

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****efgartigimod alfa**
VYVGART 20 mg/mL,
solution à diluer pour perfusion
Première évaluation**Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022**

- Myasthénie
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques.

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

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

- soit sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone),

- soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétile en alternative à celle-ci),
- soit l'association des deux.

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

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée, etc.). Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015 :

- le rituximab, proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine,
- la ciclosporine et le tacrolimus, proposés en cas de myasthénie réfractaire aux autres traitements,
- et le cyclophosphamide, réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave).

Le choix du traitement dépend de la gravité du tableau clinique, du terrain, des délais d'action et de leurs effets secondaires. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois.

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome 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 a récemment actualisé⁵ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) positif dans un objectif de minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

Dans les situations spécifiques de myasthénie réfractaire, seule la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018). A noter qu'une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) le 19 mai 2022 dans le « traitement de la myasthénie acquise généralisée (Mag) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) », ainsi qu'à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 21 juillet 2022 « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles ».

Le consensus international 2021⁵ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement.

Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques (EP)

ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et des disponibilités hospitalières, notamment pour les EP. Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements.

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

Dans le périmètre du remboursement

VYVGART (efgartigimod alfa) est un traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit.

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

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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).
SMR	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 populations de l'indication de l'AMM.
ASMR	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 14,1% (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 MG-ADL 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 : – 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 éculizumab 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]).
ISP	VYVGART (efgartigimod alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le périmètre du remboursement VYVGART (efgartigimod alfa) est un traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit. Les données actuelles ne permettent pas de positionner VYVGART (efgartigimod alfa) par rapport au rituximab et aux traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]), en l'absence de donnée comparative. Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement VYVGART (efgartigimod alfa) n'a pas de place dans une telle situation, faute de données dans cette sous-population. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Population cible	La population cible de VYVGART (efgartigimod alfa) est estimée entre 2 180 et 6 808 patients.
Recommandations	Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de VYVGART (efgartigimod alfa) restreinte en tant que traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, la Commission recommande que l'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) soit validée par concertation d'une équipe d'experts appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser. La Commission recommande également une actualisation du PNDS 'Myasthénie' et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indication	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	14
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	15
7. Analyse des données disponibles	15
7.1 Efficacité	16
7.2 Qualité de vie	26
7.3 Tolérance	27
7.4 Données d'utilisation	31
7.5 Résumé & discussion	32
7.6 Programme d'études	35
8. Place dans la stratégie thérapeutique	36
9. Conclusions de la Commission	38
9.1 Service Médical Rendu	38
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	39
9.3 Population cible	40
10. Autres Recommandations de la Commission	41
11. Informations administratives et réglementaires	41
12. Annexe	42

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 – Décembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics 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).

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

VYVGART (efgartigimod alfa) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 10 août 2022 dans l'indication évaluée.

Ce médicament a fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 16 décembre 2021 dans le « traitement des patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles ». Selon le laboratoire, à la date de cut-off (15/06/2022), 4 patients ont reçu VYVGART (efgartigimod alfa) dans le cadre de l'AAC (cf paragraphe « 7.4 Données d'utilisation »).

Par la suite, une autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM a été octroyée à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 21 juillet 2022 dans une indication plus restreinte, à savoir : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »¹.

L'efgartigimod alfa a le statut de médicament orphelin depuis le 21 mars 2018 dans le traitement de la myasthénie auto-immune généralisée.

2. Indication

« 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) ».

3. Posologie

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

Posologie

La dose recommandée est de 10 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure, à administrer par cycles d'une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. L'administration des cycles de traitement suivants dépend de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1 du RCP).

¹ HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

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 moins de 7 semaines après le début du cycle de traitement précédent n'a pas été établie.

Chez les patients pesant 120 kg ou plus, la dose recommandée est de 1 200 mg (3 flacons) par perfusion (voir rubrique 6.6 du RCP).

Dose oubliée

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'efgartigimod alfa dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament doit uniquement être administré en perfusion intraveineuse, comme décrit dans la rubrique 6.6 du RCP. 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 du RCP). ».

4. Besoin médical

La myasthénie, aussi appelée *myasthenia gravis* (MG) ou myasthénie acquise, est une maladie auto-immune due à des autoanticorps spécifiques qui induisent un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire se traduisant par une fatigabilité excessive de la musculature striée à l'effort. La myasthénie affecte dans 60% des cas des adultes âgés de moins de 40 ans, avec en majorité des

femmes (2/3 des cas). La myasthénie est une maladie rare dont la prévalence est estimée entre 50 et 200/1 000 000^{2,3} et l'incidence estimée entre 5,3 et 17/1 000 000³.

La myasthénie est une maladie neuromusculaire chronique qui entraîne une faiblesse musculaire d'intensité et de durée variables, pouvant toucher plusieurs muscles. Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires (avec ptosis et diplopie) mais après un an d'évolution chez 80 à 90% des patients, d'autres territoires sont affectés (muscles pharyngo-laryngés et/ou muscles des membres et/ou muscles respiratoires) : la myasthénie est alors généralisée².

Des anomalies du thymus sont fréquemment associées à la myasthénie telles qu'une hyperplasie thymique (60 % des cas²) ou un thymome (15 à 20 % des cas²).

Le diagnostic de myasthénie repose sur divers examens cliniques et paracliniques permettant d'écarter tout diagnostic différentiel de diverses maladies neuromusculaires parmi lesquels le dosage des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-RACH), ceux-ci étant présents chez 3/4 des patients présentant une forme généralisée de toute gravité et de tout âge².

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 ans². L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30% des patients)² pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital. A l'opposé, la myasthénie reste légère chez 25% des patients². 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 ci-dessous).

Entre 10 à 20% des patients⁴ atteints de myasthénie sont réfractaires aux traitements standards (cf. rubrique « 4.2. Existence de traitements appropriés » ci-dessous). 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 récemment actualisé ses recommandations de prise en charge de la myasthénie (recommandations de 2016⁵ actualisées en 2021⁶) et a défini celle-ci comme situation d'échec aux corticoïdes et à minima à deux autres 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 traitement⁷. A ce stade de la maladie, après échec des traitements, en cas de non-éligibilité ou d'intolérance à ceux-ci, les patients continuent à présenter des symptômes.

² PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

³ 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 (consulté en ligne le 03/11/2022).

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

⁵ Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016;87:419-25.

⁶ Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96:114-22.

⁷ Mantegazza R, Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord. 2018;18:11:1756285617749134.

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie⁸.

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

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

- soit sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone),
- soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci),
- soit l'association des deux.

Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et le souhait des patients⁸.

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée, etc.). Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015⁸ :

- 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 secondaires⁴. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁸.

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie, sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases. Le consensus international a récemment actualisé⁵ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX⁹, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps aRach positif dans un objectif de minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

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

⁸ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

⁹ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375:51122.

27 juin 2018)¹⁰. A noter qu'une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) le 19 mai 2022 dans le « traitement de la myasthénie acquise généralisée (MAG) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) »¹¹, ainsi qu'à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 21 juillet 2022 « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »¹.

Le consensus international 2021⁵ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement.

Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et des disponibilités hospitalières, notamment pour les EP. Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements^{4,12}.

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).

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

¹⁰ OHAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS (eculizumab) du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

¹¹ HAS. Décision n°2022.0165/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/ultomiris_ap75_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

¹² DGS. NOTE D'INFORMATION du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44786> (consulté en ligne le 03/11/2022).

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM, soit en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps RACH, et également dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission à l'issue de son évaluation, soit 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.

5.1 Médicaments

5.1.1 Dans le champ de l'AMM

5.1.1.1 Traitements immunosuppresseurs de 1^{ère} ligne

SPECIALITE (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CORTANCYL (prednisone) Cheplapharm Arzneimittel GmbH et génériques	Non	« Affections ou maladies : [...] Neurologiques : myasthénie [...] »	22/11/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
SOLUPRED, comprimé orodispersible (prednisolone) Sanofi-Aventis et génériques	Non	« Affections ou maladies : [...] Neurologiques : myasthénie [...] »	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription

Les spécialités à base d'azathioprine (IMUREL et ses génériques) et de mycophénolate mofétil (CELLCEPT et ses génériques) peuvent être utilisées hors AMM, seules ou en association avec un corticoïde, dans le traitement de 1^{ère} ligne lorsque la myasthénie reste invalidante en dépit des anticholinestérasiq¹³ ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa).

¹³ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

5.1.1.2 Traitements de 2^{ème} ligne et plus utilisés lorsque les traitements précédents n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés

Les spécialités MABTHERA (rituximab), NEORAL (ciclosporine), PROGRAF (tacrolimus) et ENDOXAN (cyclophosphamide) peuvent être utilisées hors AMM en tant que traitement de 2^{ème} ligne qui sont utilisés lorsque les traitements précédents n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés¹⁴ ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa).

Les immunoglobulines humaines intraveineuses [IgIV] (TEGELINE, GAMUNEX, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN) peuvent être utilisées hors AMM chez certains patients réfractaires à tout autre traitement de la MG¹⁵ ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa).

La spécialité SOLIRIS (éculizumab) est un traitement disposant d'une AMM dans le traitement de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps RACH. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018)¹⁶. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

La spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) dispose d'une AMM dans la même indication que VYVGART (efgartigimod alfa) mais son évaluation est en cours par la Commission à la date du présent avis. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

A noter qu'une demande d'AAP pour la spécialité ZILUCOPLAN (zilucoplan) dans le traitement de la myasthénie auto-immune dans sa forme généralisée chez les patients adultes symptomatiques présentant des anticorps RACH réfractaires c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles est actuellement en cours d'évaluation par l'ANSM et par la Commission. Elle n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation.

Aussi, un médicament à base de rozanolixizumab est en cours de développement et ne dispose pas encore d'AMM dans le traitement de la myasthénie. À ce jour, ce médicament n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent faute de données.

5.1.2 Dans le périmètre du remboursement : 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.

Les spécialités utilisées hors AMM MABTHERA et ses biosimilaires (rituximab), NEORAL (ciclosporine), PROGRAF (tacrolimus), ENDOXAN (cyclophosphamide), les immunoglobulines humaines intraveineuses, ainsi que les spécialités SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab) peuvent être utilisées 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-

¹⁴ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

¹⁵ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS (eculizumab) du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa) dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

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 2021¹⁷ cite par ailleurs la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

Conclusion

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission, c'est-à-dire 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, les comparateurs cliniquement pertinents de VYVGART (efgartigimod alfa) sont :

- les spécialités utilisées hors-AMM : MABTHERA et biosimilaires (rituximab), NEORAL (ciclosporine), PROGRAF (tacrolimus), ENDOXAN (cyclophosphamide), les spécialités à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses et les traitements anti-C5 SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab),
- et les échanges plasmatiques et la thymectomie.

Dans les autres situations couvertes par le champ de l'AMM :

- les médicaments cités dans le tableau ci-dessus,
- les traitements de 1^{ère} et 2^{ème} lignes et plus utilisés hors AMM et recommandés par le PNDS 2015,
- les traitements anti-C5 SOLIRIS (éculizumab) et ULTOMIRIS (ravulizumab),
- et les échanges plasmatiques et la thymectomie.

¹⁷ Narayanaswami P., Sanders D B., Wolfe G et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021 ; 96 :114-22

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) dispose d'une AMM aux Etats-Unis obtenue le 17 décembre 2021 avec un libellé plus large, à savoir : « *treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive* ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, attente d'approbation pour le MHRA	-
Allemagne	Oui	Population AMM
Pays-Bas	Non, demande de prise en charge non effectuée pour le moment -	-
Belgique		
Espagne		
Italie	En cours	-

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de VYVGART (efgartigimod alfa) repose sur 2 études cliniques :

- Une étude principale de phase III (étude ADAPT¹⁸) multicentrique, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'efgartigimod alfa en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance chez des patients adultes atteints de MG auto-immune,
- Une étude d'extension de phase III (étude ADAPT+), en ouvert, multicentrique, monobras dont l'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme (3 ans) de l'efgartigimod alfa chez des patients adultes atteints de MG auto-immune ayant précédemment été inclus dans l'étude principale ADAPT et avec un statut RACH+. Seuls les résultats intermédiaires sont disponibles et présentés dans le présent avis.

Les données issues de l'accès compassionnel figurent au chapitre « 7.4 Données d'utilisation ».

¹⁸ 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

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude principale de phase III comparative versus placebo (étude ADAPT)

	Etude ADAPT19
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03669588
Objectif principal de l'étude	Démontrer le bénéfice de l'efgartigimod alfa en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérance chez des patients atteints de MG auto-immune.
Type de l'étude	Étude de phase III comparative versus placebo, randomisée en double aveugle multicentrique. La randomisation était stratifiée sur la nationalité japonaise ²⁰ (oui versus non), le statut anticorps RACH (RACH+ versus RACH-) et le traitement standard de la MG (patients traités versus patients non traités par immunosuppresseurs non stéroïdiens).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : 22/08/2018 – 06/04/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18/08/2020 Étude conduite dans 56 centres dans 15 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	– Patient âgé de 18 ans et plus, – Diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grade II, III, IVa et IVb selon la classification MGFA, – Score MG-ADL²¹ total ≥ 5 (dont $> 50\%$ du score total attribué à des symptômes non-oculaires), – Patient recevant au moins un traitement concomitant de la MG à dose stable : anticholinestérasiques, corticoïdes, immunosuppresseurs non stéroïdiens²².
Principaux critères de non-inclusion	– Diagnostic de myasthénie de grade I ou V selon la classification MGFA, – Traitement par Ig (par voie IV, sous-cutanée ou intramusculaire) ou par échanges plasmatiques dans le mois précédant la visite de sélection, – Traitement par rituximab ou eculizumab dans les 6 mois précédant la première dose,

¹⁹ 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

²⁰ Un patient était considéré comme japonaise s'il respectait l'ensemble des critères suivants :

- ses 2 parents et ses 4 grands-parents sont japonais,
- est de nationalité japonaise,
- est né au Japon et n'a pas vécu hors du Japon pendant plus de 10 ans au total,
- vit actuellement au Japon.

²¹ Le score *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) est obtenu à partir d'un auto-questionnaire spécifique de la MG sur les symptômes au quotidien et sur le statut fonctionnel, en 8 questions scorées de 0 (normal) à 3 (très sévère). Le score total varie de 0 (asymptomatique) à 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

²² Pour les anticholinestérasiques : dose stable sans escalade de dose au cours des 2 semaines précédant la sélection. L'administration devait être arrêtée au moins 12 avant l'évaluation QMG.

Pour les corticoïdes : traitement initié au moins 3 mois avant la sélection et en l'absence de modification de dose au cours du mois précédant la sélection.

Pour les immunosuppresseurs non stéroïdiens (azathioprine, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide) : traitement initié au moins 6 mois avant la sélection et en l'absence de modification de dose au cours des 3 mois précédant la sélection.

	Etude ADAPT19
	– Thymectomie réalisée dans les 3 mois précédant la visite de sélection, – Manque de réponse clinique documenté aux échanges plasmatiques, – Taux d'IgG < 6 g/L, – Maladie auto-immune connue qui pourrait interférer avec une évaluation précise des symptômes cliniques de la myasthénie, – Séropositivité au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, ou au VIH, – Infection bactérienne, virale ou fongique grave ou tout épisode d'infection majeur ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement antimicrobien injectable au cours des 8 semaines précédant la visite de sélection, – Vaccination au cours des 4 dernières semaines précédant la visite de sélection, – Antécédents de malignité, y compris de thymome malin, ou de syndromes myélo ou lymphoprolifératifs, sauf s'ils sont jugés guéris sans signe de récurrence pendant ≥ 3 ans avant la visite d'éligibilité.
Schéma de l'étude	La durée totale de l'étude était de 28 semaines et comprenait : – une période de sélection de 2 semaines, – une séquence de cycle de traitement (ST) en double aveugle de 26 semaines, avec un cycle de traitement (CT) de 8 semaines, suivi d'un cycle inter-traitement (CIT) d'une durée variable selon la réponse clinique du patient à l'efgartigimod alfa mesurée par l'échelle MG-ADL (ST = CT + CIT) Chaque cycle de traitement (CT) de 8 semaines comprenait : – Une période de traitement de 3 semaines durant laquelle les patients recevaient de l'efgartigimod alfa ou un placebo, en plus de leur traitement standard, – Une période de suivi de 5 semaines. La durée d'un cycle inter-traitement (CIT) était variable d'un patient à l'autre et pour un même patient, d'un cycle à l'autre. Pour recevoir une nouvelle séquence de cycle de traitement (ST), les patients devaient remplir l'ensemble des critères suivants : – Avoir terminé le précédent cycle de traitement (CT) de 8 semaines, – Score MG-ADL total ≥ 5, dont > 50% du score total attribué à des symptômes non-oculaires, – Début de la nouvelle séquence de cycle de traitement (ST) au plus tard le 127ème jour avec une fin au cours des 26 semaines, Dans le cas où un patient était répondeur à la séquence de cycle de traitement n-1 et devenait non-répondeur, il pouvait recevoir une nouvelle séquence de cycle de traitement s'il remplissait les critères cités ci-dessus. Les patients ayant terminé l'étude ADAPT pouvaient être inclus dans l'étude d'extension en ouvert ADAPT+ (décrite au paragraphe 7.1.2).
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir, en plus de leur traitement standard : Groupe efgartigimod alfa :

	Etude ADAPT19 – efgartigimod alfa à la dose de 10 mg/kg (dose maximale : 1200 mg), administré par voie intraveineuse (IV) pendant 1 heure, chaque semaine, en 4 administrations (jour 1, 8, 15 et 22) par séquence de cycle de traitement. Groupe placebo : – placebo, administré par voie IV pendant 1 heure, chaque semaine, en 4 administrations (jour 1, 8, 15 et 22) par séquence de cycle de traitement. Traitement de secours 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. Traitements concomitants – Les traitements standards de la MG autorisés au cours de l'étude sont décrits ci-dessus dans les critères d'inclusion, Les immunoglobulines de type G, les anticorps monoclonaux immunomodulateurs, les vaccins et le traitement de secours étaient interdits.
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de première séquence de traitement (ST1) (patients MG-ADL répondeurs). Un patient était considéré comme répondeur s'il avait une diminution persistante ≥ 2 points du score initial total MG-ADL pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	– Pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score QMG²³ lors du premier cycle de traitement (CT1) : répondeur clinique défini comme un patient présentant une diminution persistante ≥ 3 points du score initial QMG pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion, – Pourcentage de patients RACH+ et RACH- (population totale) répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement (CT1), – Proportion de temps durant 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 126^{ème} jour), – Délai entre le 28^{ème} jour (une semaine après la 4^{ème} perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour une nouvelle séquence de traitement (ST), mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+,

²³ Le score *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) est obtenu à partir d'un questionnaire visant à évaluer le degré de sévérité fonctionnel et structurel de la myasthénie en 13 items. Chaque item est scoré de 0 (normal) à 3 (symptôme sévère). Le score total varie de 0 (normal) à 39 (très sévère) points. Seuil de pertinence clinique : $\Delta\text{QMG} \geq 3,5$ points.

	Etude ADAPT19
	– Pourcentage de patients RACH+ répondeurs précoces sur le score MG-ADL après le premier cycle de traitement (CT1) : répondeur précoce défini comme une diminution ≥ 2 points du score initial de MG-ADL survenant dans les 2 premières semaines suivant la première ou la deuxième perfusion au maximum, pendant au moins 4 semaines consécutives.
Taille de l'échantillon	Le pourcentage de patients MG-ADL répondeurs attendus dans le bras placebo était de 30%. L'étude avait une puissance de 90% en utilisant un test-t bilatéral au risque alpha de 5% pour tester l'hypothèse alternative d'une différence moyenne de 29% en faveur du groupe efgartigimod alfa, moyenne pondérée considérant 80% de patients RACH+ avec une différence entre les traitements de 35% (soit un pourcentage de répondeurs de 65%), et 20% de patients RACH- avec une différence entre les traitements de 5%. Ainsi, le nombre de sujets nécessaire était de 150 patients, en considérant un taux d'attrition de 10%. – A noter que suite à la décision de réaliser une analyse de sensibilité non prévue au protocole, le nombre de patients RACH- inclus était de maximum 30% (contre 20% initialement).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal Le critère de jugement principal a été analysé à l'aide d'un modèle de régression logistique dans la population RACH+ au risque alpha bilatéral de 5%, stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation : japonais²², traitement standard de la MG et ajusté sur le score MG-ADL total à l'inclusion. Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés L'analyse a été hiérarchisée afin de contrôler l'erreur de type I sur les critères de jugement principal et secondaires. La séquence hiérarchique était la suivante : le critère de jugement principal, considéré comme un <i>gatekeeper</i>, était testé au risque alpha bilatéral de 5%. Si le test était significatif sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient testés selon l'ordre défini ci-dessus <i>a priori</i>. En l'absence de significativité au risque alpha de 5%, la séquence hiérarchique était interrompue. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés relatifs aux scores MG-ADL et QMG étaient analysés à l'aide d'un modèle de régression logistique similaire à celui utilisé pour le critère de jugement principal, avec pour les analyses sur la population totale le statut sérologique RACH comme facteur de stratification supplémentaire. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif à l'amélioration cliniquement pertinente du score MG-ADL total a été analysé à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec le traitement et le score total MG-ADL à l'inclusion comme covariables. Le modèle a été stratifié selon les mêmes variables que le critère de jugement principal.

	Etude ADAPT19
	Le critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif au délai jusqu'à l'éligibilité pour une deuxième séquence de traitement (ST) a été analysé à l'aide d'un modèle Kaplan-Meier (test du log-rank stratifié). Analyse de sensibilité (non prévue au protocole et non documentée dans les amendements) Une analyse de sensibilité non prévue au protocole a été réalisée chez les patients historiquement identifiés comme RACH+ bien que RACH- lors des tests réalisés en laboratoire. Le nombre maximal de patients RACH- à inclure a été augmenté à 30% (contre 20% initialement). Population d'analyse Population mITT : ensemble des patients randomisés qui avaient une mesure du score MG-ADL total à l'inclusion et au moins une mesure de ce score post-inclusion. L'efficacité est analysée en population mITT. Population per protocole : sous-ensemble de la population mITT ayant reçu au moins 3 perfusions sur 4 (dans n'importe quel ordre) sans déviation majeure au protocole. Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose partielle du traitement. La tolérance est analysée en population de tolérance.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 167 patients ont été randomisés dans l'étude et constituent la population totale de l'étude (84 dans le groupe efgartigimod alfa et 83 dans le groupe placebo). Parmi eux, 129 (77,2%) avaient un statut sérologique RACH+ et 38 (22,8%) un statut sérologique RACH-. La population totale constitue la population mITT, la population d'analyse du critère de jugement principal est celle de la population mITT des patients ayant un statut RACH+.

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

La totalité (100%) des patients de l'étude a suivi une première séquence de traitement [ST1] (dont 92,2% l'ont terminée), 71,9% (120/167) a suivi une deuxième séquence de traitement [ST2] (dont 98,3% l'ont terminée) et 6,0% (10/167) a suivi une troisième séquence de traitement [ST3] (dont la totalité l'a terminée), correspondant au nombre maximal de séquences de traitement reçues. La première et la deuxième séquence de traitement ont duré 10 semaines pour la majorité des patients, contre 8 semaines pour la troisième séquence. Les patients ont majoritairement reçu 4 perfusions au cours de chaque séquence de traitement.

Au total, 3 (1,8%) patients ont eu recours au traitement de secours ayant conduit à la sortie d'étude des patients : 1 (1,2%) patient dans le groupe efgartigimod alfa et 2 (2,4%) patients dans le groupe placebo. L'ensemble des recours a eu lieu lors de la première séquence de traitement.

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

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

Au cours de l'étude, il y a eu 15,0% (25/167) de déviations majeures au protocole portant majoritairement sur le traitement (5,4%) : quantité ou fréquence d'administration incorrectes, traitement reçu incorrect.

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population de tolérance)

Population totale

L'âge médian (min-max) des patients était de 45 ans (19 – 81 ans) et 70,7% des patients étaient des femmes. L'ancienneté médiane (min-max) du diagnostic de MG était de 7,4 ans (0,2 – 51,8 ans).

La majorité des patients (96,4%) avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade II-lia : 19,8% ; grade II-IIb : 19,2% ; grade III-IIIa : 26,9% ; grade III-IIIb : 30,5% et grade IV : 3,6%). A l'inclusion, le score MG-ADL total moyen (ET) était de 9,0 (2,5) et le score QMG total moyen (ET) de 15,9 (4,8).

Une thymectomie a été rapportée chez 56,9% (95/167) des patients, avec une ancienneté moyenne (ET) de 10,8 (9,0) ans.

La totalité (100%) des patients a reçu au moins un traitement antérieur de la MG, 93,4% (156/167) au moins 2 traitements antérieurs et 77,2% (129/167) au moins 3 traitements antérieurs (cf tableau 3 ci-dessous).

Population RACH+

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 séquence de traitement reçues. Les patients ont majoritairement reçu 4 perfusions au cours de chaque séquence de traitement.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion selon le groupe de traitement sont détaillées dans le tableau 3 ci-dessous.

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%) avait une myasthénie auto-immune généralisée de grade II ou III selon la classification MGFA (grade II-lia : 21,7% ; grade II-lib : 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 15,6 (4,8).

Une thymectomie a été rapportée chez 58,1% (75/129) des patients, dont 69,2% (45/65) des patients du groupe efgartigimod alfa et 46,9% (30/64) des patients du groupe placebo, avec pour ancienneté moyenne (ET) 10,8 (8,5) ans.

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 (cf tableau 3 ci-dessous).

Tableau 3. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion – étude ADAPT (population de tolérance)

	Population totale		Population RACH+	
	Groupe efgartigimod alfa (N = 84)	Groupe placebo (N = 83)	Groupe efgartigimod alfa (N = 65)	Groupe placebo (N = 64)
Age, ans				
Moyenne (ET)	45,9 (14,4)	48,2 (15,0)	44,7 (15,0)	49,2 (15,5)
Médiane (min-max)	45,0 (19-78)	46,0 (19-81)	43,0 (19-78)	46,5 (19-81)
Sexe, n (%)				
Femme	63 (75,0)	55 (66,3)	46 (70,8)	40 (62,5)
Homme	21 (25,0)	28 (33,7)	19 (29,2)	24 (37,5)
Ancienneté du diagnostic de MG, ans				
Médiane (min-max)	8,2 (0,9-51,8)	6,9 (0,2-36,1)	7,4 (1,0-45,3)	6,2 (0,2-36,1)
Thymectomie				
Oui, n (%)	59 (70,2)	36 (43,4)	45 (69,2)	30 (46,9)
Ancienneté moyenne (ET), ans	10,9 (9,4)	10,7 (8,4)	10,3 (8,3)	11,6 (8,8)
Classification MGFA, n (%)				
Classe II-lia	16 (19,0)	17 (20,5)	14 (21,5)	14 (21,9)
Classe II-lib	18 (21,4)	14 (16,9)	14 (21,5)	11 (17,2)
Classe III-IIIa	20 (23,8)	25 (30,1)	15 (23,1)	19 (29,7)
Classe III-IIIb	27 (32,1)	24 (28,9)	20 (30,8)	17 (26,6)
Classe IV	3 (3,6)	3 (3,6)	2 (3,0)	3 (4,7)
Score MG-ADL total				
Moyenne (ET)	9,2 (2,6)	8,8 (2,3)	9,0 (2,5)	8,6 (2,1)
Score QMG total				
Moyenne (ET)	16,2 (5,0)	15,5 (4,6)	16,0 (5,1)	15,2 (4,4)

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

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

N (%)	Population totale		Population RACH+	
	Efgartigi-mod alfa (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigi-mod alfa (N=65)	Placebo (N=64)
Traitements antérieurs de la MG				
Traitement antérieur de la MG				
≥ 1	84 (100)	83 (100)	65 (100)	64 (100)
≥ 2	76 (90,5)	80 (96,4)	61 (93,8)	63 (98,4)
≥ 3	60 (71,4)	69 (83,1)	49 (75,4)	53 (82,8)
Traitement antérieur de la MG par immunosuppresseur non stéroïdien				
≥ 1	62 (73,8)	57 (68,7)	47 (72,3)	43 (67,2)
≥ 2	14 (16,7)	13 (15,7)	13 (20,2)	10 (15,6)
≥ 3	3 (3,6)	5 (6,0)	2 (3,1)	4 (6,3)
Traitements concomitants de la MG				
Anticholinestérasiques	71 (84,5)	67 (80,7)	57 (87,7)	57 (89,1)
Ambénomium	9 (10,7)	5 (6,0)	10 (15,4)	4 (6,3)
Pyridostigmine	62 (73,8)	62 (74,7)	49 (75,4)	53 (82,8)
Corticoïdes	60 (71,4)	67 (80,7)	46 (70,8)	51 (79,7)
Immunosuppresseurs non stéroïdiens	51 (60,7)	51 (61,4)	40 (61,5)	37 (57,8)
Azathioprine	24 (28,6)	26, (31,3)	20 (30,8)	21 (32,8)
Mycophénolate mofétil ou sodique	11 (13,1)	7 (8,4)	7 (10,8)	3 (4,7)
Ciclosporine	13 (15,1)	11 (13,3)	11 (16,9)	9 (14,1)
Cyclophosphamide	2 (2,4)	2 (2,4)	2 (3,1)	2 (3,1)
Méthotrexate	0	2 (2,4)	0	2 (3,1)
Tacrolimus	2 (2,4)	3 (3,6)	1 (1,5)	0
Nombre de classes médicamenteuses				
1	24 (28,6)	15 (18,1)	19 (29,2)	11 (17,2)
2	22 (26,2)	28 (33,7)	14 (21,5)	22 (34,4)
3	38 (45,2)	38 (45,8)	32 (49,2)	30 (46,9)

➔ Critères de jugement principal (population mITT)

La supériorité de l'efgartigimod alfa a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de première séquence de traitement (ST1) : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [2,21 ; 11,53], p<0,0001).

Les résultats de l'analyse de sensibilité du critère de jugement principal réalisée en population PP semblent similaires : 65,5% (36/55) pour le groupe efgartigimod alfa versus 34,0% (18/53) dans le groupe placebo.

→ Critères de jugement secondaires (hiérarchisés (population mITT))

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ayant atteint la significativité statistique sont présentés selon l'ordre hiérarchique défini ci-dessus dans le tableau 5.

La supériorité de l'efgartigimod alfa a été démontrée par rapport au placebo sur les 3 premiers critères secondaires hiérarchisés. Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée entre les groupes de traitement sur le délai entre le 28^{ème} jour (une semaine après la 4^{ème} perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour une 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 est interrompue et les résultats sur le dernier critère secondaire hiérarchisé (pourcentage de patients RACH+ répondeurs précoces sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement [CT1]) ne seront pas présentés.

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

	Population totale		Population RACH+		Résultats
	Efgartigi-mod alfa (N=84)	Placebo (N=83)	Efgartigi-mod alfa (N=65)	Placebo (N=64)	
1. Pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score QMG lors du premier cycle de traitement (CT1), n (%)	-	-	41 (63,1)	9 (14,1)	OR=10,84 [4,18 ; 31,20] p<0,0001
2. Pourcentage de patients (population totale) répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement (CT1), n (%)	57 (67,9)	31 (37,3)	-	-	OR=3,67 [1,85 ; 7,58] p<0,0001
3. Proportion moyenne (ET) de temps pendant lequel les patients RACH+ présentent une amélioration cliniquement pertinente ²⁴ du score MG-ADL total, jusqu'au 126 ^{ème} jour, %	-	-	48,7 (6,2)	26,7 (6,3)	Différence=22,1 [10,95 ; 33,18] p=0,0001
4. Délai médian (min-max) entre le 28 ^{ème} jour (une semaine après la 4 ^{ème} perfusion du cycle 1) jusqu'à l'éligibilité pour une deuxième séquence de traitement, mesuré par le score MG-ADL total chez les patients RACH+, jours	-	-	35,0 (29,0-43,0)	8,0 (1,0-30,0)	p=0,2604

→ Critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses (population mITT)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Délai de réponse chez les patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de première séquence de traitement (ST1) : la réponse a débuté à la 1^{ère} semaine pour 52,3% (23/44) des patients répondeurs, à la 2^{ème} semaine pour 31,8% (14/44) des patients, à la 3^{ème} semaine pour 9,1% (4/44) des patients et à la 4^{ème} semaine pour 6,8% (3/44) des patients.
- Durée de la réponse chez les patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de première séquence de traitement (ST1) : ≥ 4 semaines chez 100% des patients répondeurs, ≥ 6

²⁴ Une amélioration cliniquement pertinente du score MG-ADL total était définie par une diminution ≥ 2 points du score MG-ADL total (jusqu'au 126^{ème} jour),

semaines chez 88,6% (39/44) des patients, ≥ 8 semaines chez 56,8% (25/44) des patients, ≥ 12 semaines chez 34,1% (15/44) des patients et ≥ 18 semaines chez 18,2% (8/44) des patients.

7.1.2 Étude d'extension de phase III en ouvert (étude 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 sécurité et la tolérance à long terme (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 182^{ème} 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, immunoabsorption, corticostéroïdes, augmentation de la dose de corticoïdes. Les patients ayant recours à un traitement de secours sortaient de l'étude.

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

Compte tenu de l'objectif de cette étude (étude de tolérance), du schéma d'étude non comparatif et du caractère purement exploratoire, les données d'efficacité sont présentées de manière descriptive.

Résultats :

➔ Effectifs

A la date de l'analyse (date du cut-off : 31/01/2022), 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 RACH+ et 34 étaient RACH-.

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 et la sécurité d'emploi de la forme SC 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).

→ Efficacité (analyse exploratoire)

Les variations moyennes du score total de la MG-ADL par rapport au début du cycle pour la population RACH+ sont présentées dans la figure 1.

A noter que seules les données des 7 premières séquences sont présentées. Les variations moyennes du score total de la MG-ADL par rapport au début de cycle dans la population totale séropositive pour l'efgartigimod alfa RACH+ (groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et groupe placebo/efgartigimod alfa) observée à la semaine 3 sont présentées dans la partie « 12. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** » du présent avis.

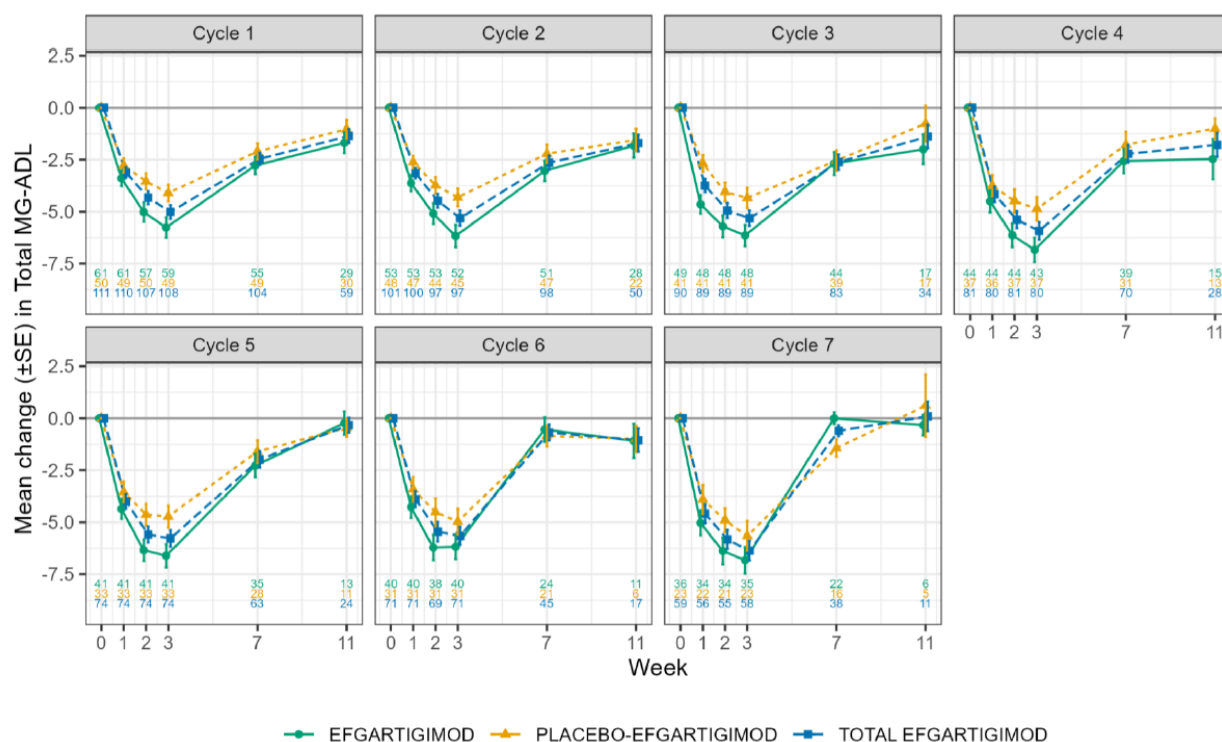


Figure 1. Changement moyen du score MG-ADL par rapport à la valeur initiale par séquence de traitement dans la population RACH+ (population de tolérance)

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients adultes traités par efgartigimod alfa a été évaluée dans l'étude ADAPT parmi les critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés à l'aide de 2 questionnaires spécifiques de la maladie : les questionnaires MG-ADL et QMG.

Les résultats significatifs sont décrits au paragraphe « 7.1.1. Étude principale de phase III comparative versus placebo (étude ADAPT) » du présent avis.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude principale de phase III comparative versus placebo (étude ADAPT)

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

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

Un total de 6,6% (11/167) des patients a arrêté l'étude, dont la majorité (3,0%) pour EI. Un arrêt de traitement a été observé pour 7,8% (13/167) des patients au cours de la première séquence de traitement, 1,7% (2/167) au cours de la deuxième séquence et aucun des patients au cours de troisième cycle. Le motif d'arrêt le plus fréquent pour chaque cycle était les EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude sont décrits dans le tableau 6 ci-dessous.

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

EI, n (%)	Population totale		Population RACH+	
	Groupe efgarti-gimod alfa (N=84)	Groupe placebo (N=83)	Groupe efgarti-gimod alfa (N=65)	Groupe placebo (N=64)
Céphalées	24 (28,6)	23 (27,7)	17 (26,2)	17 (26,6)
Rhinopharyngite	10 (11,9)	15 (18,1)	9 (13,8)	11 (17,2)
Nausées	7 (8,3)	9 (10,8)	5 (7,7)	6 (9,4)
Diarrhées	6 (7,1)	9 (10,8)	5 (7,7)	8 (12,5)
Infection du tractus respiratoire supérieur	9 (10,7)	4 (4,8)	9 (13,8)	2 (3,1)
Infection du tractus urinaire	8 (9,5)	4 (4,8)	5 (7,7)	3 (4,7)

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

Des EI d'intérêt particulier de type infections respiratoires et urinaires ont été rapportés au cours de l'étude et sont décrits dans le tableau 7 ci-dessous.

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

EI d'intérêt particulier	Population totale				Population RACH+	
	Groupe efgartigimod alfa (n=84)		Groupe placebo (n=83)		Groupe efgartigimod alfa (n=65)	Groupe placebo (n=64)
	n (%)	durée médiane (min-max) (jour)	n (%)	durée médiane (min-max) (jour)	n (%)	n (%)
Rhinopharyngite	10 (11,9)	9,0 (5-19)	15 (18,1)	6,0 (2-55)	9 (13,8)	11 (17,2)
Infection du tractus respiratoire supérieur	9 (10,7)	12,0 (4-17)	4 (4,8)	6,0 (3-16)	9 (13,8)	2 (3,1)
Infection du tractus urinaire	8 (9,5)	12,5 (1-39)	4 (4,8)	15, (7-29)	5 (7,7)	3 (4,7)
Bronchite	5 (6,0)	13,0 (7-21)	2 (2,4)	8,5 (6-11)	3 (4,6)	1 (1,6)

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

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

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

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

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

7.3.1.2 Étude d'extension de phase III en ouvert (étude ADAPT+)

Au total, 145 (86,8%) 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 588 jours (40 – 924 jours).

La durée de traitement associée à celle du suivi a été de < 6 mois pour 14 (9,7%) patients, de 6 à < 12 mois pour 18 (12,4%) patients, de 12 à < 18 mois pour 23 (15,9%) patients, de 18 à < 24 mois pour 49 (33,8%) patients, de 24 à < 30 mois pour 38 (26,2%) patients, et de 30 à < 36 mois pour 3 (2,1%) patients.

Des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement sont survenus chez 8,3% (12/145) des patients, dont 10/77 (13,0%) patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 2,9% (2/68) patients du groupe placebo/efgartigimod alfa. Dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, l'EI le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement a été la myasthénie gravis (5,2% (4/77 patients)).

Au total, 84,8% (123/145) ont eu au moins un EI, dont 89,6% (69/77) dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 79,4% (51/68) dans le groupe placebo/efgartigimod alfa. Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude (≥ 10%) sont décrits dans le tableau 8 ci-dessous.

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

EI les plus fréquents, n (%)	Groupe efgartigimod/efgartigimod (N=77)	Groupe placebo/efgartigimod (N=68)	Total (N=145)
Céphalées	15 (19,5)	21 (30,9)	36 (24,8)
Rhinopharyngite	8 (10,4)	12 (17,6)	20 (13,8)
COVID-19	12 (15,6)	6 (8,8)	18 (12,4)
Diarrhée	7 (9,1)	7 (10,3)	14 (9,7)
Infections du tractus urinaire	8 (10,4)	5 (7,4)	13 (9,0)
Douleurs articulaires	5 (6,5)	7 (10,3)	12 (8,3)

Des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés par 21 (27,3%) patients dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 17 (25,0%) patients dans le groupe placebo/efgartigimod alfa. Les EI rapportés par ≥ 2 patients, autres que la myasthénie, dans chaque groupe ont été : pneumonie COVID-19 (2,6% (2/77) versus 0%), pneumonie (0% versus 2,9% (2/68)), infection du tractus urinaire (2,6% (2/77) versus 0%), céphalée (1,3% (1/77) versus 2,9% (2/68)), et insuffisance respiratoire aiguë (1,3% (1/77) versus 1,5% (1/68)). A noter qu'une crise myasthénique a été observée chez un patient de chaque groupe de traitement (groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa 1,4% versus groupe placebo/efgartigimod alfa 0,7%) ayant conduit à un décès dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, considéré comme non lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

Un total de 24,7% (19/77) des patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et de 22,1% (15/68) des patients du groupe placebo/efgartigimod alfa ont eu un EIG. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa par rapport au groupe placebo/efgartigimod alfa ont été les suivants : troubles cardiaques (2,6% (2/77) versus 2,9% (2/68)), troubles gastro-intestinaux (2,6% (2/77) versus 0%), troubles respiratoires (trouble respiratoire aiguë, asthme, pneumonie et embolisme, 2,6% (2/77) versus 2,9% (2/68)), tumeurs (3,9% (3/77) versus 2,9% (2/68)), troubles du système nerveux (myasthénie 5,2% (4/77) versus 4,4% (3/68)), crises myasthéniques (1,3% (1/77) versus 1,4% (1/68)) et infections (6,5% (5/77) versus 5,9% (4/68)).

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

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

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

Cette étude a inclus des patients adultes âgés de 18 ans et plus, ayant un diagnostic de myasthénie auto-immune généralisée de grade II, III ou IVa selon la classification de la MGFA, un score MG-ADL total ≥ 5 (dont plus de 50% à des symptômes non-oculaires) et recevant au moins un traitement concomitant pour la myasthénie à dose stable²⁵.

L'étude comprenait :

- une période d'éligibilité de 15 jours,
- suivie d'une période de traitement de 3 semaines, durant laquelle les patients recevaient une dose de 10 mg/kg d'efgartigimod alfa ou de placebo en perfusion IV administrée pendant 2 heures à J1, J8, J15 et J22,

²⁵ Les traitements concomitants de la myasthénie autorisés étaient :

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

- les patients pouvaient recevoir un traitement de secours en cas d'aggravation de la myasthénie selon l'investigateur (IgIV, échanges plasmatiques ou augmentation de la dose ou de la fréquence du traitement standard ou autre traitement) et arrêtaient alors l'étude,
- et enfin une période de suivi de 8 semaines.

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

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

Les EI les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ($\geq 10\%$) sont décrits dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9. EI les plus fréquemment retrouvés – étude de phase II ARGX-113-1602 (population de tolérance)

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

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

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VYVGART (efgartigimod alfa) (version 1.0 du 21 juin 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Infections graves – Malignités
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte – Effet sur l'efficacité de la vaccination et l'utilisation de vaccins vivants/atténués – Utilisation en association avec des anticorps monoclonaux – Utilisation chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère – Tolérance à long terme – Utilisation chez des patients immunodéprimés

Les activités de pharmacovigilance de routine incluent un questionnaire de suivi des EI spécifique des malignités.

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8. Effets indésirables » :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les infections des voies aériennes supérieures et les infections des voies urinaires (10,7 % et 9,5 %, respectivement).

[...]

Description d'effets indésirables spécifiques

Infections

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les infections, dont les infections des voies aériennes supérieures (10,7 % [n = 9] des patients traités par efgartigimod alfa et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo) et les infections des voies urinaires (9,5 % [n = 8] des patients traités par efgartigimod alfa et 4,8 % [n = 4] des patients traités par placebo). Ces infections présentaient une gravité légère à modérée chez les patients ayant reçu l'efgartigimod alfa ($\leq$ grade 2 selon les critères CTCAE). Dans l'ensemble, des infections liées au traitement ont été signalées chez 46,4 % (n = 39) des patients traités par efgartigimod alfa et chez 37,3 % (n = 31) des patients traités par placebo. Le délai médian entre l'initiation du traitement et l'apparition des infections était de 6 semaines. L'incidence des infections n'a pas augmenté lors des cycles de traitement suivants. Moins de 2 % des patients ont arrêté ou interrompu temporairement le traitement en raison d'une infection.

Céphalées liées à une intervention

Des céphalées liées à une intervention ont été rapportées chez 4,8 % des patients traités par efgartigimod alfa et chez 1,2 % des patients traités par placebo. Des céphalées liées à une intervention ont été signalées lorsqu'il a été estimé que des céphalées étaient chronologiquement liées à la perfusion intraveineuse d'efgartigimod alfa. Les céphalées étaient légères à modérées dans l'ensemble, à l'exception d'un événement qui a été signalé comme sévère (grade 3).

Tous les autres effets indésirables étaient légers ou modérés, à l'exception d'un cas de myalgie (grade 3).

[...] »

7.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données de l'AAC octroyée le 16 décembre 2021 dans le traitement des patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire, c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et conformément aux éléments détaillés du PUT-RD.

Sur la période du 16 décembre 2021 au 15 juin 2022, 4 patients ont été inclus et traités par l'efgartigimod alfa. Les inclusions ont été réalisés par 4 neurologues de 4 centres affiliés à la filière FILNEMUS.

Les caractéristiques générales des patients sont décrites dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10. Caractéristiques générales des patients bénéficiant de l'AAC

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	24	28	76	42
Genre	Femme	Homme	Femme	Femme
Poids (kg)	105	92	100	94
Classification MGFA	III	III	III-a	III

Auto-anticorps	Rach +	Rach +	Rach +	Musk +
Taux IgG (g/L)	6,7	7,5	13,9	7,2
Score MG-ADL	5	10	7	8
Score de Garches	54	42	80	64

Les bilans biologiques (bilans sanguin, hépatique et rénal) étaient normaux et sans particularité.

Les 4 patients inclus avaient une surcharge pondérale ou une obésité préexistante, la présence de symptômes tels qu'évalués par les scores MG-ADL et Garches et une réponse insuffisante et/ou un EI aux traitements de la MG antérieurs (immunosuppresseurs de 1^{ère} et 2^{ème} lignes, IgIV) et/ou des contre-indications aux corticoïdes en raison d'une comorbidité (principalement un surpoids et/ou une obésité).

Il n'était pas prévu au protocole de collecte de données de suivi pour évaluer l'efficacité et la qualité de vie.

Aucun patient n'a eu d'allergie ou d'hypersensibilité connue à l'efgartigimod alfa, ni de contre-indication à l'utilisation de l'efgartigimod alfa. Aucun effet indésirable n'a été déclaré lors de l'administration des perfusions, ni dans les suites.

7.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le périmètre de l'AMM, à savoir : « 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) ». Cette demande repose principalement sur 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+).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

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-lia : 21,7% ; grade II-lib : 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

première séquence de traitement (ST1) : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [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 RCh+ répondeurs sur le score QMG lors du premier cycle de traitement : 63,1% (41/65) versus 14,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC95% [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 ; IC95% [1,85 ; 7,58], $p<0,0001$),
- la proportion moyenne (ET) de temps pendant lequel les patients RCh+ ont une amélioration cliniquement pertinente du score MG-ADL total, définie par une diminution ≥ 2 points du score MG-ADL total (jusqu'au 126^{ème} jour) : 48,7 (6,2)% versus 26,6 (6,3)%, soit une différence moyenne de 22,1% (IC95% [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 28^{ème} jour (une semaine après la 4^{ème} 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 RCh+. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue.

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

Etude ADAPT+

Les résultats de l'étude ADAPT+ suggèrent le maintien de la réponse en termes de réduction du score de MG-ADL par rapport au début de cycle chez les patients RCh+. Compte-tenu de l'objectif de cette étude (étude de tolérance), du schéma d'étude non comparatif et du caractère purement exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

➔ Tolérance

Etude ADAPT

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

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

Un total de 6,6% (11/167) des patients a arrêté l'étude, dont la majorité (3,0%) pour EI. Un arrêt de traitement a été observé pour 7,8% (13/167) des patients au cours du premier cycle, 1,7% (2/167) au cours du deuxième cycle et aucun des patients au cours du troisième cycle. Le motif d'arrêt le plus fréquent pour chaque cycle était les EI.

Les EI les plus fréquents dans le groupe efgartigimod alfa par rapport au groupe placebo ont été : céphalées (28,6% versus 27,7%), rhinopharyngite (11,9% versus 18,1%), nausées (8,3% versus 10,8%), diarrhée (7,1% versus 10,8%), infections du tractus respiratoire supérieur (10,7% versus 4,8%) et infection du tractus urinaire (9,5% versus 4,8%).

Un total de 4,8% (4/84) des patients du groupe efgartigimod alfa et 8,4% (7/83) des patients du groupe placebo ont eu un EI grave (EIG) au cours de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Etude ADAPT+

Au total, 145 (86,8%) patients avaient reçu au moins une dose d'efgartigimod durant la phase d'extension en ouvert. La durée médiane (min-max) de traitement et de suivi était de 588 jours (40 – 924 jours).

Des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement sont survenus chez 8,3% (12/145) des patients de l'étude, dont 10/77 (13,0%) patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et 2,9% (2/68) patients du groupe placebo/efgartigimod alfa.

Un total de 24,7% (19/77) des patients du groupe efgartigimod alfa/efgartigimod alfa et de 12,1% (15/68) des patients du groupe placebo/efgartigimod alfa ont eu un EI grave (EIG).

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

→ Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'inscription reposent principalement sur les résultats d'une étude de phase III (étude ADAPT), randomisée, contrôlée contre placebo, 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+).

La supériorité de l'efgartigimod alfa a été démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients RACH+ répondeurs sur le score MG-ADL lors de la première séquence de traitement : 67,7% (44/65) versus 29,7% (19/64) (OR=4,95 ; IC95% [2,21 ; 11,53], p<0,0001).

Les résultats de l'étude ADAPT+ suggèrent le maintien de la réduction du score de MG-ADL par rapport au début de cycle.

Le profil de tolérance est marqué par des infections de type infection des voies aériennes supérieures et infection des voies urinaires, en majorité légères à modérées. 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 de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le critère de jugement principal de l'étude ADAPT est évalué à court terme, **uniquement lors de la première séquence de traitement (durée médiane de 10 semaines)**, dans une pathologie chronique où des résultats à plus long terme sont attendus.
- Le maintien de l'effet à long terme repose sur une étude d'extension non comparative (étude ADAPT+) dont les résultats d'efficacité sont purement exploratoires et l'interprétation descriptive. Le maintien de l'effet à long terme reste donc inconnu.
- Les données comparatives de tolérance reposent sur des données à court terme, avec un suivi médian de 21 semaines et la faible exposition des patients au traitement, seulement 6,2% ont reçu une troisième séquence de traitement (nombre maximal de séquences reçues).
- Les données de tolérance (étude ADAPT+) à long terme restent très limitées (données à 30 à < 36 mois pour 26,2% des patients de l'étude d'extension).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VYVGART (efgartigimod alfa) sur la morbidité et la qualité de vie à court terme. Néanmoins, et compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance à long terme limitées, l'impact sur la morbi-mortalité à n'est à ce jour pas démontré à long terme.

Aucun impact supplémentaire sur l'organisation des soins de VYVGART (efgartigimod alfa) n'a été démontré, dans un contexte de médicament réservé à l'usage hospitalier où l'administration par perfusion IV des cycles de traitement dépend de l'évaluation clinique du patient.

En conséquence, VYVGART (efgartigimod alfa) apporte une réponse partielle supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myasthenia gravis		
NCT04833894	Etude non contrôlée, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, pharmacodynamique, la tolérance et l'activité de l'efgartigimod chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans atteints de myasthénie généralisée.	Date prévisionnelle de fin d'étude : 30 mars 2023

A ce jour, il n'existe pas de registre national dédié à la myasthénie ou de registre régional officiel.

Un projet de registre national est en cours de réflexion et d'amorçage par la filière FILNEMUS.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Purpura thrombopénique immunologique		
Etude ADVANCE NCT04188379	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa administré par voie IV chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.	Date de fin d'étude : Février 2022
Etude ADVANCE SC NCT04687072	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie SC chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Juillet 2022
Pemphigus vulgaris et pemphigus foliaceus		
Etude ADDRESS NCT04598451	Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie SC chez des patients atteints de <i>pemphigus vulgaris</i> et <i>pemphigus foliaceus</i>	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Juin 2022
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique		
Etude ADHERE NCT04281472	Etude de phase II multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie SC chez des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Août 2023

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la myasthénie repose sur plusieurs objectifs : réduire au maximum les symptômes et leur impact sur la vie personnelle et professionnelle, prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales, limiter l'évolutivité de la maladie²⁶.

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

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

- soit sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone),
- soit des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci),
- soit l'association des deux.

Le choix du traitement repose sur le délai d'action, les contre-indications et le souhait des patients⁸.

En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, le patient devra être adressé à un centre de référence dans un objectif de confirmation du diagnostic, d'optimisation du traitement antérieur et de recherche de facteurs aggravants (médicaments contre-indiqués, maladie auto-immune associée, etc.). Une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015⁸ :

- 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 secondaires⁴. Leur efficacité doit être évaluée sur 9 à 12 mois⁸.

Des alternatives non médicamenteuses existent également avec un traitement chirurgical (thymectomie) en cas de thymome impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie, sauf chez les patients très âgés. Une radiothérapie complémentaire est indiquée en cas de thymome macro invasif. Une chimiothérapie est réservée à des indications ciblées, en particulier pour des thymomes très extensifs et en cas de métastases. Le consensus international a récemment actualisé⁵ le positionnement de la thymectomie dans la MG généralisée non thymomateuse, sur la base notamment de l'essai randomisé MGTX²⁷, et la cite comme option thérapeutique à envisager précocement chez les patients âgés de 18 à 50 ans atteints de MG généralisée non thymomateuse à anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) positif dans un objectif de minimisation de l'usage de l'immunothérapie. Il est rappelé que la thymectomie doit être réalisée chez des patients stabilisés sur le plan neurologique.

Dans les situations spécifiques de myasthénie réfractaire, seule la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM dans le traitement de fond de la myasthénie acquise généralisée réfractaire chez les patients adultes présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Le laboratoire n'ayant cependant pas sollicité son inscription aux collectivités dans cette indication, cette spécialité n'est

²⁶ PNDS. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

²⁷ Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375:51122.

actuellement pas prise en charge dans cette indication (avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018)²⁸. A noter qu'une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab) le 19 mai 2022 dans le « traitement de la myasthénie acquise généralisée (Mag) chez les patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) »²⁹, ainsi qu'à la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) le 21 juillet 2022 « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »¹.

Le consensus international 2021⁵ cite la thymectomie comme option thérapeutique en cas d'échec à un traitement initial par immunothérapie ou d'intolérance à ce traitement.

Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Le choix entre les IgIV et les EP dépend de leurs contre-indications respectives et des disponibilités hospitalières, notamment pour les EP. Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements^{4,30}.

Place de VYVGART (efgartigimod alfa) dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement

VYVGART (efgartigimod alfa) est un traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit.

En l'absence de donnée comparative, la place de VYVGART (efgartigimod alfa) par rapport au rituximab et aux traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]), ne peut être déterminée.

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

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

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

²⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de SOLIRIS (eculizumab) du 27 juin 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16704_SOLIRIS_Myast%C3%A9nie_PIS_avis2_CT16704.pdf

²⁹ HAS. Décision n°2022.0165/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ULTOMIRIS (ravulizumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/ultomiris_ap75_decision_et_avis_ct.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

³⁰ DGS. NOTE D'INFORMATION du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44786> (consulté en ligne le 03/11/2022).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ La myasthénie est une maladie auto-immune grave, rare et invalidante entraînant des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive qui peuvent altérer la qualité de vie et l'autonomie des patients. Les formes graves pouvant évoluer vers des crises myasthéniques engageant le pronostic vital.
- ➔ La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - 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.
 - non établi dans les autres populations de l'indication de l'AMM, faute de données.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ VYVGART (efgartigimod alfa) est un traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, malgré un traitement bien conduit.
VYVGART (efgartigimod alfa) n'a pas sa place dans les autres populations de l'indication de l'AMM.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité et la qualité de vie uniquement à court terme versus placebo, au cours des premières séquences de traitement, sans impact démontré sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité à long terme, compte tenu des données limitées disponibles,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, bien qu'un alourdissement soit possible, du fait de la nécessité d'une administration des cycles en perfusion IV hebdomadaire pendant 4 semaines puis, selon l'évaluation clinique du patient pour les cycles suivants.

VYVGART (efgartigimod alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VYVGART (efgartigimod alfa) est :

- 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 anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques,
- insuffisant dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 14,1% (9/64) (OR=10,84 ; IC95% [4,18 ; 31,20], $p<0,0001$),
 - proportion moyenne de temps 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 MG-ADL total (jusqu'au 126^{ème} 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 :

- 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 éculizumab 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]).

9.3 Population cible

La population cible de VYVGART (efgartigimod alfa) correspond aux patients adultes symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps RACH recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne et restant symptomatiques.

La prévalence de la myasthénie auto-immune est estimée à 20,0 / 100 000 habitants en Europe selon Orphanet³¹.

Le laboratoire a réalisé une étude rétrospective des données de la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR), gelée au 31 décembre 2021, donnant un nombre de patients adultes vivants avec un diagnostic confirmé ou probable de myasthénie de 3 966, correspondant à une prévalence de 65,4/1 000 000. Cette évaluation peut être considérée comme inférieure à la prévalence réelle puisqu'elle ne concerne que les seuls patients enregistrés dans la BNDMR (avis d'expert).

La prévalence de la myasthénie auto-immune est donc estimée entre 6,54 et 20,0 sur 100 000 patients ayant une myasthénie auto-immune.

Au 1er janvier 2022, on recensait 53 405 857 adultes en France³².

Soit entre 3 420 et 10 680 patients ayant une myasthénie auto-immune en France.

Un total de 80 à 90% des patients atteints de myasthénie présentent une forme généralisée et parmi eux, des anticorps anti-RACH sont retrouvés chez trois quart des patients³³.

On estime entre 2 180 et 6 808 patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-RACH en France. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la part des patients recevant un traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne et restant symptomatiques.

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 ces résultats sont cohérents avec une autre étude réalisée par le laboratoire à partir des données du PMSI, donnant un nombre de patients atteints de myasthénie ayant eu au moins une hospitalisation en 2020 de 3 940 patients.

Ainsi la population cible de VYVGART (efgartigimod alfa) 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.

³¹Prévalence des maladies rares : Données Classement par prévalence ou incidence décroissante ou par nombre publié de cas – Les Cahiers d'Orphanet série Maladies rares. Disponible sur : bibliographiques https://www.orpha.net/orphacom/ca-hiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

³² Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), Bilan démographique 2022. Pyramide des âges – disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472?fbclid=IwAR2r4DKboovVW4jYdy4pbCz9QPPfZHe-sul0KZWbBzhHHLrdQdAOQ9eoKM2jM#tableau-figure1>

³³ PNDs. Myasthénie auto-immune. Juillet 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-07/pnds_-_myasthenie_autoimmune.pdf (consulté en ligne le 03/11/2022).

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations

Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de VYVGART (efgartigimod alfa) restreinte en tant que traitement de première intention en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, la Commission recommande que l'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) soit validée par concertation d'une équipe d'experts appartenant à la filière FILNEMUS. Une validation par une RCP pourra être proposée à la commission "thérapie innovante" de la filière FILNEMUS dans les situations où l'indication est plus difficile à poser.

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

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 9 septembre 2022. Date d'examen : 7 décembre 2022. Date d'adoption : 14 décembre 2022. Dans un souci d'harmonisation, cet avis a fait l'objet d'une modification présentée à la séance de la Commission du 26 avril 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	VYVGART 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – Flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 903 6 6)
Demandeur	ARGENX BV
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 10/08/2022 Plan de Gestion de Risque
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 21/03/2018), Accès compassionnel (date de début AAC : 16/12/2021) et accès précoce (date avis AAP : 21/07/2022) Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L04AA58

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe

Tableau 11. Variation moyenne du score total MG-ADL par rapport au début du cycle dans la population séropositive pour l'AChR-Ab (ensemble d'analyses de sécurité) – analyse intermédiaire (étude ADAPT+)

	EFG-EFG (N=61)		PBO-EFG (N=50)		EFG total (N=111)	
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)
Séquence 1						
Début de cycle	61	9,9 (0,44)	50	9,1 (0,36)	111	9,5 (0,29)
Semaine 3	59	-5,8 (0,49)	49	-4,1 (0,40)	108	-5,0 (0,33)
Séquence 2						
Début de cycle	53	10,3 (0,48)	48	9,2 (0,38)	101	9,8 (0,31)
Semaine 3	52	-6,2 (0,54)	45	-4,3 (0,43)	97	-5,3 (0,36)
Séquence 3						
Début de cycle	49	10,7 (0,51)	41	9,3 (0,45)	90	10,1 (0,35)
Semaine 3	48	-6,1 (0,51)	41	-4,3 (0,49)	89	-5,3 (0,37)
Séquence 4						
Début de cycle	44	10,6 (0,55)	37	9,8 (0,55)	81	10,2 (0,39)
Semaine 3	43	-6,8 (0,59)	37	-4,9 (0,56)	80	-5,9 (0,42)
Séquence 5						
Début de cycle	41	10,5 (0,58)	33	9,6 (0,55)	74	10,1 (0,40)
Semaine 3	41	-6,6 (0,56)	33	-4,7 (0,51)	74	-5,8 (0,40)
Séquence 6						
Début de cycle	40	10,5 (0,56)	31	9,8 (0,59)	71	10,2 (0,41)
Semaine 3	40	-6,2 (0,60)	31	-5,0 (0,61)	71	-5,6 (0,43)
Séquence 7						
Début de cycle	36	10,8 (0,55)	23	9,7 (0,78)	59	10,4 (0,45)
Semaine 3	35	-6,8 (0,64)	23	5,7 (0,70)	58	-6,4 (0,48)
Séquence 8						
Début de cycle	33	10,6 (0,56)	22	10,1 (0,70)	55	10,4 (0,43)
Semaine 3	31	-7,1 (0,68)	22	-5,3 (0,70)	53	-6,4 (0,50)
Séquence 9						
Début de cycle	27	11,1 (0,54)	19	10,9 (0,78)	46	11,0 (0,45)
Semaine 3	26	-8,0 (0,63)	19	-6,1 (0,72)	45	-7,2 (0,49)
Séquence 10						

	EFG-EFG (N=61)		PBO-EFG (N=50)		EFG total (N=111)	
	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)	n	Moyenne (ET)
Début de cycle	23	11,3 (0,71)	15	10,9 (0,99)	38	11,1 (0,57)
Semaine 3	21	-8,2 (0,86)	15	-6,5 (0,96)	36	-7,5 (0,65)
Séquence 11						
Début de cycle	14	8,4 (0,74)	11	10,8 (1,39)	25	9,4 (0,76)
Semaine 3	13	-5,6 (0,92)	10	-5,7 (1,69)	23	-5,7 (0,88)
Séquence 12						
Début de cycle	11	9,2 (0,78)	9	11,0 (1,30)	20	10,0 (0,74)
Semaine 3	11	-6,6 (0,87)	8	-6,8 (1,31)	19	-6,7 (0,72)
Séquence 13						
Début de cycle	9	8,8 (0,57)	6	11,2 (1,85)	15	9,7 (0,84)
Semaine 3	9	-6,4 (0,96)	6	-5,7 (1,98)	15	-6,1 (0,94)
Séquence 14						
Début de cycle	8	9,4 (0,84)	5	10,6 (2,16)	13	9,8 (0,94)
Semaine 3	8	-6,4 (1,27)	5	-3,4 (1,81)	13	-5,2 (1,08)