

SYNTHÈSE

efgartigimod alfa

VYVGART 20 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

→ Myasthénie

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.

Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'indication de l'AMM.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la 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, limiter l'évolutivité de la maladie.

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.

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 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.

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 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 :

- 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 mois.

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome impérial 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 a récemment actualisé⁵ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) positif 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-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 de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018). A noter qu'une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) 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) », ainsi qu'à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 21 juillet 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) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

Le consensus international 2021⁵ 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 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 des disponibilités hospitalières, notamment pour

les EP. 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.

Place de VYVGART (efgartigimod alfa) dans la stratégie thérapeutique :

Dans le périmètre du remboursement

VYVGART (efgartigimod alfa) est un traitement de première intention 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-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit.

Les données actuelles ne permettent pas de positionner VYVGART (efgartigimod alfa) par rapport au rituximab et aux traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]), en l'absence de donnée comparative.

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement

VYVGART (efgartigimod alfa) n'a pas de place dans une telle situation, faute de données dans cette sous-population.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Recommandations particulières

La Commission recommande une actualisation du PNDS 'Myasthénie' et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Autoimmune.