

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

efgartigimod alfa

VYVGART 1000 mg,

solution injectable

Inscription : Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

- Myasthénie
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

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 situations couvertes par l'indication AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La place de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée est identique à celle de VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion.

Dans le périmètre du remboursement

VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée par rapport au rituximab et aux traitements immunosuppresseurs de 2ème ligne et plus avec AMM (SOLIRIS [eculizumab], ULTOMIRIS [ravulizumab] et ZILBRYSQ [zilucoplan]), en l'absence de donnée comparative.

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

VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée n'a pas de place dans une telle situation.

	Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.
Service médical rendu (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 au regard des alternatives disponibles dans les autres populations de l'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion. Compte tenu : – de la démonstration de la non-infériorité de l'efgartigimod alfa administré par voie sous-cutanée par rapport à l'administration par voie IV, en termes de pharmacodynamie (diminution en pourcentage des taux d'IgG totaux entre l'inclusion et le jour 29), démontrée dans une étude en ouvert chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, et des limites méthodologiques soulevées, – de l'absence de données d'efficacité comparatives <i>versus</i> efgartigimod IV, – du profil de tolérance à court terme similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors des réactions au site d'injection plus fréquentes avec l'administration par voie SC de l'efgartigimod alfa par rapport à l'administration par voie IV, – des incertitudes sur la tolérance à long terme, – de l'absence d'impact formellement démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie de la formulation sous-cutanée par rapport à la formulation IV, la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion.
Population cible	L'introduction de cette nouvelle spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg en solution injectable en formulation sous-cutanée dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2022).
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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 auto-immune » de 2015 pour intégrer les nouveaux traitements disponibles et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune. La Commission réévaluera l'ensemble des médicaments dans l'indication concernée selon l'évolution des données cliniques et de la stratégie thérapeutique.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Synthèse des données disponibles	7
2.1	Pharmacodynamie : Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV	7
2.2	Tolérance	11
2.2.1	Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV	11
2.2.2	Etude d'extension de tolérance (ADAPT SC +)	12
2.3	Nouvelles données concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion	14
2.3.1	Données issues des PBRER	14
2.3.2	Données issues du PUT-RD relatif à l'AP post-AMM	14
2.4	Discussion	16
3.	Conclusions de la Commission de la Transparence	17
3.1	Comparateurs cliniquement pertinents	17
3.2	Service Médical Rendu	18
3.3	Amélioration du Service Médical Rendu	19
3.4	Population cible	20
3.5	Autres recommandations de la Commission	20
4.	Tableau face/face des modifications de RCP de VYVGART depuis la précédente évaluation par la Commission	21

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 – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'une nouvelle formulation de VYVGART (efgartigimod alfa)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Vyvgart est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH). » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « 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. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentation concernée*	efgartigimod alfa (code ATC : L04AA58) VYVGART 1000 mg, solution injectable – 1 flacon(s) de 5,6 ml (CIP : 34009 302 812 2 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ARGENX BV
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 10 août 2022 (VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion IV) Rectificatif d'AMM pour intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée (objet du présent avis) : 15/11/2023 Plan de Gestion des Risques associé Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – L'administration du 1^{er} cycle et de la 1^{ère} injection du 2^{ème} cycle doit être réalisée en milieu hospitalier. Statuts particuliers – Médicament orphelin (date octroi du statut : 21/03/2018)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de maladies neuromusculaires. Le premier cycle de traitement et la première injection du deuxième cycle de traitement doivent être administrés par ou sous la supervision d'un professionnel de santé. La suite du traitement doit être administrée par un professionnel de santé ou peut être administrée à domicile par le patient lui-même ou un aidant après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée. La dose recommandée est de 1 000 mg à administrer par voie sous-cutanée par cycles d'une injection hebdomadaire pendant 4 semaines. Les cycles de

	traitement suivants doivent être administrés en fonction de l'évaluation clinique. La fréquence des cycles de traitement peut varier d'un patient à l'autre (voir rubrique 5.1 du RCP). En termes de similitudes et différences avec la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion IV, il est à noter que : – la fréquence d'administration est similaire entre les deux formulations (cycles avec une administration hebdomadaire pendant 4 semaines) – la dose administrée par voie sous-cutanée est fixe indépendamment du poids (1000 mg) contrairement à la dose administrée par voie IV exprimée en mg/kg (10 mg/kg) Pour les patients recevant actuellement l'efgartigimod alfa par voie intraveineuse, la solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative. Il est recommandé de passer d'une formulation à l'autre au début d'un nouveau cycle de traitement. On ne dispose d'aucune donnée concernant la sécurité et l'efficacité chez les patients changeant de formulation au cours d'un même cycle de traitement. A noter que la forme sous-cutanée de VYVGART (efgartigimod alfa) faisant l'objet de la présente évaluation contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) comme excipient.
Classe pharmacothérapeutique	L'efgartigimod alfa est un fragment d'anticorps IgG1 humain conçu pour renforcer l'affinité avec le récepteur néonatal Fc (FcRn). L'efgartigimod alfa se lie au FcRn, ce qui entraîne une diminution des taux d'IgG circulantes, y compris les auto-anticorps IgG pathogènes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : prise en charge en Allemagne et évaluation en cours au Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie. Une AMM a été obtenue aux Etats-Unis le 20 juin 2023 dans l'indication : « <i>VYVGART HYTRULO is a combination of efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for the treatment of generalized myasthenia gravis (gMG) in adult patients who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive</i> ».
Rappel des évaluations précédentes	Concernant la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion : – une autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM a été octroyée par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21 juillet 2022 dans l'indication suivante : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles. »¹ – cette autorisation d'AP pré-AMM a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 1^{er} décembre 2022 dans la même indication puis a été renouvelée par le Collège de la HAS le 20 juillet 2023² dans un périmètre identique à celui en vigueur.

¹ Décision n°2022.0279/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VYVGART : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/vyvgart_ap62_decision_et_avis_ct.pdf

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

	– dans son avis du 14 décembre 2022³, la Commission lui a octroyé : • un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) excluant le rituximab et les traitements anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] et ULTOMIRIS [ravulizumab]) uniquement en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne, chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques • un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'indication de l'AMM
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Synthèse des données disponibles

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

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

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

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

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

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (ARGX-113-2001) comparative, randomisée, ouverte, multicentrique dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'efgartigimod PH20⁴ par voie SC par

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

⁴ La formulation SC de l'efgartigimod contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

rapport à l'efgartigimod par voie IV en termes d'effet pharmacodynamique chez 110 patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée après 29 jours de traitement.

La durée totale de l'étude était de 12 semaines avec une phase de sélection de 2 semaines, une phase randomisée en ouvert sous traitement de 3 semaines et une phase de suivi de 7 semaines supplémentaires. A la fin de l'étude, les patients éligibles avaient la possibilité d'entrer dans une phase d'extension en ouvert pour recevoir de l'efgartigimod SC pendant une période allant jusqu'à 2 ans (étude ADAPT SC+ - ARGX-113-2002).

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

Traitements reçus

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

- Groupe efgartigimod PH20 SC (n=55) : efgartigimod à la dose de 1000mg administrée par voie sous-cutanée une fois par semaine pour quatre administrations (J1, 8, 15 et 22),
- Groupe efgartigimod IV (n=56) : efgartigimod à la dose de 10 mg/kg administrée par voie IV une fois par semaine pour quatre administrations (J1, 8, 15 et 22),

Les traitements concomitants de la myasthénie ont été autorisés au cours de l'étude et devaient être stabilisés à l'inclusion (anticholinestérasiques, corticoïdes et immunosuppresseurs non stéroïdiens (ex : azathioprine, méthotrexate, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil et cyclophosphamide).

La randomisation a été stratifiée sur la nationalité japonaise. Parmi les patients non japonais, la randomisation a été stratifiée sur le statut d'anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine.

Un patient randomisé dans le groupe efgartigimod IV n'a pas reçu le traitement pour cause d'EI de fièvre **portant par conséquent la population ITTm⁵ (analyse principale) à 110 patients dont 55 patients dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 55 dans le groupe efgartigimod IV.**

Au total, 108 (98,2%) patients ont terminé l'étude (54 dans le groupe efgartigimod PH20 SC et 54 dans le groupe efgartigimod IV) avec un arrêt d'étude dans le groupe efgartigimod PH20 SC pour autre raison et un arrêt d'étude dans le groupe efgartigimod IV avec retrait du consentement.

Population de l'étude

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

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

Les pourcentages de patients de classe MGFA II, III et IV ont été respectivement de 46 %, 49 % et 5 %. Le score MG-ADL⁶ total moyen à l'inclusion était de 8,8 (2,6) dans le groupe efgartigimod PH20 SC

⁵ La population ITTm était définie par l'ensemble des patients randomisés qui avaient une mesure du taux d'IgG total à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion.

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

et de 8,5 (2,6) dans le groupe efgartigimod IV et le score QMG⁷ total moyen à l'inclusion était de 14,9 (4,4) dans le groupe efgartigimod PH20 SC et de 15,5 (4,5) dans le groupe efgartigimod IV.

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

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

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

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

Critères de jugement

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

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

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

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires ont notamment été évalué l'efficacité en termes de pourcentage de patients répondeurs sur les scores cliniques MG-ADL⁸ et QMG⁹ et la variation des taux d'anticorps anti-RACH (analyse post-hoc).

Résultats sur le critère de jugement principal de pharmacodynamie :

La non-infériorité de l'efgartigimod PH20 SC par rapport à l'efgartigimod IV a été démontrée sur le pourcentage de réduction, par rapport à l'inclusion, des taux d'IgG total au jour 29 dans la population ITTm (analyse principale) : moyenne des moindres carrés de -66,4 % (IC 95% : -68,91 ; -63,86) versus -62,2% (IC95% : -64,67 ; -59,72) soit une différence de la moyenne des moindres

⁷ Le score QMG est une échelle spécifique de la myasthénie acquise généralisée, complétée par le médecin et permettant de mesurer la sévérité des symptômes en termes d'endurance et de faiblesse musculaire. Il est composé de 13 items : ptosis, diplopie, faiblesse du muscle orbiculaire, déglutition d'une tasse d'eau, élocution, capacité vitale forcée, force de préhension, endurance des bras, endurance des jambes et endurance en flexion du cou. Le score total varie de 0 à 39 (sévérité la plus importante).

⁸ Un patient répondeur clinique pour le score MG-ADL était défini comme un patient présentant une diminution d'au moins 2 points du score initial de MG-ADL, persistante pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière perfusion

⁹ Un patient répondeur clinique pour le score QMG était défini comme un patient présentant une diminution d'au moins 3 points du score initial de QMG, persistante pendant au moins 4 semaines consécutives, avec la première diminution observée au plus tard dans la semaine suivant la dernière administration.

carrés de -4,2% (IC95% [-7,73 ; -0,66], $p < 0,0001$) avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (-0,66%) inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 10%

Les résultats ont également été de même ordre :

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

Résultats d'efficacité (critères de jugement secondaire exploratoire)

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

- pourcentage de réponders cliniques sur le score MG-ADL⁸ :
 - dans la population ITTm : 69 % dans chaque groupe de traitement
 - dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH : 71 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 72 % dans le groupe efgartigimod IV
- pourcentage de réponders cliniques sur le score QMG⁹ :
 - dans la population ITTm : 66 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 52 % dans le groupe efgartigimod IV
 - dans la population de patients séropositifs aux anticorps anti-RACH : 69 % dans le groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 53 % dans le groupe efgartigimod IV

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

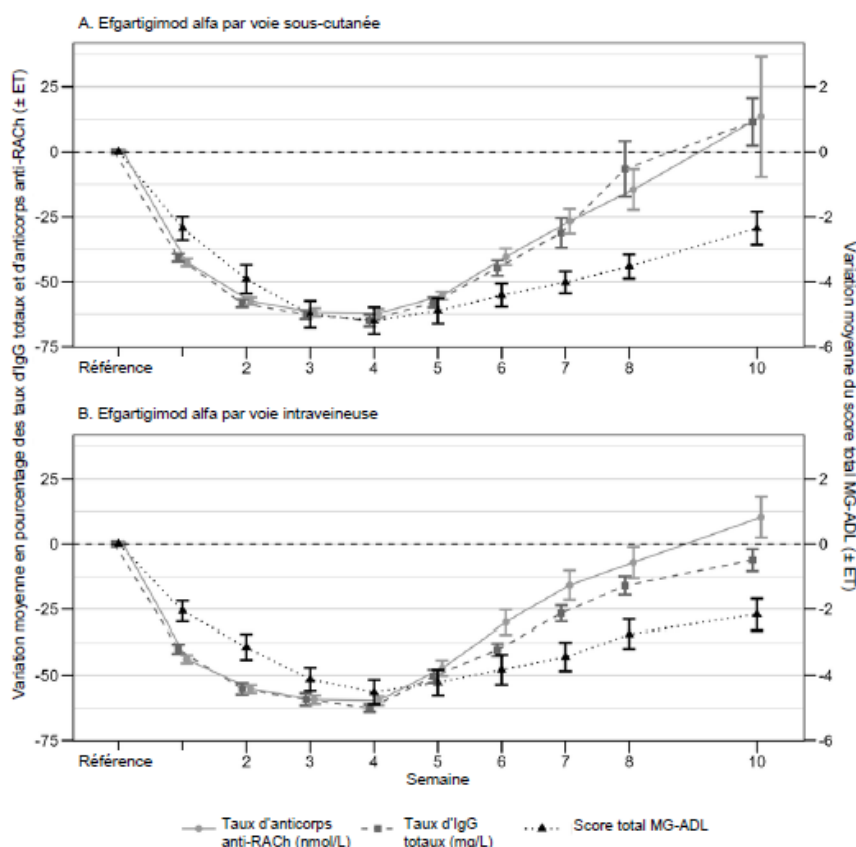
Analyse post-hoc sur la réduction des taux d'anticorps anti-RACH

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

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

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

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



Données pharmacocinétiques

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

Qualité de vie

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

2.2 Tolérance

2.2.1 Etude ADAPT SC de non-infériorité versus efgartigimod IV

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

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus important dans le groupe efgartigimod PH20 SC (67,3%) que dans le groupe efgartigimod IV (50,9%) avec comme principaux EI rapportés : le rash au site d'injection (14,5% (n=8) des patients du groupe efgartigimod PH20 SC *versus* 0 % des patients du groupe efgartigimod IV), les céphalées (12,7% [n=7] respectivement dans chaque groupe), l'érythème au site d'injection (12,7% [n=7] *versus* 0%), la myasthénie auto-immune (10,9% [n=6] *versus* 1,8% [n=1]), le prurit au site d'injection (9,1% [n=5] *versus* 0%), l'ecchymose au site d'injection (7,3% [n=4]] *versus* 0%) et la douleur au site d'injection (5,5% [n=3]] *versus* 0%). Les réactions liées à l'injection ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe efgartigimod PH20 SC (25,5%) que dans le groupe efgartigimod IV (3,6%).

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

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

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

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

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

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

Les patients inclus dans cette étude d'extension sont issus de l'étude ADAPT SC (groupe efgartigimod SC ou groupe efgartigimod IV) et de l'étude ADAPT+ (efgartigimod IV)¹⁰.

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

Traitements reçus

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

¹⁰ L'étude ADAPT+ a déjà été évaluée par la Commission lors de l'inscription de la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion (avis CT du 14/12/2022). Il s'agit d'une étude d'extension de phase III monobras en ouvert multicentrique ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance de l'efgartigimod IV jusqu'à 3 ans chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée.

Population de l'étude

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

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

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

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

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

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

Résultats de tolérance (critère de jugement principal)

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3.1 Données issues des PBRER

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

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

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

2.3.2 Données issues du PUT-RD relatif à l'AP post-AMM

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

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

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

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

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

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

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

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

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

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

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

Conditions d'utilisation du médicament

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

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

Les durées moyennes intercycles observées étaient les suivantes :

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

Données d'efficacité dont la qualité de vie

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

→ Les scores moyens MG-ADL étaient de :

- 6,7 (+/-4,5) avant le 2ème cycle (44 patients dont 22 (50%) sans fiches de suivi renseignées)
- 5,2 (+/-4,6) avant le 3ème cycle (23 patients dont 11 (47,8%) sans fiches de suivi renseignées)

→ Les scores moyens de Garches étaient de :

- 69,9 (+/-17,2) avant le 2ème cycle (44 patients dont 22 (50%) sans fiches de suivi renseignées)
- 70,4 (+/-15,2) avant le 3ème cycle (23 patients dont 11 (47,8%) sans fiches de suivi renseignées)

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

Profil de tolérance

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

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

2.4 Discussion

Les données disponibles à l'appui de la demande d'inscription de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable **en formulation sous-cutanée** reposent principalement sur les résultats d'une étude de pharmacodynamie de phase III (étude ADAPT SC), randomisée, contrôlée contre efgartigimod IV, en ouvert, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée traités par l'efgartigimod alfa, en plus du traitement standard, ainsi que l'étude d'extension de suivi de tolérance (étude ADAPT SC+).

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

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

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

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

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

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

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents 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 antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, **sont les mêmes que ceux identifiés pour la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion IV** (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14/12/2022) ainsi que la

spécialité ZILBRYSQ (zilucoplan) (avis CT du 27 mars 2024¹¹) et la spécialité RYSTIGGO (rozanolixizumab), sous réserves des conclusions de la Commission, cette dernière étant en cours d'évaluation.

Dans le périmètre non retenu au remboursement correspondant aux autres situations couvertes par le champ de l'AMM : les traitements de fond immunosuppresseurs de 1ère ligne : corticoïdes (avec AMM), azathioprine, mycophénolate mofétil (tous deux hors AMM).

3.2 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) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée en addition au traitement standard, incluant les immunosuppresseurs de première ligne est un traitement de fond à visée curative.
- 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.
- La place de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée est identique à celle de VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion.

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

Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement, VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée n'a en revanche pas de place dans une telle situation.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité, compte tenu des données limitées disponibles,

¹¹HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 24/03/2024 de ZILBRYSQ ; Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3503160/fr/zilbrysq-zilucoplan-sodique-myasthenie [accédé le 10/04/2024]

- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie,

VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée, 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 pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'efgartigimod alfa administré par voie sous-cutanée par rapport à l'administration par voie IV, en termes de pharmacodynamie (diminution en pourcentage des taux d'IgG totaux entre l'inclusion et le jour 29), démontrée dans une étude en ouvert chez des patients atteints de myasthénie auto-immune généralisée, et des limites méthodologiques soulevées,
- de l'absence de données d'efficacité comparatives versus efgartigimod IV,
- du profil de tolérance à court terme similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors des réactions au site d'injection plus fréquentes avec l'administration par voie SC de l'efgartigimod alfa par rapport à l'administration par voie IV,
- des incertitudes sur la tolérance à long terme,
- de l'absence d'impact formellement démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie de la formulation sous-cutanée par rapport à la formulation IV,

la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion.

3.4 Population cible

L'introduction de cette nouvelle spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg en solution injectable en formulation sous-cutanée dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission pour la spécialité VYVGART 20 mg/mL (efgartigimod alfa), solution à diluer pour perfusion (cf. avis de la Commission de la Transparence du 14 décembre 2022).

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée 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 auto-immune » de 2015 pour intégrer les nouveaux traitements disponibles et la mise en place d'un registre national de la Myasthénie Auto-immune. La Commission réévaluera l'ensemble des médicaments dans l'indication concernée selon l'évolution des données cliniques et de la stratégie thérapeutique.

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

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

L'immunisation par des vaccins au cours d'un traitement par efgartigimod alfa n'a fait l'objet d'aucune étude.

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

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales.

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

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

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

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

[...]

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

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

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

[...]

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

Tous les vaccins doivent être administrés conformément aux recommandations vaccinales.

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

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

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent

4.8 Effets indésirables

[...]

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent

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

VYVGART 1000 mg, 10 avril 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr