,2 % des patients avaient au moins reçus 3 traitements antérieurs.

Le critère principal de l'étude était le pourcentage de patients aRACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement. Un patient répondeur MG-ADL était défini dans cette étude comme un patient qui présente une diminution d'au moins 2 points du score initial de MG-ADL, persistant pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution d'au moins 2 points observée au plus tard dans la semaine qui suit la dernière perfusion (2 points étant considéré comme la différence minimale cliniquement pertinente pour cette échelle).

Il paraît important de souligner, considérant ce critère principal, que cette étude pivot visait donc à évaluer l'effet à court terme (c'est à dire après un cycle de traitement) de l'efgartigimod chez les patients aRACH+ uniquement.

Les critères secondaires visaient notamment à évaluer le pourcentage de répondeurs au questionnaire QMG (Quantitative myasthenia gravis). Un patient répondeur QMG était défini comme un patient qui présente une diminution d'au moins 3 points du score total de QMG (par rapport à la valeur initiale pendant au moins 4 semaines consécutives et dont la première de ces diminutions se produit au plus tard 1 semaine après la dernière perfusion du médicament expérimental). Le pourcentage de patients répondeurs dans la population totale de l'étude, c'est à dire aRACH+ et aRACH- sur le score MG-ADL était un des critères secondaires.

Le pourcentage de patients présentant une diminution d'au moins 2 points du score total de MG-ADL pendant 4 semaines consécutives lors du cycle 1, était plus élevé dans le bras efgartigimod comparé au bras placebo pour les patients aRACH+ (soit 44 / 65 [68 %]) dans le bras efgartigimod versus (19/64 [30 %]) dans le bras placebo ; (OR 4,95 [IC à 95 % 2,21–11,53], $p < 0,0001$). Le résultat du critère principal de l'étude était statistiquement significatif.

Le pourcentage de répondeurs au QMG était également statistiquement en faveur de l'efgartigimod comparé au placebo.

Chez les 38 patients aRACH- inclus dans l'étude : 13/19 (68%) patients dans le bras efgartigimod étaient répondeurs MG-ADL au cycle 1 versus 12/19 (63%) répondeurs MG-ADL dans le bras placebo. L'effet chez les patients aRACH- a été étudié comme critère d'évaluation secondaire dans l'étude. Aucune différence entre les bras de traitement sur les répondeurs MG-ADL n'a été observée chez les patients séronégatifs et on pourra noter un effet placebo très important (63,2 %). Le nombre de patients est limité chez les patients aRACH- et les données sont descriptives. Ces données ne permettent pas de considérer l'indication incluant les patients aRach- telle que revendiquée initialement par le demandeur (patients Rach+ et Rach-) dans le cadre de l'accès précoce.

Dans cette étude, la majorité des patients ont reçu 2 cycles de traitement. Pour ces patients, le taux de réponse au traitement au cycle 2 était similaire à ce qui a été observé au cycle 1.

Dans le bras efgartigimod, la durée médiane du cycle 1 (temps à partir de la première perfusion du cycle 1 jusqu'à la première perfusion du cycle 2 ou dernière visite de l'étude) était de 10 semaines (IQR 71–113 jours). Dans le bras placebo : la durée médiane du cycle 1 jusqu'à administration d'un 2ème cycle était aussi de 10 semaines (71–141 jours).

Ces résultats suggèrent donc que l'efgartigimod est efficace comparé au placebo dans le traitement de la MG chez les patients adultes symptomatiques en association avec un traitement immunosuppresseurs (soit les corticoïdes, soit un immunosuppresseur) et présentant des Anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach+).

Dans l'ensemble, les données de sécurité disponibles issues du programme de développement clinique suggèrent que l'efgartigimod a été généralement bien toléré. L'efgartigimod semble être associé à un risque plus élevé d'infections notamment des infections virales herpétiques et fongiques. Les données disponibles à ce stade ne montrent pas d'augmentation du risque d'infections graves et de cancer liés aux propriétés immunosuppressives de l'efgartigimod ; cependant, ces données sont limitées et ne permettent pas de conclure actuellement sur ces risques.

L'Efgartigimod est actuellement disponible dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnel pour les patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

Le laboratoire précise par ailleurs que la prise en charge thérapeutique des patients avec efgartigimod devra être validée par une équipe d'experts d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS. Dans les situations où l'indication est plus difficile à poser, une validation par le biais d'une réunion de

concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS.

Ceci est conforme aux recommandations nationales selon lesquelles lorsque les traitements immunosuppresseurs de première ligne (soit les corticoïdes, soit l'azathioprine, soit l'association des deux) n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés, l'avis d'un centre de référence est nécessaire afin de prendre en charge au mieux ces myasthénies dites réfractaires aux traitements de premières lignes. En effet, dans ces situations, le choix du traitement est complexe et dépend de nombreux facteurs tels que la gravité du tableau clinique, le terrain, les délais d'action des différents traitements et de leurs effets indésirables.

En conclusion, compte tenu des éléments détaillés précédemment et notamment de résultats positifs de l'étude de phase 3 dans la MG, prenant en compte l'avis favorable à la demande d'AMM au niveau européen et la complexité de la prise en charge de cette maladie grave nécessitant une évaluation par des centres de référence, le rapport bénéfice / risque est présumé positif dans le cadre d'un accès précoce en association au traitement standard de la MG chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach+) restant symptomatiques et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles.

L'indication devra être validée par une équipe d'experts d'un centre de référence ou de compétence appartenant à la filière FILNEMUS, une validation par une RCP nationale pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Vyvgart 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique : **en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles.**