
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

**VYVGART 20MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR ADMINISTRATION
INTRAVEINEUSE**

efgartigimod alfa

Rapport N°1 - Période couverte

07/09/2022 - 21/03/2023



1- Introduction

La HAS a délivré une autorisation d'accès précoce pré-AMM (AAP) le 21 juillet 2022 et une continuité de cet accès précoce post-AMM le 1^{er} décembre 2022 à VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (efgartigimod alfa) dans l'indication suivante:

« VYVGART est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs acétylcholine (aRACH) restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles. »

Le titulaire de l'autorisation de l'accès précoce de Vyvgart est :

- Argenx Belgium BV / 9052 Zwijnaarde (Gent) | Belgium
- Tel: +33 (0) 18889890
- E-Mail : argenx.France@argenx.com

L'exploitant pour l'AP de Vyvgart est argenx France.

Ce médicament a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) par l'EMA le 10 août 2022.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 7 septembre 2022.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AAP

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- 20 neurologues hospitaliers ont demandé l'accès au traitement pour 25 patients avec des anticorps positifs à l'acétylcholine (Rach +) :
 - 24 patients (96%) ont été inclus.
 - 1 patient (4%) a été refusé pour le motif suivant : la combinaison du traitement par efgartigimod avec un traitement par rituximab récemment initié qui pouvait majorer le risque d'infections.
- Parmi les 24 patients inclus :
 - 22 ont été exposés durant la période couverte par ce rapport à au moins un cycle de traitement par l'efgartigimod.
 - Les 2 patients restants ont été inclus sur la fin de la période couverte et ont une date d'initiation de traitement d'efgartigimod prévue début avril 2023.
- Parmi les 22 patients exposés :
 - 17 patients (77,3%) ont reçu à ce jour un cycle de traitement par l'efgartigimod dans le cadre de l'AP
 - Dont 1 arrêt de traitement a été signalé pour un patient décédé pour une autre raison que le traitement par l'efgartigimod

- Dont 2 patients inclus dans l'AAC ayant reçu précédemment un cycle de traitement par l'efgartigimod puis ayant transité dans l'AP pour recevoir un cycle supplémentaire.
- 4 patients (18,2%) ont reçu 2 cycles de traitement par l'efgartigimod dans le cadre de l'AP
 - Dont 1 patient inclus dans l'AAC sans avoir reçu le traitement et ayant transité dans l'AP pour recevoir 2 cycles d'efgartigimod.
- 1 patient (4,5%) inclus dans l'AAC a reçu un cycle de traitement puis a transité dans l'AP pour recevoir 2 cycles de traitement supplémentaires. Ce patient a donc reçu 3 cycles de traitement.

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen des patients inclus était de 54 ans environ

67% des patients étaient des femmes.

Le poids moyen des patients était de 78,2 kgs $\pm$ 17,3, avec une médiane de 79 kgs et un min-max allant de 50 à 108 kgs.

Caractéristiques de la maladie

La durée moyenne entre le début de la maladie et la demande d'accès est de 8,5 ans en moyenne.

Le score MG-ADL moyen était de 8,8 (sur 24) et le score de Garches moyen était de 62,6 (sur 100).

Les traitements antérieurs les plus fréquemment retrouvés chez ces patients étaient la corticothérapie (79,2%, 19 patients), les anticholinestérasiques (75% ; 18 patients) et les immunoglobulines polyvalentes et l'azathioprine (62,5% chacun ; 15 patients).

La moitié des patients avait déjà reçu du rituximab (immunosuppresseur de 2^{ème} ligne) dans le passé.

Tous les patients inclus correspondaient à l'indication définie par l'AP.

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, les 24 patients ont été inclus dans l'accès précoce par 20 neurologues hospitaliers, dans 15 centres hospitaliers différents répartis dans toute la France métropolitaine et à la Martinique, dont 93% dans des CHU.

Tous les patients inclus ont eu une validation de RCP quant à l'éligibilité d'indication à l'accès précoce Vyvgart par un centre de référence ou compétence de la filière Filnemus.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Conformément au PUT-RD validé pour l'AP et à l'AMM, la dose recommandée d'efgartigimod alfa était de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse sur une heure à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines suivie d'une période minimale de 4 semaines sans traitement après la dernière perfusion.

Pour les 22 patients traités, l'efgartigimod alfa a été administré conformément au PUT-RD, il n'y a pas eu de déviations signalées concernant l'administration du médicament dans le cadre de l'AP.

Parmi les 5 patients ayant reçu 2 cycles de traitement dans le cadre de l'AP, 3 patients avaient une fiche de suivi avec la durée inter-cycles documentée :

- Délai de 40 jours pour un patient (délai entre 1^{er} et 2^{ème} cycle)
- Délai de 63 jours pour un patient (délai entre 2^{ème} et 3^{ème} cycle)
- Délai de 76 jours pour un patient (délai entre 1^{er} et 2^{ème} cycle)

Aucun patient ne présentait d'allergie ou d'hypersensibilité connue à l'efgartigimod alfa ni de contre-indication à l'utilisation de l'efgartigimod alfa.

Parmi les 22 patients traités durant la période couverte par ce rapport, les traitements concomitants les plus fréquents au traitement par l'efgartigimod alfa étaient les suivants :

- Anticholinestérasiques pour 17 patients (77,3%)
- Corticothérapie pour 14 patients (63,6%)
- Azathioprine pour 7 patients (31,8%)

c. Données d'efficacité

Il n'était pas prévu dans le protocole de collecter des données de suivi pour évaluer l'efficacité. Ce qui était prévu, c'était de collecter des scores symptomatiques à différents temps (initiation du traitement, suivi à 1 mois, visites inopinées), en particulier pour évaluer le moment où le cycle de traitement doit être renouvelé.

Il y a eu 10 fiches de suivi complétées pour 6 patients : 2 patients avaient 2 fiches de suivi et 1 patient avait 3 fiches de suivi remplies.

d. Données de qualité de vie

Un auto-questionnaire de qualité de vie utilisant le score MG-QoL-15r, un score validé de qualité de vie sur 30 pour les patients atteints de myasthénie autoimmune généralisée, ont été complétés par 3 patients. Les scores étaient de 7, 19 et 22 pour ces trois patients.

Ce faible nombre d'auto-questionnaires MG-QoL-15r complétés est probablement lié au fait que le handicap des patients ne leur permettait pas d'accéder à cette échelle et de la compléter. Une autre explication est que les neurologues ne fournissaient pas

systématiquement les codes d'accès aux patients, nécessaires pour leur permettre d'accéder au site et ainsi de pouvoir compléter l'auto-questionnaire.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période couverte par le rapport, 3 patients ont expérimenté un total de 4 effets indésirables. 2 cas d'EI graves ont été rapportés en France :

- 2022-ARGX-FR002518, un (1) cas grave d'insuffisance respiratoire avec issue fatale le 10 décembre 2022 (5 semaines après la dernière prise d'efgartigimod) chez un patient de 82 ans. Le cas a été rapporté comme une pneumopathie secondaire au COVID-19. Initialement répondeur, l'efgartigimod a été interrompu après la 3^{ème} perfusion du 2^{ème} cycle (le 03/11/2022) devant une progression de la maladie afin d'envisager un autre traitement. Le cas n'était pas considéré comme lié à l'efgartigimod.
- 2023-ARGX-FR000600, un (1) cas grave fatal le 23 février 2023 chez une femme d'âge supérieur à 90 ans. Cette patiente a reçu un cycle d'efgartigimod du 16 novembre au 7 décembre 2022 avec amélioration notable de la myasthénie permettant un retour à domicile. La patiente était revue en consultation le 10 février sans problèmes particuliers. Elle est décédée pendant la nuit du 22 au 23 février 2023. Une relation causale avec l'efgartigimod n'était pas évaluable.
- Un (1) cas (2023-ARGX-FR000061) initial non grave était un événement indésirable d'alopécie. Une relation causale avec l'efgartigimod est en cours d'évaluation.
- Enfin, un (1) cas d'erreur médicamenteuse (2023-ARGX-FR000918) avec un produit périmé administré par erreur dans un centre à un patient, sans événement indésirable, a été signalé à l'entreprise

3- Conclusion

25 patients Rach+ ont fait l'objet d'une demande d'inclusion entre le 7 septembre 2022 et le 21 mars 2023 dans le cadre de l'accès précoce Vyvgart. Un patient a été refusé. 22 patients ont été traités par l'efgartigimod, les 2 patients restants ayant été inclus sur la fin de la période et n'ayant pas encore reçu le traitement au 21 mars 2023.

Les patients inclus dans l'accès précoce respectaient les critères d'éligibilité, soit des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée, présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine et restant symptomatiques avec bien souvent une myasthénie sévère et ce, malgré l'utilisation de traitements standards de 1^{ère} et 2^{ème} lignes, avec peu ou pas d'alternatives thérapeutiques.

L'efgartigimod a été utilisé et administré conformément à ce qui était recommandé dans le PUT-RD de l'AP, sans déviation rapportée ou remontée par les centres.

Une fiche d'arrêt de l'efgartigimod a été reçue pour 1 patient pendant la période couverte par ce rapport.

En termes de tolérance du traitement pendant la période couverte par ce rapport, à l'exception des cas décrits ci-dessus, aucun effet indésirable n'a été remonté spontanément par les centres ou également lors de nos demandes, que ce soit pendant, entre ou après les perfusions d'un cycle de traitement.

Le profil de tolérance de l'efgartigimod dans l'accès précoce est cohérent avec celui observé au cours de l'étude pivot de phase III ayant permis l'AMM de Vyvgart.

Selon les discussions avec les centres impliqués dans l'accès précoce Vyvgart, l'efficacité du traitement en termes de réponse clinique est en ligne avec ce qui a été observé dans l'étude pivot.

L'efgartigimod continue d'avoir un profil bénéfice/risque favorable dans le traitement des patients symptomatiques Rach + atteints de myasthénie grave auto-immune généralisée malgré l'utilisation antérieure de traitements standards.

Il est à noter que le laboratoire argenx prend soin de sensibiliser régulièrement les centres impliqués au besoin de compléter les fiches du PUT-RD (initiation, suivi et arrêt de traitement) de manière optimale pour limiter les données manquantes et également de sensibiliser les patients aptes à compléter le questionnaire de qualité de vie en leur donnant les informations nécessaires pour cela.

Argenx continue de surveiller toutes les sources d'information disponibles sur la sécurité d'emploi de l'efgartigimod afin de détecter tout nouveau signal et de caractériser davantage le profil de sécurité connu.