

Décision n°2022.0279/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité VYVGART, reçue le 14 janvier 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées du 24 janvier au 3 mars 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 4 mars ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 28 mars au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 16 mai 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 16 juin 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 30 juin 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VYVGART, dans l'indication « traitement des patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles ».

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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 » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000. L'évolution de la maladie est variable et imprévisible. Elle 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. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.

- Dans la mesure où VYVGART doit être utilisé chez les patients restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ADAPT, du besoin insuffisamment couvert et ce, malgré l'incertitude quant au maintien de l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Le plan de développement a été jugé adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Vyvgart 20mg/mL, solution à diluer pour perfusion

du laboratoire PHARMA BLUE

dans l'indication « 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 ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en neurologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

efgartigimod alfa

VYVGART 20 mg/mL,**Solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 juillet 2022**

- **Myasthénie**
- **Secteur : Hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « 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. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	10
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	10
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.	Conclusions de la Commission	21
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	22

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, « chez les adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

L'efgartigimod alfa fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis le 17 décembre 2021 dans la même indication que la présente demande d'accès précoce.

Le médicament VYVGART (efgartigimod alfa) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans l'indication faisant l'objet de la présente demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'AMM européenne a été déposée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 29 juillet 2021 dans une indication plus large que celle concernée par la présente demande d'accès précoce, à savoir : « VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée ».

L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn, responsables du recyclage physiologique des immunoglobulines G (IgG). En bloquant le récepteur FcRn, l'efgartigimod alfa peut réduire les taux d'IgG de manière spécifique en favorisant leur élimination, y compris les auto-anticorps pathogènes en cause dans la myasthénie auto-immune.

VYVGART (efgartigimod alfa) a obtenu le statut de médicament orphelin le 21 mars 2018.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication en date du 30/06/2022 : « VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué 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. ».

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Indication revendiquée par le laboratoire : « VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué 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 ».

Sous-indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées : « VYVGART (efgartigimod alfa) est indiqué 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. ».

3. Posologie et mode d'administration

« L'efgartigimod alfa doit être administré par un professionnel de santé et sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de pathologies neuromusculaires.

Posologie

La dose recommandée est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. L'administration des cycles de traitement

suivants dépend de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à un autre (voir rubrique 5.1 du RCP).

Durant le programme de développement clinique, le délai le plus court pour démarrer un nouveau cycle de traitement était de 7 semaines après la première perfusion du cycle précédent. La sécurité de l'instauration d'un nouveau cycle de traitement moins de 7 semaines après le début de traitement du cycle précédent n'a pas été établie.

Chez les patients pesant 120 kg ou plus, la dose recommandée est de 1200 mg (3 flacons) par perfusion (voir rubrique 6.6 du RCP).

Dose oubliée

Si une perfusion programmée n'est pas possible, le traitement peut être administré jusqu'à 3 jours avant ou après la date programmée. Le schéma d'administration initial doit ensuite être repris jusqu'à la fin du cycle de traitement. Si l'administration d'une dose doit être repoussée de plus de 3 jours, ne pas administrer la dose, afin de respecter un intervalle d'au moins 3 jours entre deux doses consécutives.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Les données de sécurité et d'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère sont limitées, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Les données de sécurité et d'efficacité concernant les patients atteints d'insuffisance rénale modérée sont très limitées et elles sont inexistantes concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod alfa chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse, comme décrit à la rubrique 6.6 du RCP. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux. Diluer dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant administration.

Le médicament doit être administré sur 1 heure. En cas de réactions à la perfusion, la perfusion peut être temporairement interrompue ou son débit ralenti (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour des instructions détaillées sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP. ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La myasthénie, aussi appelée *myasthenia gravis* (MG) ou myasthénie acquise, est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort. La myasthénie affecte dans 60 % des cas des adultes âgés de moins de 40 ans, avec 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^{1,2} et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000².

La myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique qui entraîne une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, pouvant toucher plusieurs muscles. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires (avec ptosis et diplopie) mais après un an d'évolution chez 80 à 90 % des patients, d'autres territoires sont affectés (muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) : la myasthénie est alors généralisée¹.

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas¹) ou un thymome (15 à 20 % des cas¹).

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), ceux-ci étant présents chez 3/4 des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge¹.**

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 ans¹. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)¹ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients¹. 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 l'*American Foundation for Myasthenia gravis* (MGFA) en 5 classes, allant du déficit des muscles oculaires (classe I) à la nécessité d'une intubation (classe V) (cf. Tableau 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

² Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2022 - Numéro 2 : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

Tableau 1. Classification MGFA (Source : AFM Téléthon - Fiche technique myasthénie auto-immune : le suivi. Septembre 2013)

Classe I	Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.
Classe II	Déficit discret des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. II a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. II b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe III	Déficit modéré des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. III a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. III b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe IV	Déficit sévère des muscles autres que les muscles oculaires. Déficit possible des muscles oculaires, de quelque sévérité qu'il soit. IV a : atteinte prédominante des muscles des membres ou axiaux. IV b : atteinte prédominante des muscles oropharyngés ou respiratoires.
Classe V	Nécessité d'une intubation (avec ou sans ventilation mécanique).

Entre 10 à 20 % des patients³ atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards. Aucune définition consensuelle de la myasthénie réfractaire n'existe à ce jour.

La myasthénie est une maladie chronique invalidante dont les symptômes impactent la qualité de vie des patients⁴ sur le plan quotidien (fatigabilité physique et intellectuelle, faiblesse, mobilité, etc.), familial, social et professionnel ou scolaire (réorientation professionnelle ou absence d'emploi) et peuvent être à l'origine de troubles anxieux et/ou de dépression⁵. Ce retentissement sur la qualité de vie est corroboré par les associations de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

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, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales et limiter l'évolutivité de la maladie⁶.

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

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

⁴ Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, et al. Impact réel de la myasthénie rapporté par les patients: données initiales de l'étude MyRealWorld MG. 18èmes Journées de la Société Française de Myologie, St-Etienne, 24-26 Novembre 2021

⁵ Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay Setl. A review of psychiatric comorbidity in myasthenia gravis. Cureus. 2020;12(7):e9184

⁶ 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 11/04/2022).

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),
- soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou 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 patients⁶.

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 2015⁶ :

- le rituximab, proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine,
- la ciclosporine et le tacrolimus, proposés en cas de myasthénie réfractaire aux autres traitements,
- et le cyclophosphamide, réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, 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. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁶.

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome, impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie, sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macroinvasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases. Le consensus international a récemment actualisé⁷ le positionnement de la thymectomie dans la myasthénie généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX⁸, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de myasthénie généralisée non thymomateuse présentant des anticorps anti-RACH, dans un objectif de minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

Dans les situations spécifiques de myasthénie réfractaire, seule la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-RACH. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge en France dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018)⁹.

A noter que la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 19 mai 2022 dans « le 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

⁷ Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87:419-25.

⁸ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:511-22.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

Le consensus international 2021⁷ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement.

Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par l'intermédiaire de l'immunothérapie à court terme : les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et de la disponibilité hospitalière. Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements^{10,11}.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés, à la date de l'évaluation, au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population que celle visée par l'indication concernée pour l'autorisation d'accès précoce, à savoir 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.

4.2.2.1 Médicaments

SOLIRIS (eculizumab) est le seul traitement disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis CT du 27 juin 2018)¹². Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Dans les situations de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire (i.e. non-contrôle de la myasthénie ou d'intolérance aux traitements) aux traitements immunomodulateurs de première ligne (soit corticoïdes, soit azathioprine, soit association des deux), le PNDS 2015 cite des options thérapeutiques de seconde ligne utilisées hors AMM⁶ : rituximab (MABTHERA), ciclosporine (NEORAL), tacrolimus (PROGRAF) et cyclophosphamide (ENDOXAN). L'avis d'un centre de référence est nécessaire avant instauration de ces traitements.

De plus, le PNDS 2015 cite également l'usage des immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) nécessaires en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients⁶. Ces spécialités mentionnées ci-dessus sont par conséquent retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents

A noter que la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 19 mai 2022 dans « le 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

¹⁰ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15:167–78

¹¹ DGS. Note d'information du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44786> (consulté en ligne le 11/04/2022).

¹² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS du 27/06/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ». Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaires en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients⁶.

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 2021⁷ 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.

• Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.

4.2.3 Traitements appropriés

La spécialité SOLIRIS (eculizumab), seule spécialité disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine, n'est pas prise en charge dans cette indication (cf. contexte supra).

Dans les situations de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire aux traitements immunomodulateurs de première ligne (corticoïdes, azathioprine ou association des deux), les traitements hors AMM suivants sont cités comme options thérapeutiques de seconde ligne par le PNDS 2015 : rituximab (MABTHERA), ciclosporine (NEORAL), tacrolimus (PROGRAF) et cyclophosphamide (ENDOXAN)⁶. Il est toutefois précisé qu'aucun de ces traitements de seconde ligne n'a démontré sa supériorité et que leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁶. Ces traitements comportent par ailleurs des effets secondaires sérieux.

A noter que le consensus international mis à jour en 2021 a positionné le rituximab en option thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance aux autres immunosuppresseurs chez les patients atteints de myasthénie généralisée avec anticorps anti-Rach+ en précisant que son efficacité était incertaine chez ces patients. L'effet rémanent du rituximab est à ce jour inconnu.

Le PNDS 2015 cite l'usage des immunoglobulines intra-veineuses et échanges plasmatiques en traitement de fond chez certains patients réfractaires à tout autre traitement. L'accès à ces thérapeutiques en France est cependant limité par les tensions d'approvisionnement et ruptures de stock rapportées et qui se sont accrues dans le contexte de la Covid-19 associé à une baisse au niveau mondial de la collecte de sang et de plasma¹³.

¹³ ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-desindications#:~:text=L'ANSM%20a%20%C3%A9t%C3%A9%20inform%C3%A9,contexte%20de%20la%20Covid%2D19>. (consulté en ligne le 11/07/2022).

Le consensus international 2021 cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Celle-ci est cependant réservée à des patients sélectionnés (devant notamment être stabilisés sur le plan neurologique).

A noter que la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM depuis le 19 mai 2022 dans « le 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) ».

- **Conclusion**

Dans la mesure où VYVGART doit être utilisé chez les patients restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié chez l'adulte symptomatique en cas de non-réponse, de non-éligibilité ou d'intolérance aux alternatives actuellement disponibles dans cette maladie grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 30/06/2022 que l'efficacité et la sécurité de VYVGART (efgartigimod alfa), sont fortement présumées dans la sous-indication suivante : « 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. ».

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

VYVGART (efgartigimod alfa) représente une nouvelle modalité de prise en charge 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 susceptible d'apporter un changement substantiel aux adultes en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

- Etude principale de phase III comparative versus placebo ADAPT (ARGX-113-1704)

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, et réalisée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée (MGg) traités par l'efgartigimod alfa.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'efgartigimod alfa par le pourcentage de répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement chez les patients séropositifs pour les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH+).

Pour être inclus dans l'étude les patients devaient être âgés de 18 ans et plus, avec un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grade II, III ou IVa et IVb selon la classification de la MGFA, un score MG-ADL¹⁴ total ≥ 5 (dont plus de 50% à des symptômes non-oculaires) et **recevant au moins un traitement concomitant pour la myasthénie à dose stable**¹⁵.

Les patients ayant un score MGFA de classe I et V, ayant reçu un traitement par rituximab ou eculizumab dans les 6 mois précédant la première dose, **un traitement par immunoglobulines IV ou échanges plasmatiques dans le mois précédant la visite d'éligibilité** ou ayant eu une thymectomie réalisée dans les 3 mois précédant la visite d'éligibilité n'étaient pas éligibles pour cette étude.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir l'efgartigimod alfa à la dose de 10 mg/kg ou un placebo correspondant administré en 4 perfusions IV (jour 1, 8, 15 et 22) sur une période d'une heure (125 mL par perfusion) à chaque cycle de traitement (dose maximale d'efgartigimod alfa par perfusion : 1200 mg). La randomisation était stratifiée selon le statut japonais¹⁶, le statut anticorps anti-récepteur à l'acétylcholine (RACH+/RACH-) et le traitement de référence (patients traités/non traités par immunosuppresseur non stéroïdien).

Les patients pouvaient recevoir un traitement d'urgence en cas d'aggravation de la myasthénie¹⁷ selon l'investigateur (IgIV, échanges plasmatiques, immunoadsorption, ou augmentation de la dose de corticostéroïdes utilisés seuls ou en association) et arrêtaient alors l'étude.

En cas de dose manquée, les patients restaient dans l'étude.

La durée totale de l'étude était de 28 semaines et comprenait une période d'éligibilité de 2 semaines et une séquence de traitement, incluant un cycle de traitement de 8 semaines et un cycle inter-traitement d'une durée variable selon la réponse clinique du patient à l'efgartigimod alfa.

Chaque séquence de traitement de 8 semaines comprenait :

- Un cycle de traitement de 3 semaines (PT) durant laquelle les patients recevaient une perfusion hebdomadaire d'efgartigimod alfa à la dose de 10 mg/kg ou de placebo, en plus des traitements concomitants de la MG et,

¹⁴ Le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) est obtenu à partir d'un auto-questionnaire spécifique de la myasthénie sur les symptômes au quotidien et le statut fonctionnel en 8 questions scorées de 0 (normal) à 3 (très sévère). Le score total varie de 0 (asymptomatique) à 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

¹⁵ Les traitements concomitants de la myasthénie autorisés étaient :

- Immunosuppresseurs non stéroïdiens (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide) : traitement initié au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude et en l'absence de modification de dose au cours des 3 mois précédant la visite d'éligibilité,
- Corticoïdes : traitement initié au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude et en l'absence de modification de dose au cours des 3 mois précédant la visite d'éligibilité,
- Anticholinestérasique : dose stable depuis au moins 2 semaines avant la visite d'éligibilité.

¹⁶ Un patient était considéré comme japonais si :

- l'ensemble de ces deux parents et de ces deux grands-parents japonais et,
- il est de nationalité japonaise et,
- il est né au Japon ou n'a pas vécu hors du Japon pendant plus de 10 ans au total et,
- vit actuellement au Japon.

¹⁷ L'aggravation de la myasthénie était définie par de nouveaux symptômes ou par une aggravation des symptômes existants respiratoires/bulbaires quantifiée par une augmentation ≥ 2 points du score MG-ADL pour chaque élément.

- Un cycle inter-traitement de 5 semaines (PIT) durant laquelle les patients étaient traités par les traitements concomitants de la MG uniquement. La durée d'un cycle inter-traitement pouvait varier d'un patient à l'autre et pour chaque patient d'un cycle à l'autre.

Les cycles de traitement suivants étaient initiés en fonction de la réponse clinique¹⁸ du patient mesurée par le score MG-ADL.

A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en ouvert (étude ADAPT+, présentée à la rubrique « 4.5.2.2. Tolérance » du présent avis) pour recevoir l'efgartigimod alfa en ouvert pendant une période allant jusqu'à 3 ans. De même, les patients qui avaient besoin d'un nouveau cycle de traitement et qui ne pouvaient pas le terminer dans le cadre de l'étude ADAPT+ pouvaient entrer directement dans l'étude d'extension ADAPT+.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement. Un patient était considéré comme répondeur s'il avait une diminution persistante ≥ 2 points du score initial de MG-ADL pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion.

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique stratifié sur les variables suivantes : japonais, traitement concomitant de la MG par immunosuppresseur non stéroïdien, et ajusté sur le score MG-ADL total à l'inclusion comme covariable.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient les suivants :

1. Pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score QMG¹⁹ lors du premier cycle de traitement. Un patient répondeur clinique pour le score QMG était défini comme un patient présentant une diminution d'au moins 3 points du score initial de QMG, persistante pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution d'au moins 3 points observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion,
2. Pourcentage de patients RACH+ et RACH- répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement,
3. Pourcentage de temps pendant lequel les patients RACH+ présentent une « amélioration cliniquement pertinente » du score MG-ADL total, jusqu'au jour 126,
4. Délai entre le jour 28 (une semaine après la 4^{ème} perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour un deuxième cycle de traitement, mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+,
5. Pourcentage de patients RACH+ répondeurs précoces sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement. Un patient répondeur précoce pour le score MG-ADL était défini comme tel si une diminution d'au moins 2 points du score initial de MG-ADL survenait dans les 2 premières semaines suivant la première ou la deuxième perfusion au maximum, pendant au moins 4 semaines consécutives.

L'analyse a été hiérarchisée afin de contrôler l'erreur de type I sur les critères de jugement principal et secondaires. La séquence hiérarchique était la suivante : le critère de jugement principal, considéré

¹⁸ Un patient pouvait initier un nouveau cycle de traitement si tous les critères suivants étaient remplis :

- Le patient a terminé le cycle de traitement précédent (c'est-à-dire une période de 8 semaines après la première perfusion) et,
- Le patient a un score MG-ADL total ≥ 5 avec plus de 50% du score total attribué à des symptômes non oculaires et,
- Le cycle de traitement peut commencer au plus tard au jour 127 et peut être terminé dans le délai de l'étude (26 semaines) et,
- Dans le cas où le patient était répondeur sur le score MG-ADL au cycle précédent et qu'il a perdu sa réponse.
La perte de réponse était définie comme un patient qui ne présentait plus de diminution d'au moins 2 points sur le score MG-ADL total par rapport au score à l'initiation du cycle correspondant.

¹⁹ 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. Chaque item est scoré de 0 (normal) à 3 (symptôme sévère). Le score total varie de 0 (normal) à 39 (très sévère) points. Seuil de pertinence clinique : $\Delta\text{QMG} \geq 3,5$ points.

comme un *gatekeeper*, était testé au risque alpha bilatéral de 5%. Si le test était significatif sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient testés selon l'ordre défini ci-dessus à priori. En l'absence de significativité au risque alpha de 5%, la séquence hiérarchique était interrompue.

Les critères de jugement secondaires relatifs aux scores MG-ADL et QMG étaient analysés à l'aide d'un modèle de régression logistique similaire à celui utilisé pour le critère de jugement principal, avec pour les analyses sur la population totale le statut sérologique RACH comme facteur de stratification supplémentaire.

Le critère de jugement secondaire « pourcentage de temps pendant lequel les patients RACH+ présentent une amélioration cliniquement pertinente du score MG-ADL total » a été analysé à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le score total à l'inclusion comme covariables. Le modèle a été stratifié selon les mêmes variables que le critère de jugement principal.

Les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés ont été analysés dans la population mITT, correspondant à l'ensemble des patients randomisés avec un score MG-ADL à l'inclusion et au moins une valeur du score MG-ADL après l'inclusion.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Population totale

Au total, 167 patients ont été randomisés dans l'étude et constituent la population totale de l'étude (84 dans le groupe efgartigimod et 83 dans le groupe placebo).

Parmi ces patients, 156 (93,4%) ont terminé l'étude. Il y a eu 5 arrêts de traitement dans le groupe efgartigimod et 10 dans le groupe placebo. La principale cause d'arrêt du traitement a été la survenue d'un événement indésirable (EI), qui a été signalé chez 5 (3,0 %) patients au total : 3 (3,6 %) patients dans le groupe efgartigimod alfa et 2 (2,4 %) patients dans le groupe placebo.

La totalité (100%) des patients de l'étude a suivi un cycle de traitement, 71,9% (120/167) a suivi un deuxième cycle de traitement et 6,0% (10/167) a suivi un troisième cycle de traitement (=nombre maximal de cycle reçu). Les patients ont majoritairement reçu 4 perfusions au cours de chaque cycle.

Tableau 2. Effectif et durée des cycles – étude ADAPT (population de tolérance)

	Population totale				Population RACH+			
	Efgartigi- mod alfa (N=84)	Placebo (N=83)	Total (N=167)	Durée médiane	Efgartigi- mod alfa (N=65)	Placebo (N=64)	Total (N=129)	Durée médiane
N° cycle	N (%)			Jour (min – max)	N (%)			Jour (min – max)
Cycle 1	84 (100)	83 (100)	167 (100)	72,0 (16 – 190)	65 (100)	64 (100)	129 (100)	71,0 (16 – 190)
Cycle 2	63 (75,0)	57 (68,7)	120 (71,9)	71,0 (56 – 127)	51 (78,5)	43 (67,1)	94 (72,9)	71,0 (56 – 127)
Cycle 3	7 (8,0)	3 (3,6)	10 (6,0)	59,0 (15 – 67)	7 (10,8)	1 (1,6)	8 (6,2)	58,0 (15 – 61,5)

Au cours de l'étude, il y a eu 15,0% (25/167) de déviations majeures au protocole portant majoritairement sur le traitement (5,4%).

L'âge médian (min-max) des patients était de 45 ans (19 – 81 ans) et 70,7% des patients étaient des femmes. L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de MG était de 7,36 ans (0,2 - 51,8 ans).

La majorité des patients (95,7%) avaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade II-IIa : 19,8% ; grade II-IIb : 19,2% ; grade III-IIIa : 26,9% ; grade III-IIIb : 30,5%). Le score MG-ADL total moyen [ET] à l'inclusion était de 9,0 [2,46] (dont 9,2 [2,6] dans le groupe efgartigimod alfa et 8,8 [2,3] dans le groupe placebo) et le score QMG moyen [ET] à l'inclusion était de 15,9 [4,80].

Une thymectomie a été rapportée chez 95 (56,9 %) patients, dont 59 (70,2 %) patients dans le groupe efgartigimod alfa et 36 (43,4 %) patients dans le groupe placebo.

Population RCh+

Au total, la population RCh+ est constituée de 129 patients dont 65 dans le groupe efgartigimod alfa et 64 dans le groupe placebo.

La totalité des patients de l'étude a suivi un cycle de traitement, 72,9% (92/129) a suivi un deuxième cycle de traitement et 6,2% (8/129) a suivi un troisième cycle de traitement (=nombre maximal de cycle reçu). Les patients ont majoritairement reçu 4 perfusions au cours de chaque cycle.

L'âge médian (min-max) des patients était de 45 ans (19 – 81 ans) et 66,7% des patients étaient des femmes. L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de MG était de 6,59 ans (0,2 – 45,3 ans).

La majorité des patients (96,2%) avaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade II-IIa : 21,7% ; grade II-IIb : 19,4% ; grade III-IIIa : 26,4% ; grade III-IIIb : 28,7%). Le score MG-ADL total moyen [ET] à l'inclusion était de 8,8 [2,32] (dont 9,0 [2,5] dans le groupe efgartigimod alfa et 8,6 [2,1] dans le groupe placebo) et le score QMG moyen [ET] à l'inclusion était de 16,0 [4,78].

Une thymectomie a été rapportée chez 75 (58,1%) patients, dont 45 (69,2 %) patients dans le groupe efgartigimod alfa et 30 (46,9 %) patients dans le groupe placebo.

Les traitements précédemment reçus par les patients de chacune des 2 populations (totale et RCh+) sont détaillés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 3. Traitements antérieurs de la MG – étude ADAPT (population de tolérance)

N (%)	Population totale		Population RCh+	
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)
≥1 traitement préalable de la MG	84 (100)	83 (100)	65 (100)	64 (100)
≥2 traitements préalables de la MG	76 (90,5)	80 (96,4)	61 (93,8)	63 (98,4)
≥3 traitements préalables de la MG	60 (71,4)	69 (83,1)	49 (75,4)	53 (82,8)
≥1 traitement préalable par immunosuppresseur NS	62 (73,8)	57 (68,7)	47 (72,3)	43 (67,2)
≥2 traitements préalables par immunosuppresseur NS	14 (16,7)	13 (15,7)	13 (20,2)	10 (15,6)
≥3 traitements préalables par immunosuppresseur NS	3 (3,6)	5 (6,0)	2 (3,1)	4 (6,3)

MG : myasthénie généralisée ; NS : non-stéroïdien

Les traitements concomitants reçus par les patients de chacune des 2 populations (totale et RCh+) sont détaillés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 4. Traitements concomitants de la MG – étude ADAPT (population de tolérance)

	Population totale		Population RCh+	
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)
Anticholinestérasiques	71 (84,5)	67 (80,7)	57 (87,7)	57 (89,1)

Ambénomium	9 (10,7)	5 (6,0)	10 (15,4)	4 (6,3)
Pyridostigmine	32 (73,8)	62 (74,7)	49 (75,4)	53 (82,8)
Corticoïdes	60 (71,4)	67 (80,7)	46 (70,8)	51 (79,7)
Immunosuppresseurs non stéroïdiens	51 (60,7)	51 (61,4)	40 (61,5)	37 (57,8)
Azathioprine	24 (28,6)	26, (31,3)	20 (30,8)	21 (32,8)
Mycophénolate mofétil ou sodique	11 (13,1)	7 (8,4)	7 (10,8)	3 (4,7)
Ciclosporine	13 (15,1)	11 (13,3)	11 (16,9)	9 (14,1)
Cyclophosphamide	2 (2,4)	2 (2,4)	2 (3,1)	2 (3,1)
Méthotrexate	0	2 (2,4)	0	2 (3,1)
Tacrolimus	2 (2,4)	3 (3,6)	1 (1,5)	0
Classe médicamenteuse				
1 classe médicamenteuse	24 (28,6)	15 (18,1)	19 (29,2)	11 (17,2)
2 classes médicamenteuses	22 (26,2)	28 (33,7)	14 (21,5)	22 (34,4)
3 classes médicamenteuses	38 (45,2)	38 (45,8)	32 (49,2)	30 (46,9)

Résultat du critère de jugement principal (population mITT)

La supériorité de l'efgartigimod alfa a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC_{95%} [2,21 ; 11,53], p<0,0001).

A noter que parmi les 44 (67,7 %) patients répondeurs, la réponse a débuté à la semaine 1 pour 23 (52,3 %) d'entre eux et à la semaine 2 pour 14 (31,8 %) patients. La durée de la réponse sur l'échelle MG-ADL a été ≥ 6 semaines chez 39 (88,6%) répondeurs, ≥ 8 semaines chez 25 (56,8%) répondeurs, ≥12 semaines chez 15 (34,1 %) et chez ≥ 18 semaines 8 (18,2 %) (critères de jugement exploratoires).

Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés (population mITT)

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique des tests dans le tableau 6 ci-dessous.

La supériorité de l'efgartigimod alfa a été démontrée par rapport au placebo sur les 3 premiers critères secondaires hiérarchisés. Aucune différence n'a été démontrée entre les groupes de traitement sur le délai entre le jour 28 (une semaine après la 4^{ème} perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour un deuxième cycle de traitement, mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique est interrompue et les résultats sur le dernier critère secondaire hiérarchisé (pourcentage de patients RACH+ répondeurs précoces sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement) ne seront pas présentés.

Tableau 5. Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés – étude ADAPT (population mITT)

	Population totale		Population RACH+		Résultats
	Efgartigimod (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigimod (N=65)	Placebo (N=64)	
1. Pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score QMG lors du premier cycle de traitement	-	-	41 (63,1)	9 (14,1)	OR=10,84 [4,18 ; 31,20] p<0,0001

2. Pourcentage de patients (population totale) répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement	57 (67,9)	31 (37,3)	-	-	OR=3,67 [1,85 ; 7,58] p<0,0001
3. Pourcentage moyen (ET) de temps pendant lequel les patients RACH+ présentent une « amélioration cliniquement pertinente » du score MG-ADL total, jusqu'au jour 126	-	-	48,7 (6,2)	26,7 (6,3)	Différence=22,1 [10,95 ; 33,18] p=0,0001
4. Délai médian (min, max) entre le jour 28 (une semaine après la 4ème perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour un deuxième cycle de traitement, mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+	-	-	35,0 (29,0-43,0)	8,0 (1,0-30,0)	p=0,2604

Qualité de vie

La qualité de vie des patients adultes traités par efgartigimod alfa a été évaluée dans l'étude ADAPT parmi les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés à l'aide de 2 questionnaires : MG-ADL et QMG. Les résultats significatifs sont décrits ci-dessus.

4.5.2.2 Tolérance

- Etude principale de phase III comparative versus placebo ADAPT (ARGX-113-1704)

La durée moyenne (ET) de l'étude a été de 151,5 (22,4) jours dans le groupe efgartigimod alfa et de 151,7 (29,6) jours dans le groupe placebo.

Au total, 77,4% (65/84) des patients du groupe efgartigimod alfa et 84,3% (70/83) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) sont décrits dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 6. EI les plus fréquemment retrouvés - étude ADAPT (population de tolérance)

EI, n (%)	Population totale	
	Groupe efgartigimod alfa (n=84)	Groupe placebo (n=83)
Céphalées	24 (28,6)	23 (27,7)
Rhinopharyngite	10 (11,9)	15 (18,1)
Nausées	7 (8,3)	9 (10,8)
Diarrhées	6 (7,1)	9 (10,8)
Infection du tractus respiratoire supérieur	9 (10,7)	4 (4,8)
Infection du tractus urinaire	8 (9,5)	4 (4,8)

Aucun patient n'a présenté de crise myasthénique dans le groupe efgartigimod alfa contre un patient (1,2%) dans le groupe placebo.

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés au cours de l'étude et sont décrits dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 7. EI d'intérêt particulier les plus fréquemment retrouvés – étude ADAPT (population de tolérance)

Groupe efgartigimod alfa	Groupe placebo
--------------------------	----------------

	(n=84)		(n=83)	
EI d'intérêt particulier	n (%)	durée médiane (min-max) (jour)	n (%)	durée médiane (min-max) (jour)
Rhinopharyngite	10 (11,9)	9,0 (5-19)	15 (18,1)	6,0 (2-55)
Infection du tractus respiratoire supérieur	9 (10,7)	12,0 (4-17)	4 (4,8)	6,0 (3-16)
Infection du tractus urinaire	8 (9,5)	12,5 (1-39)	4 (4,8)	15, (7-29)
Bronchite	5 (6,0)	13,0 (7-21)	2 (2,4)	8,5 (6-11)

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 3,6% (3/84) des patients du groupe efgartigimod alfa et 9,6% (8/83) des patients du groupe placebo. Aucune n'a été considérée comme grave.

Un taux d'arrêt de traitement de 3,6% a été observé dans chaque groupe de traitement pour les causes suivantes :

- dans le groupe efgartigimod alfa : thrombocytose, adénocarcinome rectal, aggravation de la myasthénie auto-immune,
- et dans le groupe placebo : ischémie myocardique, fibrillation atriale, ossification du ligament vertébral.

Un total de 4,8% (4/84) des patients du groupe efgartigimod alfa et 8,4% (7/83) des patients du groupe placebo ont eu un EI grave (EIG) au cours de l'étude. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe efgartigimod alfa versus groupe placebo ont été les suivants : thrombocytose, adénocarcinome rectal et dépression (1,2% versus 0%). Seule la thrombocytose a été considérée comme liée au traitement de l'étude par l'investigateur (délai d'apparition : 51 jours après la première administration d'efgartigimod alfa et durée : > 126 jours) et a conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

- Etude d'extension de phase III en ouvert ADAPT+ (ARGX-113-1705, en cours)

Il s'agit d'une étude d'extension de phase III en ouvert, multicentrique, monobras en 2 parties séquentielles (parties A et B) réalisée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée ayant précédemment été inclus dans l'étude principale ADAPT et avec un statut RACH+. L'objectif de cette étude d'extension est d'évaluer la sécurité et la tolérance à long terme (3 ans) de l'efgartigimod alfa.

Les patients recevaient au cours d'un cycle de 4 semaines une dose de 10 mg/kg d'efgartigimod alfa en perfusion IV (125 mL par perfusion) administrée pendant 1 heure à J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle. Un nouveau cycle de traitement peut être administré selon l'évaluation clinique des patients.

Cette étude étant en cours, seuls les résultats intermédiaires seront présentés dans le présent avis.

A la date de l'analyse (date de cut-off : 1^{er} février 2021), 151 patients ont été inclus dans l'étude d'extension et 139 patients ont reçu au moins une dose de traitement, dont 73 patients dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 66 dans le groupe placebo/efgartigimod alfa (population de tolérance).

Au total, 80,6% (112/139) ont eu au moins un EI, dont 83,6% (61/73) dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 77,3% (51/66) dans le groupe efgartigimod alfa/placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) sont décrits dans le tableau 9 ci-dessous. Parmi eux, 28,1% ont été considérés comme lié au traitement de l'étude dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 31,5% dans le groupe placebo/efgartigimod alfa.

Tableau 8. EI les plus fréquemment retrouvés - étude ADAPT+ (population de tolérance)

EI, n (%)	Groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa (n=73)	Groupe placebo/efgartigimod alfa (n=66)	Total (n=139)
Céphalées	11 (15,1)	20 (30,3)	31 (22,3)
Rhinopharyngite	6 (8,2)	9 (13,6)	15 (10,8)
Diarrhées	5 (6,8)	7 (10,6)	12 (8,6)

Une crise myasthénique a été observée chez un patient de chaque groupe de traitement (groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa 1,4% versus groupe placebo/efgartigimod alfa 0,7%) ayant conduit à un décès dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, considéré comme non lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés au cours de l'étude et sont décrits dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 9. EI d'intérêt particulier les plus fréquemment retrouvés - étude d'extension ADAPT+ (population de tolérance)

EI d'intérêt particulier, n (%)	Groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa (n=73)	Groupe placebo/efgartigimod alfa (n=66)	Total (n=139)
Rhinopharyngite	6 (8,2)	9 (13,6)	15 (10,8)
COVID-19	4 (5,5)	2 (3,0)	6 (4,3)
Infection du tractus urinaire	6 (8,2)	4 (6,1)	10 (7,2)
Bronchite	4 (5,5)	0	4 (2,9)
Zona	4 (5,5)	1 (1,5)	5 (3,6)
Infection du tractus respiratoire supérieur	2 (2,7)	3 (4,5)	5 (3,6)
Herpès oral	3 (4,1)	0	3 (2,2)
Cystite	1 (1,4)	2 (3,0)	3 (2,2)
Infection du tractus respiratoire	1 (1,4)	2 (3,0)	3 (2,2)

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 7,2% (10/139) des patients de l'étude, dont 8,2% (6/73) des patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 6,1% (4/66) des patients du groupe placebo/efgartigimod alfa. Aucune réaction n'a été considérée comme grave.

Des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement sont survenus chez 5,8% (8/139) des patients de l'étude dont 6/73 (8,2%) patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 3,0% (2/66) patients du groupe placebo/efgartigimod alfa.

Un total de 19,2% (14/73) des patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et de 10,6% (7/66) des patients du groupe placebo/efgartigimod alfa ont eu un EIG. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa par rapport au groupe placebo/efgartigimod alfa ont été les suivants : troubles cardiaques (arythmie et défaut de conduction intraventriculaire, 1,4% (1/73) versus 0%), troubles respiratoires (trouble respiratoire aigu, pneumonie et embolisme, 1,4% (1/73) versus 0%), tumeurs (tumeur maligne du poumon et cancer vulvaire, 1,4% (1/73) versus 0%), troubles du système nerveux (myasthénie 2,7% (2/73) versus 1,5% (1/66), crise myasthénique (1,4% (1/73) versus 1,5% (1/66)), stupeur (1,4% (1/73) versus 0%)) et infections (dysenterie, pneumonie, choc septique, COVID-19, 1,4% (1/73) versus 0%). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Un taux de 3,6% (5/139) de décès a été rapporté au cours de l'étude, dont 5,5% (4/73) dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 1,5% (1/66) dans le groupe placebo/efgartigimod alfa. Dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, 3 décès ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude (crise myasthénique, tumeur maligne du poumon et décès) et un lien considéré comme improbable a été établi pour un décès (choc septique). Dans le groupe placebo/efgartigimod alfa, un décès a été considéré comme non lié au traitement de l'étude (infarctus du myocarde).

- Etude de phase II comparative versus placebo (ARGX-113-1602)

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'efgartigimod alfa chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Cette étude a inclus des patients adultes âgés de 18 ans et plus, ayant un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grade II, III ou IVa selon la classification de la MGFA, un score MG-ADL total ≥ 5 (dont plus de 50% à des symptômes non-oculaires) et recevant au moins un traitement concomitant pour la myasthénie à dose stable²⁰.

L'étude comprenait :

- une période d'éligibilité de 15 jours,
- suivie d'une période de traitement de 3 semaines, durant laquelle les patients recevaient une dose de 10 mg/kg d'efgartigimod alfa ou de placebo en perfusion IV administrée pendant 2 heures à J1, J8, J15 et J22.
- Les patients pouvaient recevoir un traitement d'urgence en cas d'aggravation de la myasthénie selon l'investigateur (IgIV, échanges plasmatiques ou augmentation de la dose ou de la fréquence du traitement standard ou autre traitement) et arrêtaient alors l'étude,
- et enfin une période de suivi de 8 semaines.

Au total, 24 patients ont été randomisés (selon un ratio d'allocation 1:1), dont 12 patients dans chaque groupe de traitement. L'ensemble des 24 patients a reçu au moins une dose de traitement de l'étude (population de tolérance).

Au moins un EI a été rapporté chez 83,3% (20/24) des patients de l'étude, dont 83,3% (10/12) chez les patients de chaque groupe de traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) sont décrits dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 10. EI les plus fréquemment retrouvés - étude de phase II ARGX-113-1602 (population de tolérance)

EI, n (%)	Groupe efgartigimod alfa (n=12)	Groupe placebo (n=12)	Total (n=24)
Céphalées	4 (33,3)	3 (25,0)	7 (29,2)
Myalgie	2 (16,7)	0	2 (8,3)
Diminution des lymphocytes B	2 (16,7)	0	2 (8,3)

²⁰ Les traitements concomitants de la myasthénie autorisés étaient :

- Azathioprine : traitement initié au moins 12 mois avant l'inclusion dans l'étude et en l'absence de modification de dose au cours des 6 mois précédant la visite d'éligibilité,
- Autre immunosuppresseur non stéroïdien (méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide) : traitement initié au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude et en l'absence de modification de dose au cours des 3 mois précédant la visite d'éligibilité,
- Corticoïdes : traitement initié au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude et en l'absence de modification de dose au cours du mois précédant la visite d'éligibilité,
- Anticholinestérasique : dose stable depuis au moins 2 semaines avant la visite d'éligibilité.

Diminution des lymphocytes	2 (16,7)	0	2 (8,3)
Diminution des monocytes	2 (16,7)	0	2 (8,3)
Augmentation des neutrophiles	2 (16,7)	0	2 (8,3)

Aucun patient n'a arrêté l'étude pour EI et aucun EI grave (EIG), ni décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement clinique de VYVGART (efgartigimod alfa) dans l'indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce repose sur trois essais cliniques :

- Etude ARGX-113-1602 : étude de phase II, en double aveugle, comparative versus placebo,
- Etude ARGX-113-1704 (ADAPT) : étude de phase III, en double aveugle, de supériorité, comparative versus placebo,
- Etude ARGX-113-1705 (ADAPT+) : étude d'extension de phase III en ouvert, en cours.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo chez l'adulte en termes de pourcentage de patients RCh+ répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement (critère de jugement principal),
- le plan de développement adapté,
- les données suggérant un profil de tolérance acceptable.

Et bien que :

- le critère de jugement principal ainsi que des critères de jugement secondaires ne portent que sur le 1^{er} cycle de traitement,
- il existe une incertitude quant au maintien de l'efficacité et de la tolérance à plus long terme ou après plusieurs cycles de traitement par efgartigimod alfa,
- la durée nécessaire de traitement par efgartigimod alfa et la rémanence du traitement ne soient pas encore bien déterminées,
- aucune comparaison versus comparateur actif n'ait été réalisée dans un contexte où celle-ci était possible.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, VYVGART (efgartigimod alfa) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000. 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. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.
- Dans la mesure où VYVGART (efgartigimod alfa) doit être utilisé chez les patients restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication **pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées.**
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- VYVGART (efgartigimod alfa), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ADAPT, du besoin insuffisamment couvert et ce, malgré l'incertitude quant au maintien de l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Le plan de développement a été jugé adapté par la commission.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) dans l'indication « 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. ».

Conformément à l'avis rendu par l'ANSM en date du 30 juin 2022, l'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) 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.

La prescription de VYVGART (efgartigimod alfa) est réservée aux spécialistes en neurologie.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 28 mars 2022 Date de l'avis de l'ANSM (date figurant sur l'avis signé par la DG de l'ANSM) : 30 juin 2022 Date d'examen : 11 juillet 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AFM – Téléthon et AMIS)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (code CIP : 3400958903717) Flacon de 20 mL
Demandeur	PHARMABLUE (exploitant) et ARGEX BV (titulaire)
Classification ATC	L04AA58

VYVGART 20 mg/mL, 11 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr