

Décision n°2024.0116/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 avril 2024.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0279 du 21 juillet 2022 ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0281 du 20 juillet 2023 pour la spécialité **VYVGART (efgartigimod alfa)** solution à diluer pour perfusion 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. »
Vu la demande de modification d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ARGEX France reçue le 11 janvier 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 janvier 2024 au titulaire ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence en date du 10 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

Le médicament **VYVGART (efgartigimod alfa)** a fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce 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. », dans sa formulation solution à diluer pour perfusion, le 21 juillet 2022.

Au regard des nouvelles données portées à sa connaissance concernant cette spécialité présentée sous une nouvelle forme galénique (solution injectable en formulation sous-cutanée) dans l'indication considérée, la commission de la transparence (CT) a considéré, s'agissant spécifiquement de cette nouvelle formulation, que :

- Il existe des traitements appropriés 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, à savoir : ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 - en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan - inhibiteur du complément C5 - en injection sous-cutanée), qui sont disponibles et pris en charge dans le cadre d'autorisation d'accès précoce.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard des alternatives déjà disponibles car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge compte-tenu des données de non-infériorité uniquement pharmacodynamiques *versus* VYVGART (efgartigimod alfa) dans sa forme solution à diluer pour perfusion et en l'absence de données comparatives d'efficacité et de qualité de vie. Ainsi, il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert. Son plan de développement est toutefois jugé adapté compte tenu du précédent développement dans la forme solution à diluer pour perfusion.

S'appropriant les motifs de la CT, le collège considère donc qu'il n'y a pas lieu de modifier la décision n°2022.0279 susvisée.

Fait le 25 avril 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

efgartigimod alfa

VYVGART 1000 mg,

solution injectable en formulation sous-cutanée

Accès- précoce - dépôt de nouvelles données

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

→ Myasthénie

→ Adulte

Synthèse

Avis défavorable à la modification d'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 ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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.

Il existe des traitements appropriés 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 à savoir les deux spécialités avec AMM : ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 -en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan- inhibiteur du complément C5 – en injection sous-cutanée) disponibles dans le cadre d'accès précoces dans des indications de myasthénie réfractaire.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans le contexte d'une maladie grave, rare et invalidante et au regard du niveau de preuve apporté par VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard des alternatives déjà disponibles car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge compte-tenu des données de non-infériorité versus efgartigimod IV uniquement pharmacodynamiques et en l'absence de données comparatives d'efficacité et de qualité de vie notamment au regard de sa formulation sous-cutanée ;**
- Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert ;**
- Son plan de développement est toutefois jugé adapté compte tenu du précédent développement dans la forme IV ;**

Sommaire

1. Environnement médical	6
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
1.2 Prise en charge actuelle	8
1.3 Couverture du besoin médical	14
2. Synthèse des nouvelles données	14
2.1 Pharmacodynamie : Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV	14
2.2 Tolérance	18
2.2.1 Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV	18
2.2.2 Etude d'extension de tolérance (ADAPT SC +)	19
2.3 Nouvelles données concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion	21
2.3.1 Données issues des PBRER	21
2.3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	21
3. Discussion	23
4. Conclusions de la Commission de la Transparence :	25
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	25
4.2 Absence de traitement approprié	25
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	25
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	26
4.5 Recommandations	26

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Accès- précoce - dépôt de nouvelles données
Précisions	Il s'agit d'une demande de modification d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) afin d'intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée .
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Vyvgart est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH). » – Périmètre de l'indication d'AP concernée par la demande : « 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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	efgartigimod alfa (code ATC : L04AA58) VYVGART 1000 mg, solution injectable – Boîte de 1 flacon de 5,6 mL (34009 302 812 2 2)
Laboratoire	ARGENX BV
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 10 août 2022 (VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion IV) Rectificatif d'AMM pour intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée (objet du présent avis) : 15/11/2023 Plan de Gestion des Risques associé Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – L'administration du 1er cycle et de la 1ère injection du 2ème cycle doit être réalisée en milieu hospitalier. Statuts particuliers – Médicament orphelin (date octroi du statut : 21/03/2018)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires. Le premier cycle de traitement et la première injection du deuxième cycle de traitement doivent être administrés par ou sous la supervision d'un professionnel de santé. La suite du traitement doit être administrée par un professionnel de santé ou peut être administrée à domicile par le patient lui-

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Résumé du motif d'évaluation	Accès- précoce - dépôt de nouvelles données
	même ou un aidant après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée. La dose recommandée est de 1 000 mg à administrer par voie sous-cutanée par cycles d'une injection hebdomadaire pendant 4 semaines. Les cycles de traitement suivants doivent être administrés en fonction de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1 du RCP). En termes de similitudes et différences avec la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion IV, il est à noter que : – la fréquence d'administration est similaire entre les deux formulations (cycles avec une administration hebdomadaire pendant 4 semaines) – la dose administrée par voie sous-cutanée est fixe indépendamment du poids (1000 mg) contrairement à la dose administrée par voie IV exprimée en mg/kg (10 mg/kg) Pour les patients recevant actuellement l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse, la solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative. Il est recommandé de passer d'une formulation à l'autre au début d'un nouveau cycle de traitement. On ne dispose d'aucune donnée concernant la sécurité et l'efficacité chez les patients changeant de formulation au cours d'un même cycle de traitement. A noter que la forme sous-cutanée de VYVGART (efgartigimod alfa) faisant l'objet de la présente évaluation contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) comme excipient.
Classe pharmacothérapeutique	L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps IgG1 humain conçu pour renforcer l'affinité avec le récepteur néonatal Fc (FcRn). L'efgartigimod alfa se lie au FcRn, ce qui entraîne une diminution des taux d'IgG circulantes, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : prise en charge en Allemagne et évaluation en cours au Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie. Une AMM a été obtenue aux Etats-Unis le 20 juin 2023 dans l'indication : « VYVGART HYTRULO is a combination of efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive ».
Rappel des évaluations précédentes	Concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion : – une autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM a été octroyée par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21 juillet 2022 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-

Résumé du motif d'évaluation	Accès- précoce - dépôt de nouvelles données
	répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles. »¹ – cette autorisation d'AP pré-AMM a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 1er décembre 2022 dans la même indication puis a été renouvelée par le Collège de la HAS le 20 juillet 2023² dans un périmètre identique à celui en vigueur. – dans son avis du 14 décembre 2022³, la Commission lui a octroyé : • un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]) 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 • un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication de l'AMM
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La myasthénie, aussi appelée *myasthenia gravis* (MG) ou myasthénie acquise, est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 généralisée⁴.

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas⁴) ou un thymome (15 à 20 % des cas⁴).

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**

¹ 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 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf

² HAS. Décision n°2023.0281/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3455583/fr/vyvgart-efgartigi-mod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 22/03/2024)

³ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 14/12/2022 de VYVGART : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-19973_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT19973.pdf

⁴ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), ceux-ci étant présents chez trois quarts des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge⁴.

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 ans⁴. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients)⁴ pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25 % des patients⁴. 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 1).

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

Classe I	Déficit des muscles oculaires. Faiblesse de l'occlusion des yeux possible. Force normale de tous les autres muscles.
Classe 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 patients⁵ atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards. Aucune définition consensuelle de la myasthénie réfractaire n'existe à ce jour. Un consensus international d'experts mandatés par l'association *Myasthenia Gravis Foundation of America* a actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie réfractaire (recommandations de 2016⁶ actualisées en 2021⁷) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et a minima à deux autres

⁵ Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;15 :167–78

⁶ Sanders D B, Wolfe G I, Benatar M et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016 ; 87 : 419-25

⁷ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

immunosuppresseurs utilisés à dose et durée adéquate. D'autres définitions prennent en compte la nécessité de traitement de recours (échanges plasmatiques ou immunoglobulines IV) ou la récurrence de crises myasthéniques sous traitement⁸.

Épidémiologie

La myasthénie affecte dans 60 % des cas des adultes âgés de moins de 40 ans, en majorité des femmes (2/3 des cas). La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000¹ et l'incidence annuelle estimée entre 5,3 et 17/1 000 000⁹. Une étude observationnelle rétrospective française récente réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) entre 2008 et 2020 a rapporté une incidence estimée à 2,5/100 000 en 2019 et une prévalence estimée à 34,2/100 000¹⁰.

1.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales et limiter l'évolutivité de la maladie⁴.

En première intention, 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.

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

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

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

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 2015⁴ :

- 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. Son efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁴.

⁸ Mantegazza R., Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134

⁹ 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

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

Trois spécialités **ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5)**, **VYVGART (efgartigimod alfa - fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc (FcRn))** et **ZILBRYSQ (zilucoplan- inhibiteur du complément C5)** sont respectivement disponibles depuis le 19 mai 2022¹¹, le 21 juillet 2022¹² et le 9 mars 2023¹³ dans le cadre d'accès précoces dans une indication de myasthénie réfractaire^{14, 15, 16}. La Commission a évalué ces trois spécialités dans le cadre du remboursement de droit commun suite à l'obtention de leur AMM en association au traitement standard pour le traitement de la Myasthénie acquise généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti récepteurs de l'acétylcholine (aRach) (avis VYVGART du 14 décembre 2022¹⁷, avis ULTOMIRIS du 8 mars 2023¹⁸ et avis ZILBRYSQ du 27 mars 2024¹⁹). La Commission leur a octroyé un SMR important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques » et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab - anticorps monoclonal de type immunoglobuline G 4P (IgG4P) ciblant le récepteur FcRn) a obtenu une AMM depuis le 5 janvier 2024 dans un périmètre plus large que celui de VYVGART (efgartigimod alfa) « en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) **ou des anticorps anti-tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK)** ». Cette spécialité fait l'objet d'autorisations d'accès compassionnels (AAC) depuis le 9 novembre 2022 dans une indication plus restreinte « chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire anti-R-ACh+, de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) stade III à IVa, en phase d'aggravation myasthénique et non répondeurs, inéligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles²⁰ ». Son évaluation par la CT dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM et de remboursement de droit commun est en cours.

¹¹ Décision du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341428/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee [accédé le 16 novembre 2022]

¹² Décision du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 11 janvier 2023]

¹³ Décision n°2023.0090/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ZILUCOPLAN. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3420820/fr/zilucoplan-zilucoplan-myasthenie [accédé le 7 avril 2024]

¹⁴ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) est : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des aRach restant symptomatiques, et qui sont non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »

¹⁵ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ULTOMIRIS (ravulizumab) est : « en traitement de la Myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH ».

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

¹⁷ Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 11/01/2023]

¹⁸ Avis de la Commission du 8 mars 2023. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag [accédé le 12/02/2024]

¹⁹ Avis de la Commission du 24 mars 2024. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [accédé le 07/04/2024]

²⁰ <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rozanolixizumab#> (consulté en ligne le 22/03/2024)

A noter que la spécialité **SOLIRIS (eculizumab - anticorps monoclonal anti-C5)** dispose d'une AMM depuis le 14 août 2017 dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-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 2018²¹).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

- ➔ **Traitements médicamenteux**
- ➔ Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CORTANCYL (prednisone) et génériques Cheplapharm Arzneimittel GmbH	« Affections ou maladies : [...] Neurologiques : myasthénie [...] »	22/11/2018 (RI)	Important	Sans objet
SOLUPRED, comprimé orodispersible (prednisolone) et génériques Sanofi-Aventis		01/07/2015 (RI)		Sans objet
VYVGART (efgartigimob) solution à diluer pour perfusion Argenx BV	« en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) »	14/12/2022 (Inscription)	IMPORTANT en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo en termes de : – pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie MG-ADL lors de la première séquence de traitement (critère de jugement principal) : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [2,21 ; 11,53], p<0,0001) – pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score de qualité de vie QMG lors du premier cycle de traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 63,1% (41/65) versus 24,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC95% [4,18 ; 31,20], p<0,0001), – proportion moyenne de temps (écart-type) pendant lequel les patients RACH+ ont une amélioration cliniquement pertinente du score de qualité de vie MG-ADL total, définie par une diminution ≥ 2 points du score MGADL total (jusqu'au 126ème jour de traitement) (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 48,7% (6,2) versus 26,6% (6,3), soit une différence moyenne de 22,1% (IC95% [10,95 ; 33,18], p=0,0001). Mais au regard :

²¹ Avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018. Site HAS : Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868565/fr/soliris-eculizumab [accédé le 07/04/2024]

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
			dans les autres situations cliniques de l'AMM.	– de l'absence de démonstration du maintien de l'effet à long terme sur la réduction du score de qualité de vie MG-ADL, faute de données robustes, – du profil de tolérance à court terme (suivi médian de 21 semaines) marqué par des événements indésirables de type infections, – du caractère limité des données de tolérance à long terme (seulement 28% des patients ont eu un suivi supérieur à 24 mois dans l'étude d'extension), – l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celle-ci était possible ; ainsi que l'absence de comparaison versus ravulizumab en raison d'un développement concomitant, la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]).
ULTOMIRIS (ravulizumab) ALEXION PHARMA FRANCE SAS	« en association au traitement standard pour le traitement de la MAg chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRACH) »	08/03/2023 (extension d'indication)	IMPORTANT en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	Compte-tenu : – de la démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo en termes de : • variation moyenne des moindres carrés du score total MG-ADL entre l'inclusion et la semaine 26 (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modeste en deçà du seuil de pertinence clinique de 2 points : différence de -1,6 (0,49) point (IC95% = [-2,6 ; -0,7], p = 0,0009) • sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : - variation moyenne des moindres-carrés du score QMG total entre l'inclusion et la semaine 26 avec une différence de -2,0 (0,59) points ; (IC95% = [-3,2 ; -0,8], p = 0,0009) - pourcentage de répondeurs cliniques (réduction ≥ 5 points du score QMG total) entre l'inclusion et la semaine 26 : 30,0 % versus 11,3 % ; OR = 3,35 ; (IC95% = [1,44 ; 7,78], p = 0,0052). Mais au regard : – de l'absence de démonstration de la supériorité du ravulizumab par rapport au placebo sur la qualité de vie, critère pourtant pertinent dans cette maladie, – des incertitudes sur l'efficacité à long terme, – de l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison versus efgartigimod alfa en raison d'un développement concomitant la Commission considère que ULTOMIRIS (ravulizumab), en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
				symptomatiques, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa])
ZILBRYSQ (zilucoplan) UCB Pharma	indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh). »	27/03/2024 (Inscription)	IMPORTANT uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des auto-anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques, –INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.	Compte tenu : -de la démonstration de la supériorité du zilucoplan par rapport au placebo : • en termes de variation du score MG-ADL à la 12ème semaine de traitement par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal), avec une différence moyenne (ET) de -2,09 (0,58) points (IC95% [-3,24 ; -0,95] ; p<0,001), • sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques de sévérité de la maladie évalués à 12 semaines (scores QMG, MGC et pourcentage de patients répondeurs), • en termes de qualité de vie mesurée par l'échelle spécifique MG-QOL15r, avec une différence de variation moyenne de -2,5 points (IC95% [-4,45 ; -0,54], p=0,013) sur 30 points, mais au regard : – des données d'efficacité comparatives limitées à court terme (12 semaines), – du profil de tolérance rapporté lors des études cohérent avec celui d'autres inhibiteurs du complément C5 et avec des incertitudes à long terme, – de l'absence de comparaison versus rituximab ou eculizumab alors que celles-ci étaient possibles ; ainsi que l'absence de comparaison versus efgartigimod alfa ou ravulizumab en raison d'un développement concomitant, la Commission considère que, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), ZILBRYSQ 40 mg/mL (zilucoplan), solution injectable en seringue préremplie, en addition au traitement standard incluant les immunosuppresseurs de première ligne, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) restant symptomatiques, excluant le rituximab et SOLIRIS [eculizumab].
RYSTIGGO (rozanolixizumab) UCB Pharma	« RYSTIGGO (rozanolixizumab) est indiqué en association au traitement standard pour le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (R-ACh) ou des anticorps anti-	En cours d'évaluation par la Commission	En cours d'évaluation par la Commission	En cours d'évaluation par la Commission

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
	tyrosine kinase spécifique du muscle (MuSK). »			
SOLIRIS (ra- vulizumab) Alexion	« Traitement de la myasthénie acquise générali- sée (MAG) ré- fractaire chez les patients présen- tant des anti- corps antirécepteurs de l'acétylcholine (aRach). »	27/06/2018 (Inscription non sollici- tée)	Sans objet	Sans objet

Médicaments utilisés en hors AMM dans le périmètre de l'évaluation :

- En traitement de 1^{ère} ligne : les immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci)
- En traitement de 2^{nde} ligne lorsque le caractère résistant de la myasthénie au traitement conventionnel est établi et que la myasthénie est sévère : le rituximab, la ciclosporine, le tacrolimus et le cyclophosphamide ;

Le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase (bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambénonium) étant le traitement symptomatique de base de la myasthénie à débiter dès suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, ils ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Les immunoglobulines humaines intraveineuses [IgIV] (TEGELINE, GAMUNEX, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN) sont utilisées en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie et peuvent être utilisées hors AMM à long terme chez certains patients réfractaires à tout autre traitement MG⁴; elles sont retenues comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Le PNDS 2015 cite l'usage des échanges plasmatiques nécessaire en traitement de fond en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements pour certains patients⁴.

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 2021⁶ 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.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical chez les patients adultes atteints de myasthénie acquise généralisée et présentant des anticorps anti-RACH en association au traitement standard, est partiellement couvert. Il persiste en effet un besoin à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure, un meilleur profil de tolérance et améliorant la qualité de vie des patients.

2. Synthèse des nouvelles données

L'évaluation de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée (SC)** repose sur 2 études réalisées chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée :

- une étude de phase III (ADAPT SC, ARGX-113-2001, NCT04735432 – non publiée), comparative, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'efgartigimod SC par rapport à l'efgartigimod IV après 29 jours de traitement en termes d'effet pharmacodynamique chez les patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée ;
- une étude d'extension de phase III en cours (ADAPT SC+, ARGX-113-2002, NCT04818671 – non publiée), non comparative multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'efgartigimod SC jusqu'à 2 ans chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée dont les résultats sont présentés en rubrique « 2.2. Tolérance »

Le laboratoire a également fourni des nouvelles données concernant la formulation **VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion**, depuis le dernier avis de renouvellement d'autorisation d'accès précoce rendu par la Commission³ (cf. rubrique « 2.3. Nouvelles données concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion ») :

- les données de tolérance actualisées issues du PBRER couvrant la période du 17 décembre 2022 au 16 juin 2023 ;
- les données recueillies dans le cadre du PUT-RD relatif à l'accès précoce post-AMM sur la période du 22/03/2023 au 21/12/2023 ;

2.1 Pharmacodynamie : Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (ARGX-113-2001) comparative, randomisée, ouverte, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'efgartigimod PH20²² par voie SC par rapport à l'efgartigimod par voie IV en termes d'effet pharmacodynamique chez 110 patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée après 29 jours de traitement.

La durée totale de l'étude était de 12 semaines avec une phase de sélection de 2 semaines, une phase randomisée en ouvert sous traitement de 3 semaines et une phase de suivi de 7 semaines supplémentaires. A la fin de l'étude, les patients éligibles avaient la possibilité d'entrer dans une phase d'extension

²² La formulation SC de l'efgartigimod contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

en ouvert pour recevoir de l'efgartigimod SC pendant une période allant jusqu'à 2 ans (étude ADAPT SC+ - ARGX-113-2002).

L'étude a débuté le 5 février 2021 (1er patient inclus) et le dernier patient ayant terminé l'étude a été inclus le 13 décembre 2021.

Traitements reçus

Un total de 111 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe efgartigimod PH20 SC (n=55) : efgartigimod à la dose de 1000mg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pour quatre administrations (J1, 8, 15 et 22),
- Groupe efgartigimod IV (n=56) : efgartigimod à la dose de 10 mg/kg administrée par voie IV une fois par semaine pour quatre administrations (J1, 8, 15 et 22),
- Les traitements concomitants de la myasthénie ont été autorisés au cours de l'étude et devaient être stabilisés à l'inclusion (anticholinestérasiques, corticoïdes et immunosuppresseurs non stéroïdiens (ex : azathioprine, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide).

La randomisation a été stratifiée sur la nationalité japonaise.

- Un patient randomisé dans le groupe efgartigimod IV n'a pas reçu le traitement pour cause d'EI de fièvre **portant par conséquent la population ITTm²³ (analyse principale) à 110 patients dont 55 patients dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 55 dans le groupe efgartigimod IV.**
- Au total, 108 (98,2%) patients ont terminé l'étude (54 dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 54 dans le groupe efgartigimod IV) avec un arrêt d'étude dans le groupe efgartigimod PH20 SC pour autre raison et un arrêt d'étude dans le groupe efgartigimod IV avec retrait du consentement.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients était de 50,9 ans dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 55,8 ans dans le groupe efgartigimod IV. Le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans était de 22 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 33 % dans le groupe efgartigimod IV. La majorité des patients étaient des femmes (59 %).

Le délai moyen d'évolution de la maladie depuis le diagnostic était de 6,3 ans dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 7,7 ans dans le groupe efgartigimod IV.

Les pourcentages de patients de classe MGFA II, III et IV ont été respectivement de 46 %, 49 % et 5 %. Le score MG-ADL²⁴ total moyen à l'inclusion était de 8,8 (2,6) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 8,5 (2,6) dans le groupe efgartigimod IV et le score QMG²⁵ total moyen à l'inclusion était de 14,9 (4,4) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 15,5 (4,5) dans le groupe efgartigimod IV.

²³ La population ITTm était définie par l'ensemble des patients randomisés qui avaient une mesure du taux d'IgG total à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion.

²⁴ L'échelle MG-ADL (Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living) est un auto-questionnaire développé pour mesurer les symptômes de la MG et leur impact fonctionnel sur le patient sur les huit derniers jours. L'échelle comporte 8 items (dérivés des 13 items du score QMG) dont 6 items reflétant les symptômes de la MG (diplopie, ptosis, mastication, déglutition, élocution et respiration) et 2 items sur les activités quotidiennes ((capacité à se brosser les dents ou à se coiffer et capacité à se lever d'une chaise). Le score total varie de 0 à 24 points (pire symptomatologie).

²⁵ Le score QMG est une échelle spécifique de la myasthénie acquise généralisée, complétée par le médecin et permettant de mesurer la sévérité des symptômes en termes d'endurance et de faiblesse musculaire. Il est composé de 13 items : ptosis, diplopie, faiblesse du muscle orbiculaire, déglutition d'une tasse d'eau, élocution, capacité vitale forcée, force de préhension, endurance des bras, endurance des jambes et endurance en flexion du cou. Le score total varie de 0 à 39 (sévérité la plus importante).

La majorité des patients avaient des anticorps anti-RACH (91 patients [83%]), dont 45 (82 %) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 46 (84 %) dans le groupe efgartigimod IV.

Le pourcentage de patients ayant eu une thymectomie antérieure a été de 29 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 24 % dans le groupe efgartigimod IV.

Tous les patients ont reçu au moins un traitement antérieur de la myasthénie. La majorité des patients ont reçu $\geq$ deux traitements (73 %), et 38 % en ont reçu trois.

La majorité des patients ont été traités de manière concomitante par anticholinestérasiques (86 %), corticoïdes (66 %) et/ou immunosuppresseurs non stéroïdiens (44 %). La majorité des patients étaient traités de manière concomitante par au moins deux traitements de la MG (69 %) et 28 % des patients étaient traités par l'association anticholinestérasiques, corticoïdes et immunosuppresseurs.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réduction, par rapport à l'inclusion, des taux d'IgG total au jour 29, c'est-à-dire 7 jours après la quatrième administration d'efgartigimod IV ou SC dans la population ITTm.

Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec les traitements comme facteur et les taux d'IgG total à l'inclusion comme covariable.

Prenant en compte un pourcentage moyen attendu de réduction des taux d'IgG total par rapport à l'inclusion (ET) à J29 de 62 % (7,5) dans le groupe efgartigimod IV et 60 % (7,5) dans le groupe efgartigimod PH20SC, 20 patients par groupe étaient nécessaires pour avoir une puissance de 90% pour détecter une non-infériorité au seuil de 10% à l'aide d'un test-t unilatéral au risque alpha de 2,5%. Prenant en compte l'hypothèse d'un taux d'attrition de 13 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 46 patients. A noter que ce nombre a été augmenté à 110 patients lors d'un amendement en date du 2 juillet 2021 dans l'objectif de fournir une meilleure quantification du profil de tolérance et d'efficacité de la formulation PH20 SC.

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires ont notamment été évalué l'efficacité en termes de pourcentage de patients répondeurs sur les scores cliniques MG-ADL²⁶ et QMG²⁷ et la variation des taux d'anticorps anti-RACH (analyse post-hoc).

Résultats sur le critère de jugement principal de pharmacodynamie :

La non-infériorité de l'efgartigimod PH20 SC par rapport à l'efgartigimod IV a été démontrée sur le pourcentage de réduction, par rapport à l'inclusion, des taux d'IgG total au jour 29 dans la population ITTm (analyse principale) : moyenne des moindres carrés de -66,4 % (IC 95% : -68,91 ; -63,86) versus -62,2% (IC95% : -64,67 ; -59,72) soit une différence de la moyenne des moindres carrés de -4,2% (IC95% [-7,73 ; -0,66], $p < 0,0001$) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (-0,66%) inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 10%

Les résultats ont également été de même ordre :

²⁶ Un patient répondeur clinique pour le score MG-ADL était défini comme un patient présentant une diminution d'au moins 2 points du score initial de MG-ADL, persistante pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion

²⁷ 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 observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière administration.

- dans la population per protocole (n=97 ; analyse de sensibilité) : moyenne des moindres carrés de -66,5 % (IC 95% : -69,13 ; -63,89) versus -61,8% (IC95% : -64,41 ; -59,23) soit une différence de la moyenne des moindres carrés de -4,7% (IC95% [-8,38 ; -1,00])
- dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH de la population ITTm (n=84) : moyenne des moindres carrés de -66,9 % (IC 95% : -69,78 ; -64,02) versus -62,4% (IC95% : -65,22 ; -59,59) soit une différence de la moyenne des moindres carrés de -4,5% (IC95% [-8,53 ; -0,46])

– Résultats d'efficacité (critères de jugement secondaire exploratoire)

A titre descriptif, les résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires ont été les suivants :

- pourcentage de répondeurs cliniques sur le score MG-ADL²⁶ :
- dans la population ITTm : 69 % dans chaque groupe de traitement
- dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH : 71 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 72 % dans le groupe efgartigimod IV
- pourcentage de répondeurs cliniques sur le score QMG²⁷ :
- dans la population ITTm : 66 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 52 % dans le groupe efgartigimod IV
- dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH : 69 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 53 % dans le groupe efgartigimod IV

– Autres résultats pris en compte dans le cadre de l'obtention de l'AMM

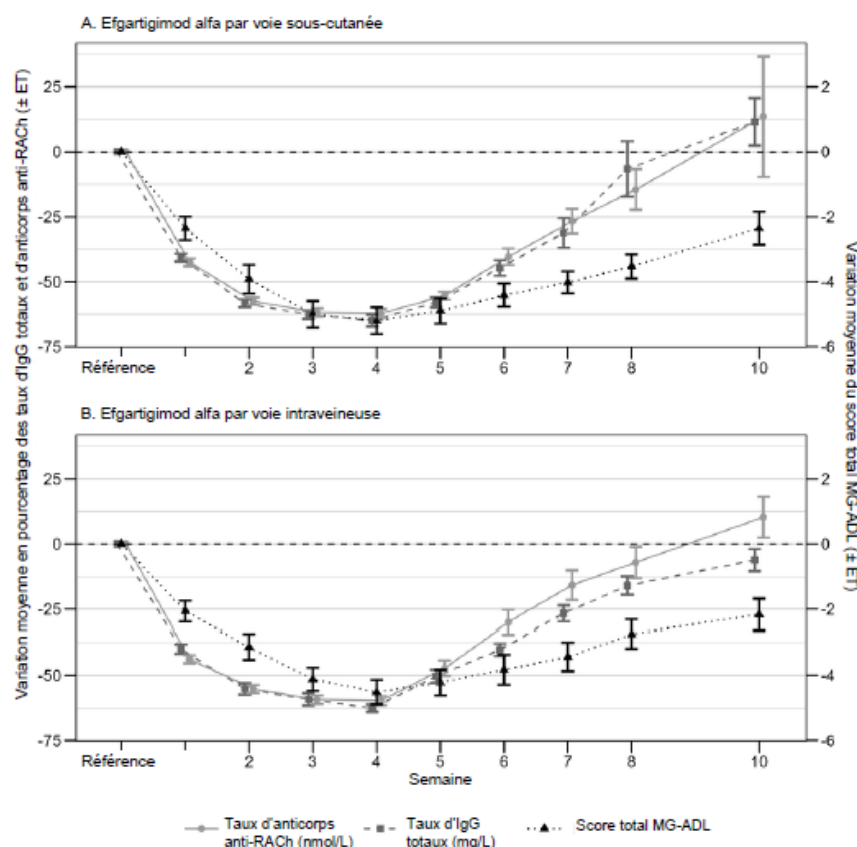
– Analyse post-hoc sur la réduction des taux d'anticorps anti-RACH

Une analyse post-hoc exploratoire du pourcentage de réduction des taux d'anticorps anti-RACH à J29 par rapport à l'inclusion dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH a été réalisée.

La moyenne des moindres carrés du pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion des taux d'anticorps anti-RACH à J29 a été de -62,2% (IC_{95%} [-65,6 ; -58,8]) dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* -59,7% (IC_{95%} [-63,2 ; -56,2]) dans le groupe efgartigimod IV.

Les variations en termes de taux d'anticorps anti-RACH, taux d'IgG totaux et score total MG-ADL ont été évaluées au cours de l'étude et rapportées dans le cadre de l'obtention de l'AMM. Les diminutions des taux d'anticorps anti-RACH ont présenté une évolution comparable aux taux d'IgG totaux et elles étaient similaires entre les groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Dans les deux groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, les diminutions des taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RACH ont été associées à une réponse clinique mesurée par la variation du score total MG-ADL par rapport aux valeurs de référence (cf. figure ci-dessous issue du RCP).

Figure 1. Relation entre les taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RACH et le score total MG-ADL dans la population séropositive aux anticorps anti-RACH traitée par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée (1A) et par efgartigimod alfa par voie intraveineuse (1B) (étude ARGX-113-2001)



Données pharmacocinétiques : D'après l'analyse des données pharmacocinétiques de population, la biodisponibilité estimée de l'efgartigimod alfa 1 000 mg par voie sous-cutanée est de 77 %. La Cmin moyenne après 4 administrations hebdomadaires d'efgartigimod alfa 1 000 mg par voie sous-cutanée et d'efgartigimod alfa à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse était de 22,0 µg/mL (CV de 37 %) et de 14,9 µg/mL (CV de 43 %), respectivement. Les ASC_{0-168h} de l'efgartigimod alfa après administration d'un cycle de traitement à une dose de 1 000 mg par voie sous-cutanée et à une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse étaient comparables.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ADAPT SC.

2.2 Tolérance

2.2.1 Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV

Pour rappel, un total de 110 patients dont 55 patients dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 55 dans le groupe efgartigimod IV ont reçu le traitement dans l'étude, correspondant à la population de tolérance.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus important dans le groupe efgartigimod PH20 SC (67,3%) que dans le groupe efgartigimod IV (50,9%) avec

comme principaux EI rapportés : le rash au site d'injection (14,5% (n=8) des patients du groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 0 % des patients du groupe efgartigimod IV), les céphalées (12,7% [n=7] respectivement dans chaque groupe), l'érythème au site d'injection (12,7% [n=7] *versus* 0%), la myasthénie auto-immune (10,9% [n=6] *versus* 1,8% [n=1]), le prurit au site d'injection (9,1% [n=5] *versus* 0%), l'ecchymose au site d'injection (7,3% [n=4]] *versus* 0%) et la douleur au site d'injection (5,5% [n=3]] *versus* 0%). Les réactions liées à l'injection ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe efgartigimod PH20 SC (25,5%) que dans le groupe efgartigimod IV (3,6%).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 14,5% (n=8) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 7,3 % (n=4) dans le groupe efgartigimod IV ; le principal EI grave rapporté (≥ 2 patients) a été la myasthénie auto-immune chez 5 patients du groupe efgartigimod PH20 SC et un patient du groupe efgartigimod IV.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 3,6% (n=2 patients) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 0 % dans le groupe efgartigimod IV.

Aucun décès n'a été rapporté durant l'étude.

Le pourcentage de patients ayant des anticorps anti-efgartigimod alfa a été de 34,5 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 20,0 % dans le groupe efgartigimod IV. Le pourcentage de patients ayant des anticorps anti-efgartigimod alfa neutralisants a été de 3,6 % (n=2) respectivement dans chacun des deux groupes.

2.2.2 Etude d'extension de tolérance (ADAPT SC +)

Il s'agit d'une étude d'extension de phase III en cours (ADAPT SC+, ARGX-113-2002, NCT04818671 – non publiée), non comparative multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'efgartigimod PH20 SC jusqu'à 2 ans chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Les patients inclus dans cette étude d'extension sont issus de l'étude ADAPT SC (groupe efgartigimod SC ou groupe efgartigimod IV) et de l'étude ADAPT+ (efgartigimod IV)²⁸.

L'étude a débuté le 26 avril 2021 et les résultats d'une analyse intermédiaire à la date du 2 mars 2022 ont été fournis. Des résultats à un recul supplémentaire à la date d'analyse du 1er décembre 2022 ont également été fournis mais n'ont pas été retenus en l'absence de CSR disponible.

Traitements reçus

Les patients ont reçu une injection d'efgartigimod par voie SC à la dose de 1000 mg, une fois par semaine sur une période de 3 semaines (soit 4 injections hebdomadaires) suivie d'une période inter-traitement de 4 semaines minimum (correspondant à un cycle) avec possibilité de recevoir si besoin un nouveau cycle de traitement en fonction de leur évaluation clinique.

Population de l'étude

A la date d'analyse intermédiaire du 2 mars 2022, un total de 178 patients ont été inclus dans l'étude dont 164 patients ont reçu le traitement (99 patients issus de l'étude ADAPT SC et 65 patients issus de l'étude ADAPT +), ces derniers correspondants à la population de tolérance.

²⁸ L'étude ADAPT+ a déjà été évaluée par la Commission lors de l'inscription de la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion (avis CT du 14/12/2022). Il s'agit d'une étude d'extension de phase III monobras en ouvert multicentrique ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance de l'efgartigimod IV jusqu'à 3 ans chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

A la date d'analyse, 160 patients (97,6 %) étaient toujours dans l'étude.

L'âge moyen des patients était de 50,7 ans (15,39) et 78 % des patients avaient moins de 65 ans. La majorité des patients étaient des femmes (65 %).

La majorité des patients avaient des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (82 %).

Le score MG-ADL total moyen à l'inclusion était de 7,2 pour le groupe de patients issus de l'étude ADAPT SC et de 8,9 pour le groupe de patients issus de l'étude ADAPT+.

La quasi-totalité des patients (98,8%) recevaient ≥ 1 traitement concomitant de la MG au cours de la première année de l'étude, et 72,6% recevaient ≥ 2 traitements de la MG. Au total, 22,6% des patients ont reçu une bithérapie avec association de corticoïdes et inhibiteurs de la cholinestérase et 32,9% des patients ont reçu une trithérapie avec association de corticoïdes, d'immunosuppresseurs non stéroïdiens et d'inhibiteurs de la cholinestérase.

– Résultats de tolérance (critère de jugement principal)

A la date d'analyse intermédiaire du 2 mars 2022, la durée moyenne de l'étude (ET) était de 169,7 (58,8) jours correspondant à une durée de suivi de 72,1 patients-années. La durée médiane des cycles de traitement (correspondant à la période de traitement et sa période inter-traitement) variait entre 50 et 56 jours soit entre 7 et 8 semaines. Au total, les patients ont reçu, en médiane, 12 doses (min, max : 1, 24) d'efgartigimod PH20 SC.

Dans la population d'analyse de la tolérance, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 76 % (n= 125/164) ; les EI les plus fréquemment rapportés ont été : érythème au site d'injection (25,6%), céphalées (15,2%), COVID-19 (11,6%), douleur au site d'injection (9,1%), prurit au site d'injection (9,1%), ecchymose au site d'injection (7,9%), diarrhée (7,3%), rash au site d'injection (6,7%), rhinopharyngite (6,1 %) et gonflement au site d'injection (5,5 %).

Concernant spécifiquement les réactions liées à l'injection, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI de réaction liée à l'injection a été de 36,6 %.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave a été de 10,4 % ; les EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) ont été : myasthénie auto-immune (3,7% ; n=6), COVID-19 (1,8 % ; n=3) et insuffisance respiratoire (1,2% ; n=2). Un EI de myasthénie auto-immune de grade 3 a été considéré comme lié au traitement par efgartigimod PH20 SC par l'investigateur.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 1,8 % (n=3 patients).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI d'intérêt particulier a été de 29,3 % avec comme EI les plus fréquemment rapportés le COVID-19 (11,6 % ; n=19) et la rhinopharyngite (6,1% ; n=10).

Deux patients (1,2%) sont décédés pendant l'étude (un cas de cancer rénal métastatique et un cas de COVID-19 associé à une insuffisance respiratoire). Aucun de ces événements n'a été considéré par l'investigateur comme lié à l'efgartigimod PH20 SC.

2.3 Nouvelles données concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion

2.3.1 Données issues des PBRER

Les données issues du PBRER couvrant la période du 17 décembre 2022 au 16 juin 2023 ont été fournies. Au cours de la période, deux nouveaux signaux de choc/réaction anaphylactiques et arthralgie associés au traitement par efgartigimod ont été identifiés, validés et étaient en cours d'évaluation à la date d'extraction des données.

À la suite de la revue des données cumulatives concernant le signal de réaction anaphylactique et sous recommandation du PRAC, le RCP a été mis à jour le 15 septembre 2023 pour intégrer ces cas de réaction anaphylactique signalés après la mise sur le marché.

Par ailleurs, le RCP a également été mis à jour le 10 novembre 2023 pour intégrer des précisions relatives à la vaccination (cf. tableau face/face en annexe).

2.3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 22/03/2023 au 21/12/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de VYVGART (efgartigimod alfa) évaluée dans le cadre du droit commun correspond aux patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne. Elle est estimée entre 2 180 et 6 808 patients. En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir ce traitement sera vraisemblablement plus restreint mais nous ne disposons pas de données robustes permettant d'estimer cette population de façon précise. A noter que ce chiffre diffère de la population cible de l'AP (objet du présent avis) dont le périmètre est plus restreint (patients réfractaires c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles)
– Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 73 patients depuis le début de l'AP (septembre 2022) dont 49 nouveaux patients sur la période du rapport entre le 22 mars et le 21 décembre 2023 – la fiche d'initiation : 71 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 31 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Parmi les 71 patients exposés au traitement avec l'efgartigimod alfa dans l'AP : – 27 patients (38,0%) ont reçu un cycle de traitement ; – 21 patients (29,5%) ont reçu 2 cycles de traitement ; – 11 patients (15,5%) ont reçu 3 cycles de traitement ; – 5 patients (7,0%) ont reçu 4 cycles de traitement ; – 3 patients (4,2%) ont reçu 5 cycles de traitement ; – 3 patients (4,2%) ont reçu 6 cycles de traitement ; – 1 patient (1,4%) a reçu 7 cycles de traitement. Depuis le début de l'AP, 7 fiches d'arrêt de traitement ont été rapportées (dont 4 sur la période du rapport entre le 22 mars et le 21 décembre 2023) : – 1 pour un événement fatal en début d'AP considéré comme non lié au traitement – 1 pour EI et efficacité insuffisante – 4 pour efficacité insuffisante – 1 pour un autre motif
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la déclaration de conformité médicale aux critères d'éligibilité et les antécédents de traitement et histoire de la maladie.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 73 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée ont été les suivantes : l'âge moyen était de 58 ans, 63% étaient des femmes avec un poids moyen de 78,3 ($\pm$ 17,1) kg.

Concernant les antécédents de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 8,2 ans. Le score MG-ADL moyen était de 8,9 (sur 24) et le score de Garches moyen était de 61,9 (sur 100).

En termes de traitement antérieurs, les patients avaient principalement reçu : la corticothérapie (79,5%), les anticholinestérasiques (67,1%), l'azathioprine (63%), les immunoglobulines polyvalentes (57,5%), le rituximab (43,8%), les échanges plasmatiques (32,9%), le mycophénolate mofétil (21,9%), le ravulizumab (11%, n=8 patients) et l'écuzumab (4,1%, n=3 patients).

Les traitements concomitants les plus fréquents étaient les suivants : anticholinestérasiques (74,0%), corticothérapie (56,2%), azathioprine (30,1%), Immunoglobulines polyvalentes (6,8% ; n=5), échanges plasmatiques (9,6% ; n=7), ciclosporine (4,1% ; n=1), mycophénolate mofétil (2,7% ; n=2), aucun traitement concomitant (11,0%, n=8)

Le nombre moyen d'hospitalisations liées à la myasthénie dans les 2 ans précédant l'inclusion dans l'AP était de 4,6 ($\pm$ 4,5) et le nombre moyen de crises myasthéniques dans les 2 ans précédant l'inclusion dans l'AP était de 2,1 ($\pm$ 2,4).

La totalité des patients inclus dans l'AP étaient des patients myasthéniques RACH+ avec une majorité de patients définis comme réfractaires.

Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans 32 services hospitaliers de neurologie, répartis dans toute la France métropolitaine et à la Martinique, dont 26 services (81%) dans des CHU. Tous les patients inclus ont eu une validation de RCP quant à l'éligibilité d'indication à l'accès précoce par un centre de référence ou de compétences de la filière Filnemus.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie, les traitements associés et les interruptions de traitement.

La posologie de VYVGART (efgartigimod alfa) était de 10 mg/kg par perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant 4 semaines, suivie d'une période minimale de 4 semaines sans traitement après la dernière perfusion, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

Les durées moyennes intercycles observées étaient les suivantes :

- 76 jours ($\pm$ 86,2) entre les cycles 1 et 2, avec une médiane à 40 jours (44 patients dont 23 (52,3%) sans fiches de suivi renseignées)
- 68 jours ($\pm$ 44,6) entre les cycles 2 et 3, avec une médiane à 48,5 jours (23 patients dont 11 (47,8%) sans fiches de suivi renseignées)
- 67 jours ($\pm$ 34,7) entre les cycles 3 et 4, avec une médiane à 59,5 jours (12 patients dont 4 (33,3%) sans fiches de suivi renseignées)
- 45 jours ($\pm$ 12,3) entre les cycles 4 et 5, avec une médiane à 41 jours (7 patients dont 3 (42,9%) sans fiches de suivi renseignées)
- 28,5 jours ($\pm$ 0,5) entre les cycles 5 et 6 (4 patients dont 2 (50%) sans fiches de suivi renseignées)

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le score MG-AL et le score de Garches.

- Les scores moyens MG-ADL étaient de :
- 6,7 (+/-4,5) avant le 2ème cycle (44 patients dont 22 (50%) sans fiches de suivi renseignées)
- 5,2 (+/-4,6) avant le 3ème cycle (23 patients dont 11 (47,8%) sans fiches de suivi renseignées)
- Les scores moyens de Garches étaient de :
- 69,9 (+/-17,2) avant le 2ème cycle (44 patients dont 22 (50%) sans fiches de suivi renseignées)
- 70,4 (+/-15,2) avant le 3ème cycle (23 patients dont 11 (47,8%) sans fiches de suivi renseignées)

La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire spécifique MG-QoL-15r ; seuls 15/73 patients (20,5 %) ont complété cet auto-questionnaire. Le score moyen MG-QoL-15r était de 19,7 ($\pm 6,5$) au début du 1er cycle.



Profil de tolérance

Au cours de la période couverte par le rapport (22 mars au 21 décembre 2023), 11 cas de pharmacovigilance ont été rapportés, dont 3 cas d'EI graves (herpès génital, sepsis et fistule anale opérée),

Au total, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

3. Discussion

La demande de modification d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) afin d'intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée (SC)** repose principalement sur les résultats d'une étude de pharmacodynamie de phase III (étude ADAPT SC), randomisée, contrôlée contre efgartigimod IV, en ouvert, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée traités par l'efgartigimod alfa, en plus du traitement standard, ainsi que l'étude d'extension de suivi de tolérance (étude ADAPT SC+).

La non-infériorité de l'efgartigimod PH20 SC par rapport à l'efgartigimod IV a été démontrée sur le pourcentage de réduction, par rapport à l'inclusion, des taux d'IgG total au jour 29 dans la population ITTm (analyse principale) : moyenne des moindres carrés de -66,4 % (IC 95% : -68,91 ; -63,86) versus -62,2% (IC95% : -64,67 ; -59,72) soit une différence de la moyenne des moindres carrés de -4,2% (IC95% [-7,73 ; -0,66], $p < 0,0001$) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (-0,66%) inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 10%.

Les résultats ont également été de même ordre dans la population per protocole et dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH de la population ITTm.

Les résultats relatifs aux variations des taux d'IgG totaux ainsi que des taux d'anticorps anti-RACH (analyse post-hoc) et score total MG-ADL (analyse exploratoire) ont été pris en compte dans le cadre de l'obtention de l'AMM. Les diminutions des taux d'anticorps anti-RACH ont présenté une évolution comparable aux taux d'IgG totaux et étaient similaires entre les groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse. Dans les deux groupes traités par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, les diminutions des taux d'IgG totaux et d'anticorps anti-RACH ont été associées à une réponse clinique mesurée par la variation du score total MG-ADL par rapport aux valeurs de référence.

Le profil de tolérance rapporté au cours des deux études avec la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée (SC)** a été cohérent avec celui de la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer **pour perfusion IV**, marqué par des infections de type infection des voies aériennes supérieures et infection des voies urinaires, en majorité légères à modérées. Davantage de réaction au site d'injection ont cependant été rapportées avec la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée (SC)**. Des cas de réactions anaphylactiques ont par ailleurs été rapportés lors du suivi post-commercialisation de la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer **pour perfusion IV** et intégrés dans le RCP. Conformément au RCP, l'apparition de signes cliniques et de symptômes d'infections durant le traitement par efgartigimod alfa doit être surveillée chez les patients. Chez les patients présentant une infection active, le rapport bénéfice/risque du maintien ou de l'arrêt du traitement par efgartigimod alfa doit être pris en compte tant que l'infection n'est pas guérie. En cas d'infection grave, il convient d'attendre que l'infection soit guérie avant de reprendre le traitement par efgartigimod alfa.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les seules données comparatives versus efgartigimod IV reposant sur un critère de jugement principal de biomarqueur pharmacodynamique (réduction du taux d'IgG totale à J29) ; aucune donnée comparative d'efficacité n'est disponible, notamment sur le score moteur de Garches ou le score de sévérité MGFA post-interventionnel cités par le PNDS 2015 ;
- l'étude ADAPT SC a été réalisée dans un contexte où la majorité des patients (73 %) ont reçu au moins deux traitements antérieurs de la myasthénie puis ont été traités de manière concomitante par au moins deux traitements (69 %) dont anticholinestérasiques (86 %), corticoïdes (66 %) et/ou immunosuppresseurs non stéroïdiens (44 %). Le nombre médian de traitements antérieurs reçus ainsi que la notion d'échec ou d'intolérance au traitement n'était pas rapportés ;
- l'évaluation du critère de jugement principal à court terme (J29) dans un contexte de maladie chronique et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme du traitement,
- l'absence de démonstration formelle d'une amélioration de la qualité de vie de la formulation sous-cutanée d'efgartigimod alfa par rapport à la formulation IV, celle-ci n'ayant pas été évaluée lors de l'étude ADAPT SC,
- les incertitudes sur la tolérance à long terme, la durée moyenne de l'étude (ET) d'extension ADAPT SC+ ayant été de 169,7 (58,8) jours

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante 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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée** dans l'indication concernée.

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés 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 à savoir les deux spécialités avec AMM : ULTOMIRIS (ravulizumab - anticorps monoclonal anti-C5 -en perfusion IV) et ZILBRYSQ (zilucoplan- inhibiteur du complément C5 – en injection sous-cutanée) disponibles dans le cadre d'accès précoces dans des indications de myasthénie réfractaire^{29,30}.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés dans le contexte d'une maladie grave, rare et invalidante et au regard du niveau de preuve apporté par VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée

²⁹ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ULTOMIRIS (ravulizumab) est : « en traitement de la Myasthénie ac-quisse généralisée (MAg) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des aRach ».

³⁰ Le libellé de l'autorisation d'accès précoce de ZILBRYSQ (zilucoplan) est « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée de stade III et IV réfractaires, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH ».

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée au regard des alternatives déjà disponibles car :

- Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge compte-tenu des données de non-infériorité versus efgartigimod IV uniquement pharmacodynamiques et en l'absence de données comparatives d'efficacité et de qualité de vie notamment au regard de sa formulation sous-cutanée ;
- Il ne comble pas un besoin médical insuffisamment couvert ;
- Son plan de développement est toutefois jugé adapté compte tenu du précédent développement dans la forme IV ;

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à la modification d'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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 ».

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.