

Décision n°2024.0223/DC/SEM du 25 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de renouvellement 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 juillet 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ARGENX FRANCE, reçue le 18 avril 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 26 avril 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 26 avril 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 mai 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 3 mai 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 17 juillet 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande de renouvellement d'accès précoce susvisée concerne le médicament VYVGART (efgartigimod alfa) du laboratoire ARGENX FRANCE 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 ».

Au regard des nouvelles données disponibles, la commission de la transparence a considéré que :

- Il existe désormais un traitement approprié puisque la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab), à la date de l'évaluation, est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique, pris en charge par l'assurance maladie et accessible en pratique courante en France¹, et dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament VYVGART (efgartigimod alfa). Au demeurant, ZILBRYSQ (zilucoplan) est également disponible et pris en charge dans le cadre d'un accès précoce au même stade de la stratégie thérapeutique.
- La mise en œuvre du traitement peut désormais être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- Ce médicament demeure présumé innovant au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ADAPT et des données de suivi, du besoin insuffisamment couvert, et ce malgré l'incertitude quant au maintien de

¹ [Arrêté du 19 avril 2024](#) modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Le plan de développement a été jugé adapté par la commission de la transparence, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique au regard des alternatives disponibles, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

Le collège partage l'appréciation portée par la CT sur l'ensemble des points hormis celui conduisant à présumer du caractère innovant de VYVGART (efgartigimod alfa). En effet, le collège considère que VYVGART (efgartigimod alfa) ne peut plus être présumé innovant dans la mesure où aucune donnée clinique, en matière d'efficacité ou de tolérance, en comparaison au traitement approprié identifié au même stade de la stratégie thérapeutique ne vient étayer cette présomption.

En application du IV de l'article R. 5121-69-4 du même code, la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La présente décision entre en vigueur le 1er août 2024. A cette date, l'autorisation d'accès précoce renouvelée par la décision n°2023.0281 du 20 juillet 2023 prend fin.

La continuité des traitements initiés est assurée dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale.

Article 3

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 juillet 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Efgartigimod alfa

VYVGART 20 mg/mL,

Solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

→ Myasthénie

→ Adulte

Synthèse

Avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (efgartigimod alfa) dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	7
3.1	Nouvelles données cliniques	7
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	10
3.3	Données de tolérance issues des PBRER	12
4.	Discussion	13
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	13
5.2	Absence de traitement approprié	14
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	14
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5	Recommandations	14
6.	Tableau face/face des modifications de RCP de VYVGART depuis la précédente évaluation par la Commission	15

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	Efgartigimod alfa (L04AA58)
Présentation concernée	VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 20 mL (CIP : 34009 550 903 6 6)
Laboratoire	Laboratoire ARGENX FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM de VYVGART 20 mg/mL, (efgartigimod alfa) solution à diluer pour perfusion par le Collège de la HAS le 21 juillet 2022 en application de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique 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 »¹. Elle a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 1er décembre 2022 dans la même indication puis renouvelée par la HAS en date du 20 juillet 2023 dans la même indication². Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. A noter que le périmètre de l'AP post-AMM est restreint par rapport à l'indication AMM, dont l'intitulé est le suivant : « VYVGART (efgartigimod alfa) 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) ». En date du 14 décembre 2022, la Commission a rendu un avis favorable au remboursement de VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion dans un périmètre restreint de l'indication AMM : « 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 lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]) dans la stratégie thérapeutique, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication de l'AMM³. A noter qu'un rectificatif d'AMM en date du 15 novembre 2023 a intégré la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée. La Commission a rendu le 10 avril 2024 un avis favorable à

¹HAS. 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 (efgartigimod alfa). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 01/07/2024).

²HAS. 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 (efgartigimod alfa). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3455583/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 01/07/2024)

³ Avis de la Commission du 14 décembre 2022. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402357/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie (consulté en ligne le 01/07/2024)

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	l'inscription de cette nouvelle formulation de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, en solution injectable en formulation sous-cutanée dans un périmètre de remboursement restreint identique à celui de la formulation en solution à diluer pour perfusion (cf. libellé <i>supra</i>) avec un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres populations de l'indication de l'AMM⁴. En parallèle, le Collège de la HAS a refusé la modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 25 avril 2024 relative à l'intégration de cette nouvelle formulation sous-cutanée⁵. Par conséquent, la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce faisant l'objet du présent avis concerne uniquement la formulation VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion et ne concerne pas la formulation VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, en solution injectable en formulation sous-cutanée.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 10/08/2022 – Date des principaux rectificatifs et teneur : • 20/11/2022 : extension de la durée de conservation à 24 mois au lieu de 18 mois • 15/09/2023 : actualisation du RCP pour intégrer le risque de réaction anaphylactique • 28/09/2023 : actualisation du RCP sur la précaution d'emploi et l'interaction relative à la vaccination • 19/12/2023 : extension de la durée de péremption à 36 mois – Spécificités : Plan de Gestion de Risques (PGR)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers – Médicament orphelin (21/03/2018) – Accès compassionnel (16/12/2021 au 05/12/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. L'administration des cycles de traitement suivants dépend de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1 du RCP). Durant le programme de développement clinique, le délai le plus court pour démarrer un nouveau cycle de traitement était de 7 semaines après la première perfusion du cycle précédent. La sécurité de l'instauration d'un nouveau cycle

⁴ Avis de la Commission du 10 avril 2024. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516792/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie (consulté en ligne le 01/07/2024)

⁵ 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) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516768/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 01/07/2024)

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	moins de 7 semaines après le début du cycle de traitement précédent n'a pas été établie.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif.
Mécanisme d'action	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. L'efgartigimod alfa n'a pas d'impact sur les taux des autres immunoglobulines (IgA, IgD, IgE ou IgM), ni sur les taux d'albumine.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : VYVGART (efgartigimod alfa) est pris en charge dans le périmètre inclus dans l'AMM – En Europe, les prises en charge de VYVGART (efgartigimod alfa) sont les suivantes : • Dans un périmètre restreint de l'AMM dans les pays suivants : - Italie, Belgique, Luxembourg, Israël : après une réponse inadéquate à 1 traitement immunosuppresseur non stéroïdien - Espagne, Pologne : après une réponse inadéquate à 2 traitements immunosuppresseurs non stéroïdien - Slovaquie : autre • Dans le périmètre inclus dans l'AMM dans les pays suivants : Allemagne, Roumanie, Slovénie, Grèce • Non pris en charge au Royaume-Uni
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 17 juillet 2024. – Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite : AFM Téléthon) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu (premier renouvellement d'autorisation d'accès précoce du 12 juillet 2023⁶), l'environnement médical a évolué.

A la date du présent avis :

- la spécialité **ULTOMIRIS (ravulizumab, anticorps monoclonal anti-C5)** est désormais inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation dans le périmètre de remboursement défini par la CT dans le cadre de sa demande d'inscription au droit commun (Journal Officiel du 23/04/2024). Pour rappel, ULTOMIRIS (ravulizumab) avait obtenu une extension d'AMM le 21 septembre 2022, dans l'indication : « 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) ». La Commission a rendu un avis favorable le 8

⁶ Avis de la Commission de la Transparence de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) du 12/07/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3455583/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee (consulté en ligne le 09/07/2024)

mars 2023 dans un périmètre restreint de l'AMM « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques »⁷ avec un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, excluant le rituximab et les traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab] et VYVGART [efgartigimod alfa]) ; en parallèle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

- **la spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan- inhibiteur du complément C5)** disponible depuis le 9 mars 2023⁸ en accès dérogatoire par son accès précoce dans une indication de myasthénie réfractaire⁹ (renouvelée tacitement par la HAS en date du 11 avril 2024 dans la même indication¹⁰) **a été évaluée par la Commission dans le cadre du remboursement de droit commun** suite à l'obtention de son 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 ZILBRYSQ du 27 mars 2024¹¹).

La Commission a rendu un avis favorable dans un périmètre restreint de l'AMM « en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des aRACH restant symptomatiques » avec un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab) et VYVGART (efgartigimod alfa), excluant le rituximab et SOLIRIS (eculizumab) ; en parallèle la Commission a estimé que le SMR était 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 a été évaluée à la fois dans le cadre de sa demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM et de remboursement de droit commun** :

- concernant la demande d'autorisation d'accès précoce (décision du 25 avril 2024¹²) : l'accès précoce a été refusé par le Collège de la Haute Autorité de Santé dans l'indication de myasthénie réfractaire¹³ ;

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) du 08/03/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419442/fr/ultomiris-ravulizumab-myasthenie-acquise-generalisee-mag (consulté en ligne le 01/07/2024)

⁸ 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 07/04/2024]

⁹ 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 »

¹⁰ Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3420820/fr/zilbrysq-zilucoplan-myasthenie [accédé le 07/04/2024]

¹¹ Avis de la Commission du 24 mars 2024. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodiquemyasthenie [accédé le 07/04/2024]

¹² Décision n°2024.0115/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab). Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515653/fr/rystiggo-rozanolixizumab-myasthenie [accédé le 09/07/2024]

¹³ Le libellé de l'indication de demande d'autorisation d'accès précoce de RYSTIGGO (rozanolixizumab) était le suivant : « en association au traitement standard chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaires, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des auto-anticorps anti-RACH+ ou anti-MuSK+ »

- concernant la demande de remboursement de droit commun (avis CT du 24 avril 2024¹⁴) : la Commission a rendu un avis favorable dans un périmètre restreint de l'AMM « 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-R-ACh ou des anticorps anti-MuSK restant symptomatiques » avec un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, au même titre que ULTOMIRIS (ravulizumab), VYVGART (efgartigimod alfa) et ZILBRYSQ (zilucoplan) (à l'exclusion du rituximab et SOLIRIS (eculizumab)) ; en parallèle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM

Par ailleurs, un rectificatif d'AMM de VYVGART en date du 15 novembre 2023 a intégré la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée. La Commission a rendu le 10 avril 2024 un avis favorable à l'inscription de cette nouvelle formulation de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, en solution injectable en formulation sous-cutanée dans un périmètre de remboursement restreint identique à celui de la formulation en solution à diluer pour perfusion avec un SMR important et une absence d'ASMR (ASMR V) par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion, et un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres populations de l'indication de l'AMM. En parallèle, le Collège de la HAS a refusé la modification de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 25 avril 2024⁵ relative à l'intégration de cette nouvelle formulation sous-cutanée.

Il n'y a pas eu d'actualisation du PNDS « myasthénie auto-immune » depuis 2015¹⁵.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a fourni les données finales de l'étude d'extension ADAPT + ayant été préalablement évaluée par la CT lors de la demande initiale d'autorisation d'accès précoce¹⁶ ; il s'agissait d'une étude d'extension de phase III, en ouvert, multicentrique, monobras dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à 3 ans de l'efgartigimod alfa chez des patients adultes atteints de MG auto-immune ayant précédemment été inclus dans l'étude principale ADAPT¹⁷ et avec un statut RACH+.

Pour rappel, la demande initiale d'autorisation d'accès précoce a reposé sur (cf. « Rappel des données évaluées par la Commission » ci-dessous) :

- une étude de phase III (étude ADAPT), contrôlée par placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée traités par l'efgartigimod alfa, en plus du traitement standard,
- ainsi que l'étude de la phase d'extension (étude ADAPT+).

¹⁴ Avis de la Commission du 24 avril 2024. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3517163/fr/rystiggo-rozanolixizumab-myasthenie [accédé le 09/07/2024]

¹⁵ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf

¹⁶ Avis de la Commission du 11 juillet 2022. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359123/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie-auto-immune-generalisee [accédé le 09/07/2024]

¹⁷ Howard JF Jr, Bril V, Vu T et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): a multicenter, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2021; 20: 526-36

3.1.1 Rappel des données évaluées par la Commission (avis CT du 11 juillet 2022¹⁶)

Etude ADAPT

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

La totalité des patients de l'étude a suivi une séquence de traitement, 72,9% (92/129) a suivi une deuxième séquence de traitement et 6,2% (8/129) a suivi une troisième séquence de traitement, correspondant au nombre maximal de séquences reçues.

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

La majorité des patients (96,2%) avaient une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade II-IIa : 21,7% ; grade II-IIb : 19,4% ; grade III-IIIa : 26,4% ; grade III-IIIb : 28,7% et grade IV : 3,9%). A l'inclusion, le score MG-ADL total moyen (ET) était de 8,8 (2,3) et le score QMG total moyen (ET) de 16,0 (4,8).

La totalité (100%) des patients a reçu au moins un traitement antérieur de la MG, 96,1% (124/129) au moins 2 traitements antérieurs et 79,1% (102/129) au moins 3 traitements antérieurs.

La supériorité de l'efgartigimod alfa par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal, défini par le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de la première séquence de traitement (ST1) : 67,7% (44/65) *versus* 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC_{95%} [2,21 ; 11,53], p<0,0001).

La supériorité de l'efgartigimod alfa a également été démontrée par rapport au placebo sur (critères de jugement secondaires hiérarchisés) :

- le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score QMG lors du premier cycle de traitement : 63,1% (41/65) *versus* 14,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC_{95%} [4,18 -31,20], p<0,0001),
- le pourcentage de patients (population totale) répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement : 67,9% (57/84) *versus* 37,3% (31/83) (OR=3,67 ; IC_{95%} [1,85 ; 7,58], p<0,0001),
- la proportion moyenne (ET) de temps pendant lequel les patients RACH+ ont une amélioration cliniquement pertinente du score MG-ADL total, définie par une diminution ≥ 2 points du score MG-ADL total (jusqu'au 126ème jour) : 48,7 (6,2) % *versus* 26,6 (6,3) %, soit une différence moyenne de 22,1% (IC_{95%} [10,95 ; 33,18], p=0,0001).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement sur le délai entre le 28ème jour (une semaine après la 4ème perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour un deuxième séquence de traitement (ST2), mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue.

Etude ADAPT+

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

Les patients inclus dans cette étude étaient les patients ayant atteint la fin de l'étude principale ADAPT au 182ème jour, les patients ayant eu besoin d'un re-traitement dans l'étude ADAPT et ne pouvant pas terminer un cycle de traitement dans le délai de l'étude, les patients ayant arrêté prématurément

le traitement randomisé dans l'étude ADAPT, les patients ayant eu une interruption temporaire du traitement randomisé dans l'étude ADAPT.

A noter que les patients ayant arrêté prématurément l'étude ADAPT en raison du recours à un traitement de secours ou de la survenue d'un événement indésirable grave susceptible d'engager le pronostic vital ou de présenter un risque de tolérance grave n'étaient pas inclus dans cette étude.

Un cycle de traitement de 3 semaines correspondait à 4 perfusions hebdomadaires d'efgartigimod alfa 10 mg/kg par voie intraveineuse administrées « au besoin » aux patients éligibles, en plus de leur traitement standard.

Le traitement standard de la MG concomitant était limité aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, aux stéroïdes et les médicaments immunosuppresseurs non stéroïdiens (l'azathioprine, le méthotrexate, la cyclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide).

Les patients pouvaient recevoir un traitement de secours s'ils avaient une détérioration clinique de leur MG, définie par un nouveau ou une aggravation des symptômes respiratoires/bulbaires ou une augmentation ≥ 2 points d'un item non-oculaire de l'échelle MG-ADL, et pour lesquels l'investigateur considérait que l'état de santé du patient était en danger si un traitement de secours n'était pas utilisé : échanges plasmatiques, IgIV, immunoadsorption, corticostéroïdes, augmentation de la dose de corticoïdes. Les patients ayant recours à un traitement de secours sortaient de l'étude.

Résultats sur les effectifs (analyse intermédiaire à la date du 31/01/2022) :

A la date de l'analyse, sur les 167 patients inclus dans l'étude ADAPT, 151 (90,4%) ont intégré l'étude ADAPT+ et 145 (86,8%) patients avaient reçu au moins une dose d'efgartigimod alfa durant la phase d'extension en ouvert. Parmi les 145 patients, 111 étaient RCh+ et 34 étaient RCh-.

A la date d'extraction des données, 15 (10,3%) patients ont terminé l'étude, 91 (62,8%) ont arrêté le traitement, et 39 (26,9%) étaient toujours dans l'étude. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient : la transition vers l'étude de phase III ARGX-113-2002 visant à évaluer la tolérance de la forme sous-cutanée de l'efgartigimod alfa (56 [38,6%] patients), suivi par l'arrêt par le patient (11 [7,6%] patients), les EI (8 [5,5%] patients), l'échec du traitement (8 [5,5%] patients), le décès (4 [2,8%] patients), l'utilisation d'un traitement interdit (2 [1,4%] patients) ou d'un traitement de secours (1 [0,7%] patient) et la décision du sponsor de l'étude (1 [0,7%] patient). »

3.1.2 Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement d'AP

Les nouvelles données présentées sont issues de l'analyse finale de l'étude d'extension ADAPT+ (analyse finale du 30/06/2022).

➔ Effectifs

Les nouvelles données sur les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont cohérentes avec les précédentes données déjà évaluées par la Commission de la Transparence.

A la date d'analyse finale, 43/145 patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont terminé l'étude (29,7%) et 102/145 (70,3 %) ont arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient : des raisons autres (43,4 % dont majoritairement la transition vers l'étude de phase III ARGX-113-2002 visant à évaluer la tolérance de la forme SC de l'efgartigimod alfa), l'arrêt par le patient (13 [9,0%] patients), l'échec du traitement et les EI (respectivement 8 [5,5%] patients).

➔ Tolérance (objectif principal)

A la date d'analyse finale, 145 patients avaient reçu au moins une dose d'efgartigimod alfa durant la phase d'extension en ouvert. La durée médiane (min-max) de traitement et de suivi était de 602 jours (50 – 1074 jours).

La durée de traitement associée à celle du suivi a été de < 6 mois pour 12 (8,3 %) patients, de 6 à < 12 mois pour 20 (13,8%) patients, de 12 à < 18 mois pour 22 (15,2%) patients, de 18 à < 24 mois pour 47 (32,4%) patients, de 24 à < 30 mois pour 35 (24,1%) patients, et de 30 à < 36 mois pour 9 (6,2%) patients.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI lors de l'analyse finale a été de 85,5 % et a été de même ordre que celui rapporté lors de l'analyse intermédiaire. Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) ont été les céphalées (24,8 %), la rhinopharyngite (13,8 %) et l'infection à COVID-19 (12,4 %).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de l'analyse finale a été similaire à celui rapporté lors de l'analyse intermédiaire à savoir 8,3 % (12/145) ; le principal EI ayant entraîné l'arrêt du traitement rapporté sous efgartigimod a été la *myasthenia gravis* (n=4 patients).

Le pourcentage de patients ayant eu un EI grave lors de l'analyse finale a été de 24, 8 % et a été de même ordre que celui rapporté lors de l'analyse intermédiaire ; les principaux EIG rapportés (≥ 3 patients) ont été la *myasthenia gravis* (n=7 patients ; 4,8 %).

A la date de l'analyse finale, aucun décès supplémentaire par rapport à l'analyse intermédiaire n'a été rapporté ; pour rappel, 5 décès avaient été rapportés dont 4 considérés comme non liés au traitement de l'étude (crise myasthénique, tumeur maligne du poumon, infarctus du myocarde et cause non précisée) et un décès dont le lien a été considéré comme improbable (choc septique).

Au total, le profil de tolérance rapporté à l'issue de l'analyse finale de l'étude d'extension ADAPT + (objectif principal de l'étude) a été cohérent avec celui déjà identifié par la Commission lors de l'analyse intermédiaire.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Depuis le précédent renouvellement d'autorisation d'accès précoce, le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur les périodes du 22/03/2023 au 21/12/2023 et du 22/12/2023 au 21/02/2024. Les données présentées ci-dessous sont les données cumulatives depuis le début de l'accès précoce en septembre 2022 à la date d'analyse du 21 février 2024.

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 : 89 patients depuis le début de l'AP (septembre 2022) dont 49 nouveaux patients sur la période du 22 mars au 21 décembre 2023 et 15 nouveaux patients sur la période du 22 décembre 2023 au 21 février 2024 – la fiche d'initiation : 88 patients ont été inclus depuis le début de l'AP (septembre 2022) dont 86 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 38 patients depuis le début de l'AP (septembre 2022))

Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Parmi les 86 patients exposés au traitement avec l'efgartigimod alfa depuis le début de l'AP (septembre 2022) : – 33 patients (38,4%) ont reçu un cycle de traitement ; – 21 patients (24,4%) ont reçu 2 cycles de traitement ; – 13 patients (15,1%) ont reçu 3 cycles de traitement ; – 10 patients (11,6%) ont reçu 4 cycles de traitement ; – 3 patients (3,5%) ont reçu 5 cycles de traitement ; – 3 patients (3,5%) ont reçu 6 cycles de traitement ; – 1 patient (1,2%) a reçu 7 cycles de traitement ; – 2 patients (2,3%) ont reçu 8 cycles de traitement. Depuis le début de l'AP (septembre 2022), 8 fiches d'arrêt de traitement ont été rapportées (dont 4 sur la période du 22 mars au 21 décembre 2023 et 1 sur la période du 22 décembre 2023 au 21 février 2024. – 1 pour un évènement fatal en début d'AP considéré comme non lié au traitement. – 1 pour EI et efficacité insuffisante – 4 pour efficacité insuffisante – 2 pour un autre motif
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	80 patients à la date du 21 février 2024

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 88 patients ayant été inclus depuis le début de l'AP (septembre 2022) ont été les suivantes : l'âge moyen était de 58 ans, 64 % étaient des femmes avec un poids moyen de 78,3 ($\pm$ 18,7) kg.

Concernant les antécédents de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 8,3 ans. Le score MG-ADL moyen était de 8,7 (sur 24) et le score de Garches moyen était de 63,1 (sur 100).

En termes de traitement antérieurs, les patients avaient principalement reçu : la corticothérapie (83 %), les anticholinestérasiques (68,2 %), l'azathioprine (62,5 %), les immunoglobulines polyvalentes (59,1 %), le rituximab (40,9 %), les échanges plasmatiques (29,5 %), le mycophénolate mofétil (22,7 %), le ravulizumab (10,2 %, n=9 patients), le tacrolimus (3,4 %, n= 3 patients) et l'écilizumab (3,4 %, n=3 patients).

Les traitements concomitants les plus fréquents étaient les suivants : anticholinestérasiques (72,7%), corticothérapie (61,4 %), azathioprine (30,7 %), Immunoglobulines polyvalentes (5,7 % ; n=5), échanges plasmatiques (8,0 % ; n=7), ciclosporine (4,5 % ; n=4), mycophénolate mofétil (2,3 % ; n=2), aucun traitement concomitant (9,1 %, n=8)

Le nombre moyen d'hospitalisations liées à la myasthénie dans les 2 ans précédant l'inclusion dans l'AP était de 4,2 ($\pm$ 4,3) et le nombre moyen de crises myasthéniques dans les 2 ans précédant l'inclusion dans l'AP était de 1,8 ($\pm$ 2,3).

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

Les prescripteurs exerçaient dans 31 services hospitaliers de neurologie, répartis dans toute la France métropolitaine et à la Martinique, dont 23 services (74%) 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 Filmemus.

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 :

- 80 jours ($\pm 86,3$) entre les cycles 1 et 2, avec une médiane à 41,5 jours (53 patients dont 25 (47,2%) sans fiches de suivi renseignées)
- 63,7 jours ($\pm 41,7$) entre les cycles 2 et 3, avec une médiane à 43 jours (32 patients dont 17 (53,1%) sans fiches de suivi renseignées)
- 60,3 jours ($\pm 35,3$) entre les cycles 3 et 4, avec une médiane à 42 jours (19 patients dont 9 (47,4%) sans fiches de suivi renseignées)
- 45 jours ($\pm 12,3$) entre les cycles 4 et 5, avec une médiane à 41 jours (9 patients dont 5 (55,6%) sans fiches de suivi renseignées)
- 28,5 jours ($\pm 0,5$) entre les cycles 5 et 6 (6 patients dont 4 (67%) sans fiches de suivi renseignées)
- 22 jours entre les cycles 6 et 7 (3 patients dont 2 sans fiche de suivi renseignée)
- Non renseigné entre les cycles 7 et 8 (2 patients sans fiche de suivi renseignée)

Données d'efficacité dont la qualité de vie

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

➔ Les scores moyens MG-ADL étaient de :

- 7,2 ($\pm 4,6$) avant le 2^{ème} cycle (53 patients dont 27 (51%) sans fiches de suivi renseignées)
- 6,5 ($\pm 4,1$) avant le 3^{ème} cycle (32 patients dont 15 (47,0%) sans fiches de suivi renseignées)

➔ Les scores moyens de Garches étaient de :

- 67,2 ($\pm 18,4$) avant le 2^{ème} cycle (53 patients dont 27 (51%) sans fiches de suivi renseignées)
- 69,3 ($\pm 14,8$) avant le 3^{ème} cycle (32 patients dont 15 (47,0%) sans fiches de suivi renseignées)

La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire spécifique MG-QoL-15r ; seuls 20/88 patients inclus (22,7 %) ont complété cet auto-questionnaire. Le score moyen MG-QoL-15r était de 17,6 ($\pm 6,9$) au début du 1^{er} cycle.

Profil de tolérance

Au cours de la période couverte du 22 mars au 21 décembre 2023, 11 cas de pharmaco-vigilance ont été rapportés, dont 3 cas d'EI graves (herpès génital, sepsis et fistule anale opérée), tandis qu'au cours de la période du 22 décembre 2023 au 21 février 2024, aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté.

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

3.3 Données de tolérance issues des PBRER

Les données issues des PBRER couvrant les périodes du 17 décembre 2022 au 16 juin 2023 et du 17 juin 2023 au 16 décembre 2023 ont été fournies.

Au cours des deux périodes, quatre nouveaux signaux de choc/réaction anaphylactiques, arthralgie, nausée et erreur de stockage du produit associés au traitement par efgartigimod ont été identifiés et validés ; le signal de choc/réaction anaphylactique a été confirmé et le signal d'arthralgie réfuté tandis que les deux derniers signaux étaient en cours d'évaluation à la date d'extraction des données de la seconde période.

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 réactions anaphylactiques signalés après la mise sur le marché. Il est à souligner que depuis la précédente évaluation par la Commission, les réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion ont été ajoutées en tant que risque important potentiel.

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).

4. Discussion

Depuis la précédente évaluation par la Commission, l'environnement médical a évolué (cf. rubrique « 2. Environnement médical »).

Les données finales de l'étude ADAPT + (objectif principal de tolérance) sont cohérentes avec les données intermédiaires précédemment évaluées par la Commission de la transparence.

Les données collectées dans le cadre de l'accès précoce sont cohérentes avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence lors du premier renouvellement d'autorisation d'accès précoce de VYVGART (efgartigimod alfa).

Les nouvelles données de tolérance issues des PBRE ont rapporté des signaux de réactions anaphylactiques, désormais intégrés dans le RCP.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science sont de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décisions de la HAS du 21/07/2022 et du 20/07/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000 et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000. L'évolution de la maladie est variable et imprévisible et se caractérise par une succession de poussées et de rémissions, et une tendance à l'aggravation dans les premières années : pour 85% des patients, le stade de gravité maximum de la maladie est atteint dans un délai inférieur à 3 ans. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients) pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe désormais un traitement approprié 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 : la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) qui, à la date de l'évaluation, est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessible en pratique courante en France¹⁸ et dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Au demeurant, ZILBRYSQ (zilucoplan) est également disponible et pris en charge dans le cadre d'un accès précoce au même stade de la stratégie thérapeutique.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.

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

Ce médicament demeure présumé innovant au regard des données cliniques issues de l'étude pivot ADAPT et des données de suivi, du besoin insuffisamment couvert, et ce malgré l'incertitude quant au maintien de l'efficacité de ce traitement à plus long terme. Le plan de développement a été jugé adapté par la Commission, mais ne permet pas de démontrer un éventuel bénéfice clinique au regard des alternatives disponibles, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (efgartigimod alfa) dans l'indication « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

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.

¹⁸ [Arrêté du 19 avril 2024](#) modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

6. Tableau face/face des modifications de RCP de VYVGART depuis la précédente évaluation par la Commission

RCP de l'AMM ou RCP de l'accès précoce en date du 22/11/2022	RCP de l'AMM en vigueur (en date du 10/11/2023)
4.2 Posologie et mode d'administration [...] Mode d'administration Ce médicament doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse, comme décrit dans la rubrique 6.6. Ne pas l'administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux. Il doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant administration. Le médicament doit être administré sur une heure. En cas de réactions à la perfusion, la perfusion peut être temporairement interrompue ou son débit ralenti (voir rubrique 4.4).	4.2 Posologie et mode d'administration [...] Mode d'administration Ce médicament doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse, comme décrit dans la rubrique 6.6. Ne pas l'administrer en injection rapide ou en bolus intraveineux. Il doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant administration. Le médicament doit être administré sur une heure. Un traitement approprié pour les réactions liées à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité doit être facilement disponible avant l'administration de l'efgartigimod alfa. En cas de réactions à la perfusion, la perfusion doit être administrée à un débit plus faible, interrompue ou elle peut être arrêtée définitivement (voir rubrique 4.4).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Réactions liées à la perfusion Des réactions à la perfusion telles qu'un rash ou un prurit peuvent survenir. Dans l'étude clinique, ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'interruption ni l'arrêt définitif du traitement. L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'une réaction à la perfusion doit être surveillée chez les patients pendant l'administration et dans l'heure qui suit. En cas de réaction, il convient d'interrompre la perfusion et de mettre en place les mesures de soutien appropriées. Une fois la réaction résolue, l'administration peut être reprise, éventuellement à un débit plus lent (voir rubrique 4.2). Immunisation L'immunisation par des vaccins au cours d'un traitement par efgartigimod alfa n'a fait l'objet d'aucune étude.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité Des réactions à la perfusion telles qu'un rash ou un prurit peuvent survenir. Dans l'étude clinique, les réactions à la perfusion ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'interruption ni l'arrêt définitif du traitement. L'apparition de signes cliniques et de symptômes d'une réaction à la perfusion doit être surveillée chez les patients pendant l'administration et dans l'heure qui suit. En cas de réaction et selon l'intensité de la réaction, il convient d'administrer la perfusion à un débit plus faible, d'interrompre la perfusion ou de l'arrêter définitivement et de mettre en place les mesures de soutien appropriées. Une fois la réaction résolue, l'administration peut être reprise avec prudence en fonction de l'évaluation clinique. Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés après la mise sur le marché. En cas de suspicion d'une réaction anaphylactique, l'administration de Vyvgart doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques. Il doit aussi leur être indiqué de contacter immédiatement leur professionnel de santé en cas d'apparition de ces réactions. Immunisation Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales.

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués et la réponse à l'immunisation par ces vaccins sont inconnues. Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant l'initiation du traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est déconseillée chez les patients sous traitement. Concernant tous les autres vaccins, ils doivent être administrés au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement et 4 semaines avant le début du cycle suivant.

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués et la réponse à l'immunisation par ces vaccins pendant le traitement par efgartigimod alfa sont inconnues.

L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est généralement déconseillée chez les patients sous traitement par efgartigimod alfa. Si une vaccination par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués s'avère nécessaire, ces vaccins doivent être administrés au moins 4 semaines avant le traitement et au moins 2 semaines après la dernière dose d'efgartigimod alfa.

Les autres vaccins peuvent être administrés si nécessaire à tout moment pendant le traitement par efgartigimod alfa.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

L'échange plasmatique, l'immunoabsorption et la plasmaphérèse peuvent réduire les taux circulants d'efgartigimod alfa.

L'interaction potentielle avec les vaccins a été étudiée dans le cadre d'un modèle non clinique utilisant l'hémocyanine de patelle (KLH) comme antigène. L'administration hebdomadaire de 100 mg/kg chez le singe n'a pas eu d'impact sur la réponse immunitaire à l'immunisation par KLH. Néanmoins, tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales et au moins 4 semaines avant le début d'un cycle de traitement et au moins 2 semaines après la dernière perfusion d'un cycle de traitement. L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est n'est pas recommandée chez les patients sous traitement (voir rubrique 4.4).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

L'échange plasmatique, l'immunoabsorption et la plasmaphérèse peuvent réduire les taux circulants d'efgartigimod alfa.

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales.

L'interaction potentielle avec les vaccins a été étudiée dans le cadre d'un modèle non clinique utilisant l'hémocyanine de patelle (KLH) comme antigène. L'administration hebdomadaire de 100 mg/kg chez le singe n'a pas eu d'impact sur la réponse immunitaire à l'immunisation par KLH.

L'administration de vaccins vivants ou de vaccins vivants atténués est généralement déconseillée chez les patients sous traitement par efgartigimod alfa. Si une vaccination par des vaccins vivants ou des vaccins vivants atténués s'avère nécessaire, ces vaccins doivent être administrés au moins 4 semaines avant le traitement et au moins 2 semaines après la dernière dose d'efgartigimod alfa (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactiquea	Fréquence indéterminée

Lésions, intoxications et complications d'interventions	Céphalées liées à une intervention	Fréquent	Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent
* Voir le paragraphe « Description d'effets indésirables spécifiques »			Lésions, intoxications et complications d'interventions	Céphalées liées à une intervention	Fréquent
			* Voir le paragraphe « Description d'effets indésirables spécifiques »		
			a Issus de signalements spontanés après la mise sur le marché		
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation			6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation		
[...]			[...]		
Administration			Administration		
[...]			[...]		
En cas de survenue de réactions liées à la perfusion, la perfusion peut être temporairement interrompue ou son débit ralenti (voir rubrique 4.4)			En cas de survenue de réactions liées à la perfusion, la perfusion doit être administrée à un débit plus faible, interrompue ou arrêtée définitivement (voir rubrique 4.4).		

