

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Efgartigimod alfa

VYVGART 1000 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 15 avril 2026

- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis favorable au remboursement dans l'indication en monothérapie, chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, constitue une option thérapeutique chez les patients atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives thérapeutiques à savoir les immunoglobulines, corticoïdes ou échanges plasmatiques, le choix entre les traitements dépendra notamment des comorbidités du patient, de ses préférences, des contre-indications aux traitements et de l'organisation des soins.

Il est à souligner que les données disponibles ont évalué l'efficacité de l'efgartigimod alfa sous-cutané par rapport au placebo uniquement en traitement d'entretien chez des patients sélectionnés préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané. L'efficacité de l'efgartigimod alfa sous-cutané à court terme *versus* placebo n'a pas été établie.

Pour rappel, le RCP précise que pour les patients passant de leurs traitements actuels de la PIDC au traitement par VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, ce dernier doit de préférence être initié avant que l'effet clinique de ces traitements antérieurs commence à diminuer. Il est également souligné qu'une réponse clinique est habituellement obtenue dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et qu'il convient d'envisager une évaluation clinique 3 à 6 mois après l'instauration du traitement afin de déterminer l'effet du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

**Service médi-
cal rendu
(SMR)**

MODERE dans le périmètre 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)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la supériorité de l'efgartigimod alfa sous-cutané par rapport au placebo uniquement en traitement d'entretien chez des patients sélectionnés préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané au cours d'une phase en retrait randomisée en double-aveugle d'une étude de phase II sur le délai avant la première détérioration du score d'invalidité INCATa : délai médian [IC_{95%}] non calculé [NC, NC] dans le groupe efgartigimod alfa <i>versus</i> 140 jours [75,0, NC] dans le groupe placebo ; HR =0,39 IC_{95%} [0,25-0,61], p=0,000039, – des limites méthodologiques associées au schéma de l'étude ayant pu conduire à un biais dans l'estimation de l'efficacité du traitement (phase de run-in avec arrêt spontané du traitement antérieur, phase A à court terme sous efgartigimod alfa sous-cutané en ouvert sans groupe contrôle, phase B randomisant uniquement les patients préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané, pourcentages importants d'arrêts d'étude), – et de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives thérapeutiques à savoir les immunoglobulines, corticoïdes ou échanges plasmatiques, <p>la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. rubrique « 5.2. Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu »).</p>
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 2 280 patients.
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 seringue préremplie restreinte en tant qu'option thérapeutique chez les patients atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, la Commission recommande que l'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) soit validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence appartenant à la filière FILNEMUS.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.3 Profil de tolérance	22
3.4 Synthèse des données d'utilisation	25
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	28
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	28
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	29
5.3 Service Médical Rendu	29
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	30
5.5 Population cible	30
5.6 Demande de données	31
5.7 Autres recommandations de la Commission	31
6. Annexes	32
6.1 Score CDAS (<i>CIDP disease activity status</i>) ⁷	32
6.2 Score INCAT (<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment</i>)	32
6.3 Définition des événements cliniques - étude ADHERE	33

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 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « Vyvgart est indiqué en monothérapie, chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines. »</p> <p>Il est à noter que le laboratoire a également sollicité une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM portant sur une indication restreinte de l'AMM : « en monothérapie chez les patients adultes atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, malgré un traitement par immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) et lorsque les alternatives ne sont pas appropriées » (situation en impasse thérapeutique). Cette indication a fait l'objet d'un refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 5 février 2026¹.</p> <p>A noter également que la demande d'extension d'indication ne concerne que la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie en administration sous-cutanée ; la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, n'est pas concernée par cette extension d'indication.</p> <p>Par ailleurs, le schéma d'administration de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, dans cette extension d'indication de PIDC (injection hebdomadaire continue) diffère du schéma d'administration dans l'indication de myasthénie auto-immune généralisée (cycles d'une injection hebdomadaire pendant 4 semaines à renouveler à une fréquence variable selon les patients)</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	efgartigimod alfa (L04AA58) VYVGART 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 5 ml (CIP : 34009 303 152 8 6) – 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 5 ml (CIP : 34009 303 152 9 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Argenx France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 10/08/2022 pour VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l'indication de myasthénie auto-immune généralisée Date des rectificatifs et teneur : – Rectificatif d'AMM pour intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en formulation sous-cutanée : 15/11/2023 – Rectificatif d'AMM pour intégrer la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie : 13/02/2025

¹ Décision n° 2026.0023/DC/SEM du 5 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa). Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3859742/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-polyradiculonevrite-inflammatoire-demyelinisante-chronique-pidc [accédé le 12/02/2026]

	<p>– Extension d’indication de la spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l’indication de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (objet de la présente évaluation) : 19/06/2025</p> <p>L’AMM est associée à un Plan de gestion des risques (PGR) européen (version 3.0).</p> <p>Plan d’investigation pédiatrique associé à l’AMM : Non</p>
<p>Conditions et statuts</p>	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>– Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médicament orphelin (date octroi du statut : 14/01//2022)
<p>Posologie dans l’indication évaluée</p>	<p>Les 4 premières injections doivent être administrées par ou sous la supervision d’un professionnel de santé. Les injections suivantes doivent être administrées par un professionnel de santé ou peuvent être administrées à domicile par le patient lui-même ou un aidant après avoir reçu une formation appropriée à la technique d’injection sous-cutanée.</p> <p>La dose recommandée est de 1 000 mg à administrer par voie sous-cutanée sous la forme d’une injection hebdomadaire.</p> <p>Le traitement est initié avec un schéma d’administration hebdomadaire, qui peut être ajusté à une semaine sur deux en fonction de l’évaluation clinique. En cas d’aggravation des symptômes, l’administration d’une injection hebdomadaire doit être reprise.</p> <p>Pour les patients passant de leurs traitements actuels de la PIDC au traitement par Vyvgart, ce dernier doit de préférence être initié avant que l’effet clinique de ces traitements antérieurs commence à diminuer.</p> <p>Une réponse clinique est habituellement obtenue dans les 3 mois suivant l’instauration du traitement par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée. Il convient d’envisager une évaluation clinique 3 à 6 mois après l’instauration du traitement afin de déterminer l’effet du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.</p>
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<p>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.</p>
<p>Information au niveau international</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge en Allemagne dans la population de l’AMM • Évaluation en cours au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie – Aux Etats-Unis : AMM dans un périmètre plus large que celui de l’AMM européenne : « VYVGART HYTRULO is a combination of efgartigimod alfa, a neonatal Fc receptor blocker, and hyaluronidase, an endoglycosidase, indicated for the treatment of adult patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) »

Autres indications de l'AMM	VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, est également indiqué dans la myasthénie auto-immune généralisée (cf. « rappel des évaluations précédentes » ci-dessous)
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication suivante « 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) » et lui a octroyé (avis CT du 11 juin 2025²) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un 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 antirécepteurs de l'acétylcholine (RACH) restant symptomatiques, et une ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites, – un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres populations de l'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 28 janvier 2026. • Date d'adoption : 18 février 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 avril 2026 – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et/ou audition : Association Française contre les Neuropathies Périphériques et Association Française du Syndrome de Guillain-Barré et de Toutes Ses Formes Neurologiques SDRC) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est une neuropathie inflammatoire, rare, d'étiologie auto-immune.

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

Le pronostic de la PIDC est très variable allant de formes paucisymptomatiques (10 %) à expression sensitive avec peu d'ataxie, aux formes sévères (10 %) entraînant un handicap important ou définitif³. Les signes cliniques incluent : faiblesse symétrique progressive des muscles proximaux et distaux des membres inférieurs et/ou supérieurs avec récupération partielle ou complète entre les crises, sensibilité altérée et diminution/abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT).

L'évolution se fait par rechute (dans 30 % des cas), de façon chronique et progressive (dans 60 % des cas), ou de façon monophasique avec une récupération permanente généralement totale (dans 10 % des cas)⁴. L'atteinte des nerfs crâniens est possible (dans 5 à 30 % des cas). Des douleurs

² Avis de la Commission du 11 juin 2025. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3632389/fr/vyvgart-efgartigimod-alfa-myasthenie [accédé le 16/04/2026]

³ Uncini a, et al. « Minimal and asymptomatic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. » Clin Neurophysiol, 1999;110:694–8

⁴ Orphanet : « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique » mise à jour de décembre 2010 ; <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2932>

neuropathiques, une atteinte des muscles respiratoires et une atteinte infraclinique du système nerveux central ont été décrites. Une atteinte du système nerveux autonome est également possible.

Diagnostic

Le diagnostic de PIDC doit être suspecté devant l'installation progressive d'un déficit sensitif et moteur proximo-distal symétrique, associé à une diminution (ou abolition) des réflexes tendineux. L'examen clé dans le diagnostic de la PIDC est l'électroneuromyogramme (ENMG) qui met en évidence des anomalies de la conduction nerveuse. Les critères de référence pour le diagnostic de PIDC ont été révisés en septembre 2021 par l'European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS⁵)

Épidémiologie

La PIDC est une maladie rare dont la prévalence et l'incidence sont respectivement comprises de 1 à 8,9 pour 100 000 habitants et de 0,15 à 1,6 pour 100 000 habitants/an. Il s'agit d'une maladie à prédominance masculine, avec un sexe ratio homme/femme compris entre 1,3 et 2,8. L'âge de survenue des premiers symptômes est d'environ 53 ans, avec des extrêmes allant de 8 à 80 ans⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations françaises en vigueur issues du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) de 2021⁷ et les recommandations européennes conjointes de l'EAN (European Academy of Neurology) et de la PNS (Peripheral Nerve Society) de 2021⁸, un traitement doit être instauré rapidement, afin de limiter la réponse immune pour prévenir la dégénérescence axonale compromettant la récupération.

Le choix du traitement dépend de la gravité de la maladie, des comorbidités du patient, de ses préférences, des contre-indications aux traitements et de l'organisation des soins. Le traitement immunomodulateur repose sur les immunoglobulines (intraveineuses [IgIV] ou sous-cutanées [IgSC]), la corticothérapie (orale ou IV) ou les échanges plasmatiques.

Le schéma thérapeutique repose sur :

- une phase d'attaque, dont l'objectif est d'améliorer l'état clinique du patient,
- suivie d'une phase d'entretien, dont l'objectif est d'obtenir une rémission de la maladie permettant l'interruption du traitement. Si l'obtention d'une rémission n'est pas possible, l'objectif sera alors de maintenir le meilleur niveau de capacités fonctionnelles à l'aide d'un traitement continu ou itératif. La phase d'entretien inclut une diminution des doses et/ou une augmentation des intervalles inter-cures, ainsi que la possibilité de relayer le traitement par voie SC au domicile du patient.

⁵ Van den Bergh PYK, et al., «European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision.,» J Peripher Nerv Syst., vol. 26, n° 13, pp. 242-268, 2021 Sep

⁶ Rajabally YA, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. Muscle Nerve. 2009;39(4):432–8

⁷ Centre de Référence des Maladies Rares « Neuropathies périphériques rares » CHU Bicêtre. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique. Avril 2021.

⁸ Van den Bergh PYK, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol. 2021 ; 28(11):3556-3583.

Le traitement d'attaque repose en première intention sur les IgIV ou sur les corticoïdes (formes orale ou IV), selon la forme de la maladie.

Les IgIV sont proposées à la dose initiale de 2 g/kg de poids corporel sur 2 à 5 jours, en cures répétées (2 à 5 cures). Selon la réponse clinique du patient, la poursuite du traitement se fait à la dose de 2 g/kg de poids corporel toutes les 4 à 6 semaines ou à la dose de 1 g/kg de poids corporel toutes les 3 semaines (2 à 5 cures), jusqu'à amélioration clinique. Les cures sont réalisées en milieu hospitalier ou à domicile, après initiation en milieu médicalisé.

Les corticoïdes (prednisone ou prednisolone) sont proposés sous forme orale à la dose initiale de 60 mg/jour ou de 1 mg/kg/jour. La durée de traitement à pleine dose avant une décroissance progressive ne peut être inférieure à 2 semaines (4 à 6 semaines en général) ou jusqu'à amélioration clinique. La décroissance progressive se fera au minimum sur 12 semaines. Des mesures doivent être systématiquement proposées lors d'une corticothérapie prolongée afin de limiter la survenue d'événements indésirables (prise de poids, diabète cortico-induit, ostéoporose, etc.). D'autres corticoïdes (méthylprednisolone en bolus ou dexaméthasone, en traitement discontinu) peuvent également être proposés en alternative aux corticoïdes oraux. Les IgIV seront préférentiellement proposées aux patients ayant des contre-indications à la corticothérapie à long terme.

L'association des corticoïdes et des IgIV peut également être mise en place dans la mesure où chacun des deux traitements permet individuellement l'amélioration clinique chez environ 60% des patients.

Les échanges plasmatiques sont utilisés en deuxième intention, après échec de traitements conventionnels, seuls ou en association, à la fréquence de 2 à 3 échanges par semaine.

En l'absence de rémission clinique, le maintien d'un traitement immunomodulateur au long cours est nécessaire. Le traitement d'entretien repose sur les IgIV, les IgSC, les corticoïdes ou les échanges plasmatiques. Les IgIV peuvent être administrées à la dose de 1 g/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou à des doses plus faibles sur une durée plus longue (0,4 à 1 g/kg de poids corporel toutes les 2 à 6 semaines). Les IgSC peuvent être administrées à la même dose que la dose d'IgIV précédemment reçue ou, en cas d'inefficacité, à une dose plus élevée (> 20 à 30 g/perfusion) en fractionnant les doses, augmentant la fréquence, ou en ayant recours à différents sites d'injection.

Une réévaluation périodique du traitement est nécessaire (tous les 3 à 6 mois), afin de réévaluer la dose et d'évaluer le risque d'événements indésirables graves et la dépendance aux traitements.

Si les patients atteints de PIDC répondent généralement bien à l'immunothérapie par immunoglobulines, aux corticoïdes ou à la plasmaphérèse, 20 à 30 % d'entre eux ne répondent pas de manière adéquate au traitement, et environ 15 % restent réfractaires⁹.

Des traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés hors AMM, en cas d'échec aux traitements conventionnels ou en *add-on* des traitements d'entretien, avec un faible niveau de preuve : azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil et rituximab. Le recours à ces traitements se fera au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou après avis d'un centre de référence pour les formes sévères et réfractaires.

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un traitement de dernière ligne, celui-ci n'ayant pas démontré son efficacité dans des études randomisées mais semblant permettre des

⁹ Kiers L, Cruse B. Evaluation and treatment of refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *BMJ Neurol Open.* 2025 ; 7 :e001318

rémissions très prolongées chez certains patients. Ce traitement invasif ne se conçoit qu'après concertation pluridisciplinaire et consentement éclairé des patients.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation à savoir chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines :

- les immunoglobulines IV indiquées dans le traitement de la PIDC et les immunoglobulines SC indiquées comme traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par des immunoglobulines IV ; à noter que les immunoglobulines humaines normales IV et SC font l'objet de tensions d'approvisionnement récurrentes¹⁰,
- les corticoïdes *per os* indiqués dans le traitement de la PIDC ; à noter qu'ils ne sont pas recommandés dans les formes motrices pures.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoires	CPT* identique	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Immunoglobulines humaines normales par voie IV (Ig IV)						
TEGELINE, solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	Non	Traitement immunomodulateur [...] : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	27/01/2010 (EI)	Important	ASMR IV dans la prise en charge	Oui
PRIVIGEN, solution pour perfusion <i>CSL Behring GmbH</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) [...]	16/10/2013 (EI)	Important	ASMR V par rapport à TEGELINE	Oui
OCTAGAM, solution pour perfusion <i>Octapharma France</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) [...]	04/02/2015 (EI)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines IV (TEGELINE, PRIVIGEN)	Oui
CLAIRYG, solution pour perfusion <i>LFB- Biomédicaments</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	06/12/2017 (EI)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines IV (OCTAGAM, TEGELINE, PRIVIGEN).	Oui
FLEBOGAMMA DIF, solution pour perfusion <i>Instituto Grifols SA</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires	23/10/2019 (EI)	Important	ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines humaines	Oui

¹⁰ ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications> (consulté en ligne le 15/01/2026).

		démyélinisantes chroniques (PIDC)			normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse et ayant les mêmes indications.	
GAMUNEX, solution pour perfusion <i>Grifols Deutschland GMBH</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	04/09/2019 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse	Oui
INTRATECT, solution pour perfusion <i>Biotest Pharma GmbH</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	05/10/2022 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux immunoglobulines humaines normales déjà existantes	Oui
KIOVIG, solution pour perfusion <i>Baxter AG</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] en cas de : Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	04/09/2019 (EI)	Important	ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.	Oui

Immunoglobulines humaines normales par voie SC

HIZENTRA, solution injectable sous-cutanée <i>CSL Behring GmbH</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez les adultes [...] : pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des Ig IV	17/04/2019 (EI)	Important	ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines IV (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE)	Oui
HYQVIA, solution injectable sous-cutanée <i>Baxter Innovations GmbH</i>	Non	Traitement immunomodulateur chez l'adulte [...] atteint de : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par Ig IV	12/02/2025 (EI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée	Oui

Corticoïdes

CORTANCYL, comprimé et ses génériques (Prednisone) <i>Cheplapharm Arzneimittel GmbH</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	RI (21/11/2018)	Important	-	Oui
SOLUPRED, comprimé et ses génériques (Prednisolone) <i>Cheplapharm Arzneimittel GmbH</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	01/07/2015 (RI)	Important	-	Oui

MEDROL, comprimé (Méthylprednisolone) <i>Pfizer</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	05/10/2016 (RI)	Important	-	Oui
DECTANCYL, comprimé (dexaméthasone acétate) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	21/01/2015 (RI)	Important	-	Oui
CELESTENE, solution buvable et comprimé et génériques (betaméthasone) <i>Organon France</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	05/10/2016 (RI)	Important	-	Oui
BETNESOL, comprimé (phosphate disodique de betaméthasone) <i>Alfasigma France</i>	Non	Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire	16/05/2018 (RI)	Important	-	Oui

Les corticoïdes injectables (bolus de méthylprednisolone ou de dexaméthasone) peuvent être également proposés mais ne disposent pas d'une AMM dans la PIDC.

Les traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés hors AMM, en cas d'échec aux traitements conventionnels ou en *add-on* des traitements d'entretien, avec un faible niveau de preuve : azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil et rituximab. Le recours à ces traitements se fera au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou après avis d'un centre de référence pour les formes sévères et réfractaires.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les échanges plasmatiques sont un traitement de deuxième intention, après échec des traitements conventionnels, seuls ou en association, à la fréquence de 2 à 3 échanges par semaine.

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est uniquement indiquée en traitement de dernière ligne, celui-ci n'ayant pas démontré son efficacité dans des études randomisées mais semblant permettre des rémissions très prolongées chez certains patients. Elle n'est, de fait, pas retenue comme un comparateur pertinent.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie repose sur :

- une étude de phase II ARGX-113-1802 (ADHERE ; NCT04281472¹¹) prospective, multicentrique, d'une durée totale jusqu'à 80 semaines, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa sous-cutané (SC) chez des patients adultes atteints de PIDC active ; cette étude comportait deux phases principales :
 - une phase A non comparative en ouvert (4 à 12 semaines) dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité de l'efgartigimod alfa SC en termes de pourcentage de patients répondeurs au traitement ;
 - une phase B de retrait, uniquement pour les patients répondeurs à la phase A, jusqu'à 48 semaines comparative *versus* placebo, randomisée en double-aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'efgartigimod SC en termes de délai jusqu'à la première détérioration clinique ;
- l'analyse intermédiaire de l'étude ARGX-113-1902 (ADHERE+ - NCT04280718), étude de phase II d'extension en ouvert de l'étude ADHERE précitée ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme de l'efgartigimod alfa sous-cutané chez des patients adultes atteints de PIDC.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa par rapport aux Ig autorisées en France dans l'indication de PIDC.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ADHERE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II ARGX-113-1802 (ADHERE ; NCT04281472¹¹) prospective, multicentrique, d'une durée totale jusqu'à 80 semaines, dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa sous-cutané (SC) chez des patients adultes atteints de PIDC ; cette étude a comporté deux phases principales :

- une phase A non comparative en ouvert de 4 à 12 semaines sous efgartigimod alfa SC ayant inclus 322 patients et dont l'objectif principal a été d'évaluer l'activité de l'efgartigimod alfa SC en termes de pourcentage de patients répondeurs au traitement ;
- une phase B de retrait, uniquement pour les patients répondeurs à la phase A, jusqu'à 48 semaines comparative *versus* placebo, randomisée en double-aveugle ayant inclus 221 patients et dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de l'efgartigimod SC en termes de délai jusqu'à la première détérioration clinique.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

¹¹ Allen JA, Lin J, Basta I et al. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE) : a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2024 ; 23 :1013-24.

- patients âgés de ≥ 18 ans, diagnostiqués avec une PIDC selon les critères de l'European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS 2010) évoluant de façon progressive ou par rechute,
- score CDAS (*CIDP disease activity status*)¹² ≥ 2 à la sélection,
- score INCAT^{13,14} ≥ 2 à la première visite de run-in ou à l'inclusion dans la phase A,
- remplir une des conditions suivantes :
 - patients traités (*i.e.* traitement reçu dans les 6 derniers mois avant la sélection) par corticoïdes oraux ou en cures courtes répétées ou en bolus ≤ 10 mg/jour équivalent prednisone, et/ou Ig IV ou Ig SC, et ayant accepté d'arrêter le traitement lors de la première visite de run-in,
 - ou patients « naïfs » de traitement, définis comme :
 - patients sans traitement antérieur pour la PIDC, ou
 - patients non traités mensuellement ou quotidiennement par corticoïdes, Ig IV ou Ig SC dans les 6 mois précédant la sélection.

N'ont pas été inclus dans l'étude, notamment les patients recevant les traitements suivants :

- dans les 3 mois (ou 5 demi-vies du médicament, selon la durée la plus longue) précédant la sélection : échanges plasmatiques ou immunoadsorption, tout agent thérapeutique concomitant contenant des Fc ou tout autre produit biologique, ou tout autre médicament expérimental ;
- dans les 6 mois précédant la sélection : rituximab, alemtuzumab, tout autre anticorps monoclonal, cyclophosphamide, interféron, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha, fingolimod, méthotrexate, azathioprine, mycophénolate, tout autre médicament immunomodulateur ou immunosuppresseur, et corticoïdes oraux quotidiens > 10 mg/jour.

La durée totale de l'étude a été jusqu'à 80 semaines, avec une période de traitement cumulée maximale de 61 semaines et incluant (cf. Figure 1) :

- une période de sélection jusqu'à 28 jours¹⁵ ;
- une période de run-in jusqu'à 12 semaines et **jusqu'à ce que les patients présentent une détérioration cliniquement significative (ECMD – cf. définition en annexe)** en termes de

¹² Le score CDAS (*CIDP disease activity status*) est un outil simple et reproductible permettant d'évaluer le niveau d'activité de la maladie du patient à un temps donné (cf. annexe).

¹³ Le score INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) est une échelle d'invalidité évaluant la fonctionnalité des membres supérieurs et des membres inférieurs. L'échelle globale est cotée de 0 (absence d'invalidité) à 10 (invalidité la plus élevée) correspondant à la somme du score d'invalidité des membres supérieurs de 0 (pas de problèmes des membres supérieurs) à 5 (incapacité à utiliser ses bras pour tout mouvement volontaire) et du score d'invalidité des membres inférieurs de 0 (la marche n'est pas affectée) à 5 (limité au fauteuil roulant, n'est pas capable de se tenir debout ni de marcher quelques pas) (cf. annexe).

¹⁴ A noter que les patients ayant un score INCAT de 2 devaient obtenir ce score exclusivement pour le score d'invalidité des jambes.

¹⁵ Le diagnostic de PIDC établi par l'investigateur a été vérifié par un comité d'experts indépendants au cours de la phase de sélection.

score INCAT ajusté (INCATa¹⁶) ou score d'incapacité fonctionnelle I-RODS¹⁷/de la force de préhension¹⁸ ; à noter :

- les patients « naïfs » de traitement¹⁹ pouvaient entrer directement dans la phase A s'il existait une aggravation documentée du score INCATa dans les 3 mois précédant la sélection par rapport à un score INCATa antérieur dans les 6 mois précédant la sélection ;
- les patients traités par Ig IV, Ig SC ou corticoïdes pendant la phase de sélection devaient arrêter leur traitement au début de la période de run-in ;
- la phase A sous efgartigimod alfa en ouvert jusqu'à 12 semaines ; les patients restaient dans la phase A **jusqu'à ce qu'une amélioration clinique (ECI - (cf. définition en annexe) en termes de score INCAT ajusté et/ou score d'incapacité fonctionnelle I-RODS et/ou force de préhension soit confirmée** lors de 2 visites consécutives puis entraient dans la phase B^{20,21} ;
- la phase B randomisée en double-aveugle uniquement pour les répondeurs de la phase A jusqu'à 48 semaines ;
- une période de suivi de 28 jours après la dernière dose de traitement.

Au cours de la phase B, les patients ayant rapporté une détérioration clinique (définie par une augmentation ≥ 1 point du score INCATa – cf. *définition en annexe*) ou ayant terminé la semaine 48 de la phase B sans détérioration clinique ont pu poursuivre le traitement par efgartigimod alfa dans le cadre de l'étude d'extension ADHERE+ (ARGX-113-1902).

¹⁶ Le score **INCAT ajusté** (INCATa) correspondait au score INCAT calculé à l'exception des variations de 0 (pas de problèmes des membres supérieurs) à 1 (symptômes mineurs, dans l'un ou les deux bras, sans incidence sur la capacité à accomplir l'une des fonctions suivantes: fermer toutes les fermetures éclair et les boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, manipuler de la petite monnaie) ou de 1 à 0 du **score d'incapacité des membres supérieurs** qui ne sont pas considérées comme une détérioration ou une amélioration, respectivement car considérés comme des changements non cliniquement significatifs.

¹⁷ Le score I-RODS (*Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale*) est un « *Patient reported outcome* » correspondant à un score d'incapacité évaluant les limitations des activités et de la participation sociale chez les patients atteints de neuropathie inflammatoire. Le score comprend 24 items chacun côté à 0 (impossibilité à réaliser), 1 (réalisé avec difficulté) ou 2 points (facile à réaliser) soit un total de 0 à 48 points converti en un score centile métrique allant de 0 à 100, les scores les plus bas indiquant le degré d'invalidité le plus élevé.

¹⁸ Un vigormètre portatif a été utilisé pour cette évaluation. Les patients ont effectué trois évaluations pour chaque main dans un ordre arbitraire (avec une période de repos d'environ 30 secondes entre chaque évaluation) à peu près au même moment de la journée. La force de préhension moyenne pour chaque main a été utilisée pour déterminer la déficience. Une force de préhension moyenne plus faible (exprimée en kPa) indiquant une déficience plus importante.

¹⁹ Pour rappel, les patients étaient considérés comme « naïfs » de traitement s'ils n'avaient jamais reçu de traitement ou s'ils n'avaient pas reçu d'immunoglobulines ou de corticoïdes dans les 6 mois précédant l'inclusion.

²⁰ Les patients dont l'amélioration clinique (ECI) n'a pas été confirmée au cours des 12 semaines maximum de la phase A étaient retirés de l'étude

²¹ A noter que si une amélioration clinique (ECI) était survenue lors de la dernière visite de la phase A (1 semaine après la visite 12), la phase A pouvait être prolongée d'une semaine supplémentaire pour confirmer l'ECI

traitement antérieur de la PIDC (« naïfs »¹⁹ de traitement *versus* corticoïdes dans les 6 mois précédant la sélection *versus* Ig IV ou SC dans les 6 mois précédant la sélection).

Parmi les quatre amendements au protocole effectués dans cette étude, un amendement en date du 30 novembre 2020 (n=23/322 ; 7,1 % de patients inclus) a mis à jour la définition de l'amélioration clinique ECI pour inclure le score I-RODS et/ou la force de préhension (pour les patients pour lesquels l'INCATa n'avait pas changé pendant la période de run-in).

Parmi les 322 patients inclus dans la phase A sous efgartigimod alfa en ouvert, un total de 101/322 patients (31,4 %) ont arrêté l'étude pendant la phase A avec comme principaux motifs : le manque d'efficacité (11,1 % ; n=36/322), étude encore en cours à la survenue du 88^{ème} événement conduisant à une inclusion dans l'étude d'extension (6,8 % ; n=22/322), intolérance (6,2 % ; n=20/322) et retrait du patient (3,4 % ; n=11/322).

A la date d'analyse finale (*i.e.* survenue de la 88^{ème} détérioration clinique), parmi les 221 patients inclus dans la phase B randomisée en double-aveugle (111 dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 110 dans le groupe placebo), le pourcentage de patients ayant complété l'étude (*i.e.* ayant terminé les 48 semaines de traitement ou ayant rapporté un événement de détérioration clinique) a été de 57,7 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 67,3 % dans le groupe placebo. Le pourcentage d'arrêts d'étude pendant la phase B a ainsi été de 42,3 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 32,7 % dans le groupe placebo avec comme principaux motifs : étude encore en cours à la survenue du 88^{ème} événement conduisant à une inclusion dans l'étude d'extension (31,5 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 23,6 % dans le groupe placebo), retrait du patient (2,7 % [n=3] dans les deux groupes) et intolérance (respectivement 2,7 % [n=3] *versus* 0 %).

A noter concernant les déviations majeures au protocole :

- **Phase A en ouvert sous efgartigimod alfa** : parmi les 322 patients inclus, 14,3 % ont rapporté des déviations majeures au protocole, principalement une déviation de traitement (8,7 %),
- **Phase B randomisée en double-aveugle** : parmi les 221 patients inclus, 13,5 % (n=15/111) dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 20 % (n=22/110) dans le groupe placebo ont rapporté des déviations majeures au protocole, principalement une déviation de traitement (11,3 % ; n=25/221).

Population de l'étude

Phase A en ouvert sous efgartigimod alfa (n=322 patients) : à l'inclusion, l'âge moyen (\pm ET) des patients était de 54,0 (\pm 13,9) ans dont 23,3 % âgés de 65 ans et plus et environ deux tiers des patients (64,6 %) étaient des hommes. Le délai médian (min-max) depuis le diagnostic de PIDC était de 2,8 (0-46) ans. La PIDC était typique pour 83,2 % des patients et était progressive pour 54 % des patients et en rechute pour 46 %. Le score CDAS de la PIDC était de 5 pour 61 % des patients et entre 2 et 4 pour 39 %. Le score moyen (\pm ET) INCAT total à l'inclusion était de 4,6 (\pm 1,7). En termes de traitement antérieurs, 29,2 % étaient « naïfs »¹⁹ de traitement²², 51,2 % avaient précédemment reçu des Ig (IV ou SC) et 19,6 % avaient précédemment reçu des corticoïdes. Une analyse supplémentaire portant sur l'ensemble des traitements antérieurs reçus (*i.e.* au-delà des 6 mois précédant l'inclusion) selon le nombre de classes ATC de médicaments a rapporté un pourcentage de 93,5 % des patients ayant

²² Parmi les patients « naïfs » de traitement selon la définition de l'étude, 34/322 (10,6 %) étaient totalement naïfs de traitement à l'inclusion et 60/322 (18,6 %) avaient reçu des Ig ou corticoïdes plus de 6 mois avant l'inclusion.

reçu ≥ 1 type de traitement antérieur, 18,3 % ayant reçu ≥ 4 types de traitement et 6,5 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement antérieur avant la sélection.

Phase B randomisée en double-aveugle (n=221 patients) : les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes efgartigimod alfa et placebo. L'âge moyen (\pm ET) des patients était de 52,9 (\pm 13,9) ans dans les deux groupes dont 21,3 % âgés de 65 ans et plus et environ deux tiers des patients (64,3 %) étaient des hommes. Le délai médian (min-max) depuis le diagnostic de PIDC était de 2,2 (0-29) ans. La PIDC était typique pour 86,9 % des patients et était progressive pour 54 % des patients et en rechute pour 46 %. Le score CDAS de la PIDC était de 5 pour 68 % des patients et entre 2 et 4 pour 32 %. Le score moyen (\pm ET) INCAT total à l'inclusion dans la phase B était de 3,2 (\pm 1,5). En termes de traitement antérieurs, 35,3 % étaient « naïfs »¹⁹ de traitement, 43,4 % avaient précédemment reçu des Ig (IV ou SC) et 21,3 % avaient précédemment reçu des corticoïdes. Une analyse supplémentaire portant sur l'ensemble des traitements antérieurs reçus (*i.e.* au-delà des 6 mois précédant l'inclusion) selon le nombre de classes ATC de médicaments a rapporté un pourcentage de 89,2 % des patients dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 94,5 % des patients dans le groupe placebo ayant reçu ≥ 1 type de traitement antérieur et respectivement 10,8 % des patients *versus* 5,5 % n'ayant jamais reçu de traitement antérieur avant la sélection.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était :

- **Phase A en ouvert sous efgartigimod alfa** : pourcentage de patients ayant une amélioration clinique confirmée (ECI Evidence of Clinical Improvement) durant la période A (répondeurs ECI) (cf. définition en annexe) **dans la population SAF-A** correspondant à l'ensemble des patients sélectionnés ayant reçu au moins une dose de traitement,
- **Phase B randomisée en double-aveugle** : délai avant la première détérioration du score INCATa (définie par une augmentation ≥ 1 point du score INCATa – cf. *définition en annexe*), défini par le délai entre la première dose de traitement en double aveugle et la première détérioration du score INCATa par rapport à l'inclusion dans la phase B **dans la population modified ITT (mITT)** correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans la phase B et ayant reçu au moins une dose de traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Phase A en ouvert sous efgartigimod alfa (n=322 patients) : le pourcentage de patients répondeurs ECI sous efgartigimod alfa durant la période A a été de 66,5 % IC_{95%} [61,0 ; 71,6] dans la population SAF-A.

Des analyses en sous-groupe exploratoires prévues au protocole selon le traitement antérieur reçu (facteur de stratification ; absence de tests d'interaction) ont rapporté des pourcentages de répondeurs ECI de 72,3 % dans le groupe « naïfs » de traitement (n=94), 58,8 % dans le groupe prétraité par Ig IV ou SC dans les 6 mois précédant la sélection (n=165) et 77,8 % dans le groupe prétraité par corticoïdes dans les 6 mois précédant la sélection (n=63).

Phase B randomisée en double-aveugle (n=221 patients) : **l'efgartigimod alfa a montré sa supériorité par rapport au placebo** sur le délai avant la première détérioration du score INCATa dans la

population mITT avec un délai médian [IC_{95%}] non calculé [NC, NC] dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 140 jours [75,0, NC] dans le groupe placebo ; **HR =0,39 IC_{95%} [0,25-0,61], p=0,00039** ; à la date d'analyse finale (*i.e.* survenue de la 88ème détérioration clinique), le pourcentage de patients ayant rapporté une détérioration clinique a été **de 27,9 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 53,6 % dans le groupe placebo.**

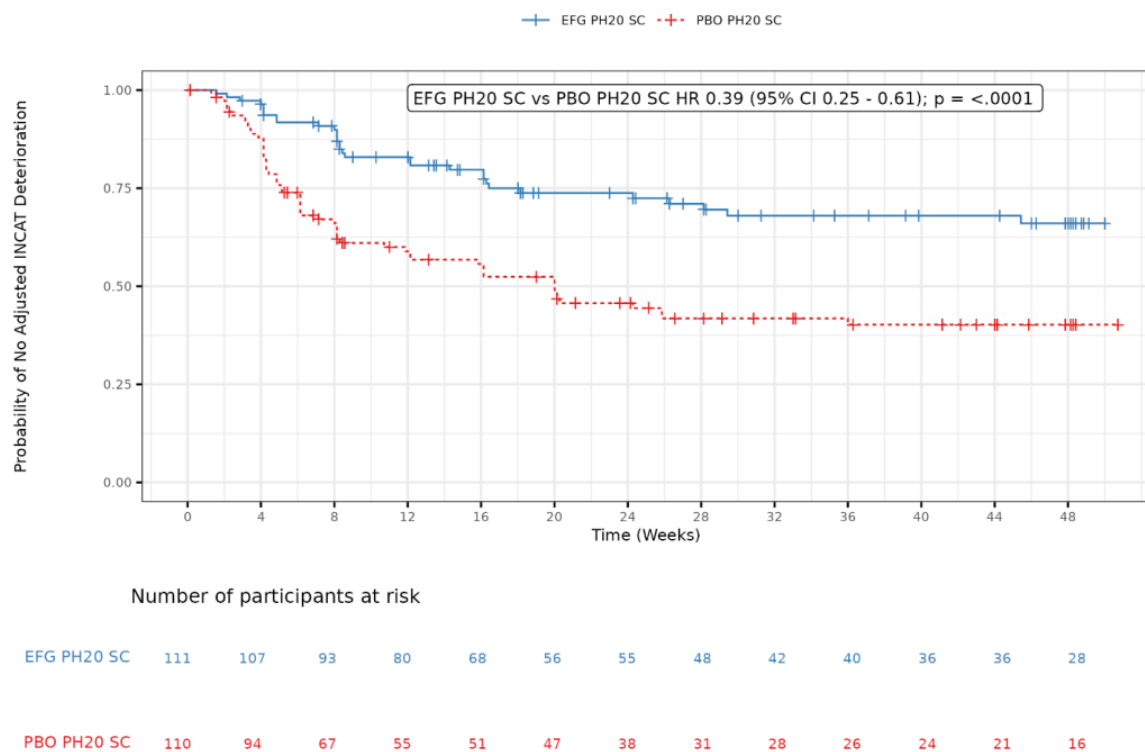


Figure 2 : Estimation Kaplan-Meier du délai avant la première détérioration du score INCATa (population mITT) – phase B – Critère de jugement principal - Etude ADHERE

Des analyses en sous-groupe exploratoires prévues au protocole selon le traitement antérieur reçu (facteur de stratification) ont été réalisées et ont suggéré, mais sans test d'interaction, une hétérogénéité d'effet selon le traitement antérieur, avec une absence de différence dans le sous-groupe « naïfs » de traitement (n=78)¹⁹.

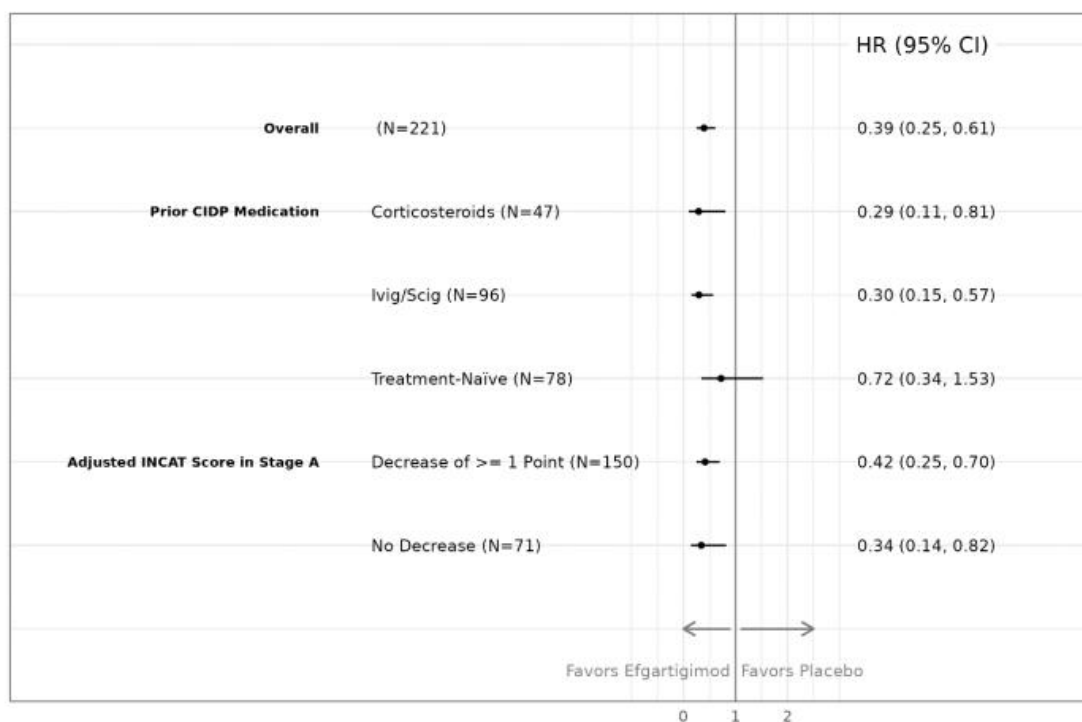


Figure 3 : Analyses en sous-groupes du critère de jugement principal de la phase B : délai avant la première détérioration du score INCATa selon les facteurs de stratification (population mITT) - Etude ADHERE

A noter que le laboratoire a fourni d'autres analyses en sous-groupes à l'appui de sa demande dont les résultats ne seront pas détaillés compte-tenu de leur caractère exploratoire :

- une analyse fournie en support de la demande d'AMM européenne portant sur le sous-groupe de « patients ayant reçu un traitement par Ig IV, Ig SC et/ou corticoïdes dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude et avec un score d'activité de la maladie CDAS ≥ 4 lors de la sélection »,
- une analyse sur un sous-groupe post-hoc « CDAS 5C Ig IV » correspondant aux patients pré-traités par Ig dans les 6 mois précédant l'inclusion et ayant un score CDAS 5C lors de la sélection.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ADHERE dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude ADHERE +

L'étude ADHERE+ (ARGX-113-1902 - NCT04280718) est une étude de phase II descriptive d'extension en ouvert de l'étude ADHERE précitée ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme de l'efgartigimod alfa sous-cutané chez des patients adultes atteints de PIDC.

Les patients ont reçu au cours de l'étude de l'efgartigimod alfa 1000 mg sous-cutané une fois par semaine par cycle de période de 48 semaines pouvant être renouvelés jusqu'à 2 ans après l'autorisation de mise sur le marché dans le pays du patient ou jusqu'à ce que l'efgartigimod alfa devienne commercialement disponible dans la PIDC ou devienne disponible par le biais d'un programme d'accès

continu. Une sous-étude optionnelle permettait aux patients de recevoir des doses moins fréquentes d'efgartigimod alfa²³ :

- une administration d'efgartigimod alfa 1000 mg toutes les 2 semaines s'ils avaient terminé au moins 48 semaines d'administration une fois par semaine et si leur état clinique était stable depuis au moins 12 semaines
- une administration d'efgartigimod alfa 1000 mg toutes les 3 semaines s'ils avaient terminé au moins 24 semaines d'administration une fois par semaine et si leur état clinique était stable depuis au moins 12 semaines

L'étude a débuté le 18 septembre 2020 et une analyse intermédiaire à la date du 15 juin 2023 a été fournie (étude toujours en cours).

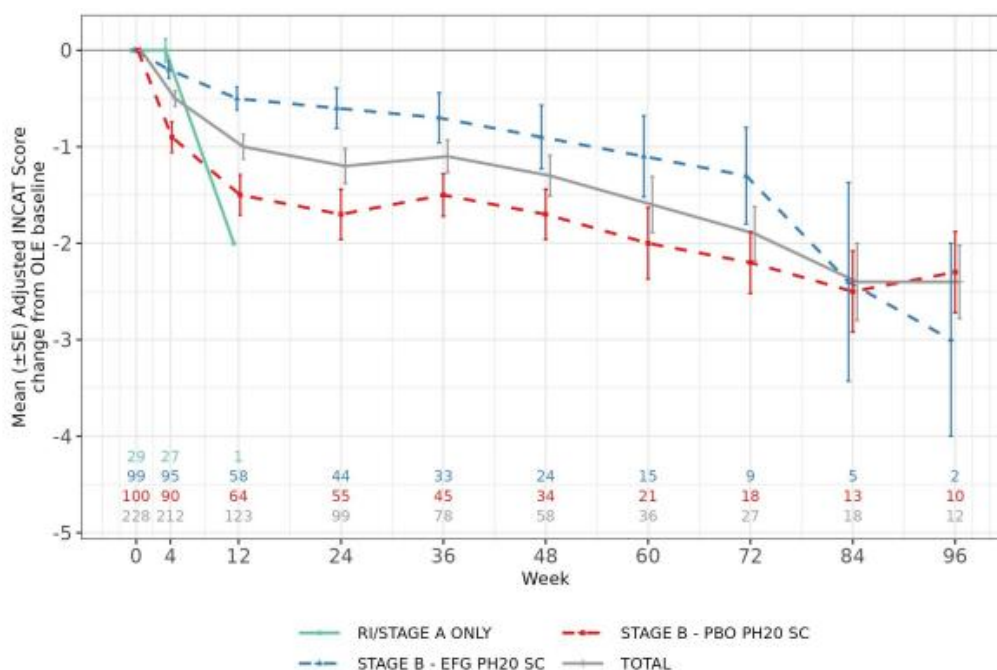
A la date d'analyse intermédiaire, un total de 229 patients ont été inclus dans l'étude dont 29 patients issus de la période de run-in/phase A de l'étude ADHERE, 99 patients issus de la phase B de l'étude ADHERE (groupe efgartigimod alfa) et 101 patients issus de la phase B de l'étude ADHERE (groupe placebo). Un patient a été retiré de l'étude avant de recevoir le traitement par efgartigimod alfa soit au total 228 patients inclus et ayant reçu au moins une dose d'efgartigimod alfa. A la date d'analyse intermédiaire, le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude était de 12,7 % avec comme principaux motifs : le retrait du patient (n=8 ; 3,5 %), la tolérance (n=7 ; 3,1 %), le manque d'efficacité (n=6 ; 2,6 %) et un autre motif (n=5 ; 2,2 %).

La durée médiane d'étude (min-max) était de 19,2 semaines (3,3 ; 138,4) avec 43,9 % des patients dans l'étude depuis \geq 24 semaines, 25,4 % des patients depuis \geq 48 semaines et 5,3 % (n=12) des patients depuis \geq 96 semaines.

Les traitements concomitants de la PIDC n'ont pas été autorisés durant l'étude.

L'efficacité a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire. Les résultats sur la variation du score INCATa au cours du temps sont présentés à titre descriptif ci-dessous.

²³ A la date d'analyse, seuls 5 patients ont été inclus dans la sous-étude optionnelle et ont reçu de l'efgartigimod alfa toutes les deux semaines pour une période de suivi limitée. Les données de ces patients ont été intégrées à celles des patients recevant de l'efgartigimod alfa toutes les semaines.



Source: Table 14.2.1.1

EFG PH20 SC=efgartigimod for SC administration coformulated with rHuPH20; INCAT=Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; mITT=modified intent-to-treat; OLE=open-label extension; PBO PH20 SC=placebo; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20; RI=run-in during ARGX-113-1802; SC=subcutaneous(ly)

Figure 4 : Variation du score INCATa par rapport à l'inclusion - Etude ADHERE+ (Population mITT)

3.2.3 Comparaison indirecte versus Ig

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa par rapport aux Ig autorisées en France dans l'indication de PIDC (Hizentra [IgSC], Hyqvia [IgSC], Kiovig [IgIV], Privigen [IgIV], Flebogamma DIF [IgIV], Gamunex [IgIV], ClairYg [IgIV], Tegeline [IgIV], et IqYmmune [IgIV]).

Une étude de faisabilité préalable a été réalisée dans l'objectif d'évaluer la pertinence des méthodes possibles pour effectuer des comparaisons indirectes dans ce contexte, à partir des données disponibles sur les comparateurs avec mesure des critères de jugement de l'essai ADHERE dans la partie A et la partie B.

Un total de six études ont été sélectionnées comme éligibles, évaluant 5 comparateurs : Hizentra [IgSC], Hyqvia [IgSC], Privigen [IgIV], Gamunex [IgIV], et IqYmmune [IgIV].

Les études ont été analysées pour évaluer leurs sources d'hétérogénéité potentielles : définitions des critères de jugement, schémas d'étude, populations, critères de jugement. Des différences ont été rapportées sur les populations, les dates d'évaluation, et les schémas d'étude : l'essai ADHERE (B) a inclus les sujets avec aggravation suivie d'une amélioration (période A) alors que pour ADVANCE (essai de Hyqvia [IgSC]) et ICE (essai de Gamunex [IgIV]), les inclus étaient stables.

Du fait des différences entre études, une méta-analyse en réseau a été considérée comme inappropriée, et des comparaisons indirectes ajustées par appariement (*matching adjusted indirect comparison, MAIC*), utilisant les données individuelles des patients de l'essai ADHERE et les données agrégées pour les comparateurs, ont été préconisées avec une approche non ancrée sur la partie A et ancrée sur la partie B de l'étude ADHERE (sauf pour les comparateurs ayant été évalués eux-mêmes par une étude non comparative).

Une méta-analyse à effets fixes a été réalisée dans un second temps afin de regrouper les résultats des MAICs réalisées selon la dose d'Hizentra (de l'essai PATH), ainsi que selon les différentes Ig SC (Hizentra et Hyqvia), puis selon toutes les Igs avec des critères disponibles. Aucun contrôle de la multiplicité des tests n'a été planifié ni réalisé.

Au total, 28 MAICs, 19 ancrées et 9 non ancrées, ont été réalisées, selon les études et les critères de jugement.

Concernant la réalisation des comparaisons indirectes, les réserves suivantes sont émises :

- concernant les MAIC non ancrées, celles-ci ont été réalisées à partir de deux études non comparatives de faible qualité et ont porté sur des tailles d'échantillon effectives (*effective sample size, ESS*) très faibles (de 1,0 à 4,7), sans convergence possible des caractéristiques moyennes des sujets ; leurs résultats sont donc invalides ;
- concernant les MAIC ancrées :
 - la pertinence des tailles d'effet n'a pas été discutée ;
 - les résultats sont discordants, que ce soit selon le type d'Ig, leur dose, ou les critères de jugement ;
 - la validité de leurs résultats requiert l'hypothèse forte que les facteurs décrits comme modificateurs d'effet mais non pris en compte dans ces calculs de poids, puissent être considérés comme peu importants – contredisant leur sélection par des experts en amont des MAICs ; un biais de confusion résiduel ne peut donc pas être écarté ;
 - les méta-analyses des résultats des MAICs individuelles réalisées :
 - ignorent les sources d'hétérogénéité observées entre les études, populations, et schémas d'étude notamment sur les dates d'inclusion, le statut de la maladie à l'inclusion.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de VYVGART (efgartigimod alfa) par rapport à la prise en charge actuelle.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude ADHERE

Les durées médianes (min-max) d'exposition au traitement ont été de 3,8 (0-13) semaines dans la phase A en ouvert sous efgartigimod alfa et respectivement de 22,3 (1-49) semaines dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 11,1 (1-48) semaines dans le groupe placebo dans la phase B randomisée en double-aveugle.

Phase A en ouvert sous efgartigimod alfa (n=322 patients) : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 63,4 % avec comme principaux EI : érythème au site d'injection (10,2 %), aggravations de PIDC (5,3 %) et céphalée (5,0 %). Concernant les EI d'intérêt particulier, 13,7 % des patients ont rapporté un EI d'intérêt particulier, principalement des infections des voies respiratoires supérieures (3,4 % ; n=11).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 6,8 % avec comme principal EI rapporté chez > 1 patient : l'aggravation de la PIDC (4,7 % ; n=15).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 6,5 % avec comme principal EIG rapporté chez > 1 patient : l'aggravation de la PIDC (4,3 % ; n=14). Des EIG considérés comme liés au traitement par efgartigimod alfa ont été rapportés chez 4 patients (1,2 %) : deux cas d'aggravation de PIDC, un cas de colite à *Clostridium difficile* et un cas de carcinome épidermoïde de la peau. Deux décès ont été rapportés (arrêt cardiaque et aggravation PIDC) considérés comme non liés au traitement.

Phase B randomisée en double-aveugle (n=221 patients dont 111 dans le groupe efgartigimod alfa et 110 dans le groupe placebo) : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 64,0 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 56,4 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : COVID-19 (17,1 % *versus* 12,7 % respectivement), ecchymose au site d'injection (5,4 % (n=6) *versus* 0,9 % (n=1)), érythème au site d'injection (5,4 % (n=6) *versus* 0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (1,8 % (n=2) *versus* 10,0 % (n=11)).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 2,7 % (n=3) dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 0,9 % (n=1) dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 5,5 % (n=6) dans les deux groupes respectivement avec comme principal EIG rapporté chez > 1 patient : pneumonie (0 patient dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 2 (1,8 %) patients dans le groupe placebo). Aucun patient n'est décédé dans le groupe efgartigimod alfa tandis qu'un patient est décédé dans le groupe placebo (pneumonie).

3.3.1.2 Etude d'extension ADHERE +

La durée médiane d'exposition (min-max) à l'efgartigimod alfa était de 16,20 (0-138) semaines au cours de l'étude d'extension ADHERE +.

Parmi les 228 patients inclus dans la population de tolérance, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 57,5 % avec comme principaux EI : les infections COVID-19 (13,6 %) et les infections respiratoires hautes (6,1 % ; n=14).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 3,9 % (n=9).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG a été de 9,2 % avec parmi les EI rapportés chez ≥ 1 patient : aggravation de PIDC (n=5 [2,2%]), COVID-19 (n=3 [1,3%]) et chute (n=2 [0,9%]). Trois EIG (1,3 %) ont été considérés comme liés au traitement : une aggravation de PIDC (n=1), une lymphadénite (n=1) et une infection des voies urinaires (n=1).

Un décès a été rapporté (aggravation de PIDC) considéré comme lié au traitement par efgartigimod alfa.

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

Depuis la précédente évaluation par la Commission, le résumé des risques du PGR de VYVGART (efgartigimod alfa) (version 3.0, 09/04/2025) est inchangé :

Risques importants identifiés	Sans objet.
Risques importants potentiels	Infections graves Tumeurs malignes
Informations manquantes	Utilisation chez la femme enceinte

- Utilisation avec des vaccins vivants/atténués
- Utilisation avec des anticorps monoclonaux
- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère
- Tolérance à long terme du traitement par l'efgartigimod
- Utilisation chez les patients immunodéprimés

Pour rappel, les activités de pharmacovigilance de routine incluent un questionnaire de suivi des EI spécifique des tumeurs malignes.

3.3.3 Données issues des Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER) et Periodic Safety Update Reports (PSUR)

Les données issues du PBRER couvrant la période du 17 décembre 2023 au 16 juin 2024 et du PSUR couvrant la période du 17 juin 2024 au 16 décembre 2024 ont été fournies. Au cours de la période, trois nouveaux signaux (erreur de stockage du produit, nausées associées au traitement par efgartigimod alfa et masse pulmonaire associée au traitement par efgartigimod alfa) ont été évalués et clos comme réfutés.

De même, les informations mentionnées dans le PBRER et le PSUR rapportent une reclassification du risque important potentiel de « réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion » en risque important identifié suite à une recommandation du *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).

3.3.4 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les principales modifications de RCP sont liées à l'extension d'indication faisant l'objet de la présente évaluation avec l'ajout d'informations liées à la posologie relatives à la nouvelle indication (PIDC) (section 4.2 du RCP) et l'ajout d'informations liées aux résultats de l'étude ARGX1131802 (section 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). **A noter l'ajout d'un EI de nausées (fréquent)** issus de signalements spontanés après la mise sur le marché en rubrique « 4.8. Effets indésirables ».

La rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP précise : « Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les réactions au site d'injection (33 %), les infections des voies aériennes supérieures (10,7 %) et les infections des voies urinaires (9,5 %) ».

Le profil de sécurité global de Vyvgart par voie sous-cutanée, pour les deux schémas d'administration par cycle ou **en continu**, était cohérent avec le profil de sécurité connu de la formulation intraveineuse.

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations*	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Bronchite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^a	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées ^b	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Réactions au site d'injection ^{c, d}	Très fréquent

Lésions, intoxications et complications d'interventions*	Céphalées liées à une intervention ^e	Fréquent
---	---	----------

* Voir le paragraphe « Description d'effets indésirables spécifiques » du RCP

^a Issus de signalements spontanés après la mise sur le marché lors d'une administration par voie intraveineuse

^b Issus de signalements spontanés après la mise sur le marché

^c Administration par voie sous-cutanée uniquement

^d (Par exemple, rash au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, douleur au site d'injection)

^e Administration par voie intraveineuse uniquement

Description d'effets indésirables spécifiques

Réactions au site d'injection

[...]. Dans un ensemble de données regroupées issues de deux études cliniques menées chez des patients atteints de PIDC ayant reçu en continu des injections d'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée, l'incidence des réactions au site d'injection était de 26 % (61/235). L'analyse par intervalles de 3 mois a montré que le pourcentage de participants présentant des réactions au site d'injection était le plus élevé pendant les 3 premiers mois de traitement (73 participants [22,2 %]), puis qu'il diminuait au cours des intervalles de 3 mois suivants (plage : 0 à 17 participants [6,8 %])

Infections

[...] Dans la partie contrôlée versus placebo de l'étude ARGX-113-1802 menée chez des patients atteints de PIDC, l'administration en continu d'efgartigimod alfa par voie sous-cutanée n'a été associée à aucune augmentation de l'incidence des infections (31,5 % [35/111] dans le groupe efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et 33,6 % [37/110] dans le groupe placebo) (voir rubrique 5.1 du RCP)

La rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP précise également :

« Immunogénicité

« Lors de l'étude ARGX-113-1802, des anticorps préexistants se liant à l'efgartigimod alfa ont été détectés chez 13 patients atteints de PIDC sur 317 (4,1 %). Des anticorps anti-efgartigimod alfa ont été détectés chez 20 patients sur 317 (6,3 %) patients traités dans la partie en ouvert de l'étude (phase A), et chez 2 patients sur 111 (1,8 %) patients traités dans la partie contrôlée versus placebo (phase B). Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 1 patient (0,3 %) dans la partie en ouvert de l'étude uniquement (voir rubrique 5.1 du RCP). L'impact des anticorps anti-efgartigimod alfa sur l'efficacité ou la sécurité clinique, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ne peut être évalué en raison de la faible incidence des anticorps neutralisants. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie dans son indication en monothérapie, chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, s'administre par voie sous-cutanée à la fréquence d'une injection hebdomadaire (dose recommandée). Les 4 premières injections doivent être administrées par ou sous la

supervision d'un professionnel de santé. Les injections suivantes doivent être administrées par un professionnel de santé ou peuvent être administrées à domicile par le patient lui-même ou un aidant après avoir reçu une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ARGX-113-2406 (NCT06637072) Phase IV	Etude multicentrique de phase IV, ouverte, mono-groupe, menée auprès de patients adultes atteints de PIDC qui passent d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses à un traitement par efgartigimod alfa SC.	Rapport prévu : 31/01/2026

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans d'autres indications : myasthénie auto-immune généralisée, Purpura thrombopénique immunologique, pemphigoïde bulleuse, myopathie inflammatoire idiopathique, Syndrome de Sjögren primaire, lupus néphrétique, maladie oculaire due à la thyroïde, rejet médié par les anticorps et sclérose systémique.

4. Discussion

Les données appuyant la demande d'extension d'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication concernée reposent principalement sur une étude de phase II (ADHERE) prospective, multicentrique, d'une durée totale jusqu'à 80 semaines, dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod alfa sous-cutané chez des patients adultes atteints de PIDC active ; cette étude a comporté deux phases principales :

- une phase A en ouvert de 4 à 12 semaines sous efgartigimod alfa SC ayant inclus 322 patients et dont l'objectif principal a été d'évaluer l'activité de l'efgartigimod alfa SC en termes de pourcentage de patients répondeurs au traitement ;
- une phase B en retrait (uniquement pour les patients répondeurs à la phase A) jusqu'à 48 semaines comparative versus placebo, randomisée en double-aveugle ayant inclus 221 patients et dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de l'efgartigimod SC en termes de délai jusqu'à la première détérioration clinique.

Au total :

- au cours de la phase A en ouvert sous efgartigimod alfa (n=322 patients), **le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration clinique confirmée** (i.e. Répondeurs ECI - cf. *définition en annexe*) sous efgartigimod alfa durant la période A **a été de 66,5 % IC95% [61,0 ; 71,6] dans la population SAF-A.**
- au cours de la phase B randomisée en double-aveugle (n=221 patients dont 111 dans le groupe efgartigimod alfa et 110 dans le groupe placebo) : **l'efgartigimod alfa a montré sa supériorité par rapport au placebo** sur le délai avant la première détérioration du score INCATa dans la population mITT avec un délai médian [IC_{95%}] non calculé [NC, NC] dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 140 jours [75,0, NC] dans le groupe placebo ; **HR =0,39 IC_{95%} [0,25-0,61],**

p=0,000039 ; à la date d'analyse finale (*i.e.* survenue de la 88ème détérioration clinique), le pourcentage de patients ayant rapporté une détérioration clinique a été **de 27,9 % dans le groupe efgartigimod alfa versus 53,6 % dans le groupe placebo.**

En termes de tolérance, les durées médianes (min-max) d'exposition au traitement ont été de 3,8 (0-13) semaines dans la phase A en ouvert sous efgartigimod alfa et respectivement de 22,3 (1-49) semaines dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 11,1 (1-48) semaines dans le groupe placebo dans la phase B randomisée en double-aveugle.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 64,0 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 56,4 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : COVID-19 (17,1 % *versus* 12,7 % respectivement), ecchymose au site d'injection (5,4 % (n=6) *versus* 0,9 % (n=1)), érythème au site d'injection (5,4 % (n=6) *versus* 0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (1,8 % (n=2) *versus* 10,0 % (n=11)).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 2,7 % (n=3) dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 0,9 % (n=1) dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 5,5 % (n=6) dans les deux groupes respectivement avec comme principal EIG rapporté chez > 1 patient : pneumonie (0 patient dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 2 patients (1,8 %) dans le groupe placebo). Aucun patient n'est décédé dans le groupe efgartigimod alfa tandis qu'un patient est décédé dans le groupe placebo (pneumonie).

L'analyse intermédiaire de l'étude d'extension ADHERE + a rapporté un profil de tolérance similaire à une durée médiane d'exposition (min-max) sous efgartigimod alfa de 16,20 (0-138) semaines.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le schéma de l'étude avec :
 - une première partie (phase A) à court terme (4 à 12 semaines) sous efgartigimod seul en ouvert et sans groupe contrôle, pouvant conduire à une potentielle surestimation de l'efficacité du traitement et une sous-estimation de la tolérance du traitement ; l'efficacité de l'efgartigimod alfa à court terme *versus* placebo n'a ainsi pas été établie²⁴ ; à noter par ailleurs que l'EPAR souligne que les patients inclus dans la phase de run-in précédente (jusqu'à 12 semaines) ont dû arrêter spontanément leur traitement par Ig ou corticoïdes en début de phase de run-in pouvant conduire à un potentiel effet rebond avec aggravation de la maladie ; la détérioration clinique conduisait directement à l'entrée dans la phase A avec une possible stabilisation spontanée de la maladie au cours de cette phase ; au total, la présence d'un effet rebond avec une stabilisation spontanée au cours de la phase A ont ainsi pu surestimer l'efficacité du traitement par efgartigimod alfa ; il est à noter par ailleurs un pourcentage important d'arrêts d'étude lors de la phase A (31,4 %) ;
 - puis une seconde partie (phase B) avec sélection uniquement des patients répondeurs, randomisés en double-aveugle entre efgartigimod alfa et placebo, le schéma de retrait pouvant induire un biais dans l'évaluation de la quantité d'effet réelle du médicament et conduire à une surestimation de celle-ci ; il est à noter également un pourcentage important d'arrêts d'étude lors de la phase B (42,3 % dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 32,7 % dans le groupe placebo) ;
- les données comparatives robustes uniquement *versus* placebo. VYVGART (efgartigimod alfa) étant utilisé, selon son AMM, en monothérapie en transition après un traitement par corticoïdes

²⁴ Selon l'EPAR, les taux de réponse sous efgartigimod alfa au cours de la phase A ont été mis en perspective avec les résultats de groupe contrôles placebo historiques de différentes études sous Ig.

ou immunoglobulines, une comparaison *versus* comparateur actif était attendue ; ce constat est particulièrement établi dans un contexte où les patients préalablement traités par immunoglobulines (51 %) ou corticoïdes (19 %) n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique ou d'intolérance à ces traitements ;

- l'absence d'évaluation robuste du score d'incapacité fonctionnelle I-RODS ou du test fonctionnel de mesure de la force de préhension manuelle, tous deux cités par le PNDS 2021⁴, ceux-ci ayant été évalués en tant que critères de jugement secondaires exploratoires sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha associée à la multiplicité des tests ;
- la qualité de vie évaluée de façon exploratoire au cours de l'étude ;
- les données d'efficacité limitées à court terme avec des durées médianes (min-max) d'exposition au traitement de 3,8 (0-13) semaines dans la phase A en ouvert sous efgartigimod alfa et respectivement 22,3 (1-49) semaines dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 11,1 (1-48) semaines dans le groupe placebo dans la phase B randomisée en double-aveugle ; la durée médiane d'exposition (min-max) à l'efgartigimod alfa au cours de l'étude d'extension ADHERE + était de 16,20 (0-138) semaines ; le RCP ne précise pas de durée de traitement mais qu'il convient d'envisager une évaluation clinique 3 à 6 mois après l'instauration du traitement afin de déterminer l'effet du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite ;
- les données de tolérance dans cette indication étant également limitées à court terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VYVGART (efgartigimod alfa) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La spécialité VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, constitue une option thérapeutique chez les patients atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives thérapeutiques à savoir les immunoglobulines, corticoïdes ou échanges plasmatiques, le choix entre les traitements dépendra notamment des comorbidités du patient, de ses préférences, des contre-indications aux traitements et de l'organisation des soins.

Il est à souligner que les données disponibles ont évalué l'efficacité de l'efgartigimod alfa sous-cutané par rapport au placebo uniquement en traitement d'entretien chez des patients sélectionnés préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané. L'efficacité de l'efgartigimod alfa sous-cutané à court terme *versus* placebo n'a pas été établie.

Pour rappel, le RCP précise que pour les patients passant de leurs traitements actuels de la PIDC au traitement par VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, ce dernier doit de préférence être initié avant que l'effet clinique de ces traitements antérieurs commence

à diminuer. Il est également souligné qu'une réponse clinique est habituellement obtenue dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement par efgartigimod alfa par voie sous-cutanée et qu'il convient d'envisager une évaluation clinique 3 à 6 mois après l'instauration du traitement afin de déterminer l'effet du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La PIDC est une maladie grave, chronique et invalidante dont l'évolution se fait soit de manière progressive, soit par alternance de phases de poussées et de rémissions. L'impact sur la qualité de vie peut être important (fatigue et fatigabilité, douleurs, faiblesses musculaires, déficits sensitifs, pertes d'équilibre, troubles du sommeil, isolement social, perte d'autonomie, stress, anxiété, diminution de l'estime de soi...). S'il n'y a en général pas d'urgence vitale, certaines formes sévères de PIDC peuvent s'accompagner de troubles de déglutition et de difficultés respiratoires.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- Il s'agit d'une option thérapeutique chez les patients atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la PIDC et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins

VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, 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) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, est modéré en monothérapie, chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux

assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie, chez les patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité de l'efgartigimod alfa sous-cutané par rapport au placebo uniquement en traitement d'entretien chez des patients sélectionnés préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané au cours d'une phase en retrait randomisée en double-aveugle d'une étude de phase II sur le délai avant la première détérioration du score d'invalidité INCATa : délai médian [IC_{95%}] non calculé [NC, NC] dans le groupe efgartigimod alfa *versus* 140 jours [75,0, NC] dans le groupe placebo ; **HR =0,39 IC_{95%} [0,25-0,61], p=0,000039**,
- des limites méthodologiques associées au schéma de l'étude ayant pu conduire à un biais dans l'estimation de l'efficacité du traitement (phase de run-in avec arrêt spontané du traitement antérieur, phase A à court terme sous efgartigimod alfa sous-cutané en ouvert sans groupe contrôle, phase B randomisant uniquement les patients préalablement répondeurs à l'efgartigimod alfa sous-cutané, pourcentages importants d'arrêts d'étude),
- et de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux alternatives thérapeutiques à savoir les immunoglobulines, corticoïdes ou échanges plasmatiques,

la Commission considère que VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. rubrique « 5.2. Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu »).

5.5 Population cible

La population cible correspond aux patients adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines.

La PIDC est une pathologie rare. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues²⁵, leur fréquence est mal établie.

D'après les données d'Orphanet mises à jour en novembre 2023, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000, soit 2 532 patients après extrapolation à partir des données démographiques INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2024²⁶.

Les cas pédiatriques sont très rares, représentant moins de 5 nouveaux cas/an et une prévalence qui varie en fonction des critères diagnostiques utilisés et comprise entre 0,5 à 3/100 000 personnes. Cette population (non concernée par l'AMM) est donc négligeable.

²⁵ Vallat J.M., Tabaraud F., et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003; 27:478-85

²⁶ Avis de la Commission HYQVIA du 12 février 2025. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3594402/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-plasmatique-polyradiculonevrite-inflammatoire-demyelinisante-chronique-pidc [accédé le 19/01/2026]

Les formes progressives et en rechute représentent respectivement 60 % et 30 % des formes évolutives de PIDC soit 2 280 patients environ.

L'AMM de VYVGART restreignant son utilisation aux patients ayant préalablement reçu un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, la population cible estimée correspond à une population maximale.

La population cible est estimée au maximum à 2 280 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres recommandations

Prenant en compte la place dans la stratégie thérapeutique de VYVGART (efgartigimod alfa) 1000 mg, solution injectable en seringue préremplie, restreinte en tant qu'option thérapeutique chez les patients atteints de PIDC active, progressive ou en rechute, après un traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, la Commission recommande que l'indication de VYVGART (efgartigimod alfa) soit validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence appartenant à la filière FILNEMUS.

6. Annexes

6.1 Score CDAS (*CIDP disease activity status*)⁷

- | |
|--|
| 1. Cure: ≥ 5 years off treatment |
| A. Normal examination |
| B. Abnormal examination, stable/improving |
| 2. Remission: < 5 years off treatment |
| A. Normal examination |
| B. Abnormal examination, stable/improving |
| 3. Stable active disease: ≥ 1 year, on treatment |
| A. Normal examination |
| B. Abnormal examination, stable/improving |
| 4. Improvement: ≥ 3 months < 1 year, on Treatment |
| A. Normal examination |
| B. Abnormal examination, stable/improving |
| 5. Unstable active disease: abnormal examination with progressive or relapsing course* |
| A. Treatment naïve or < 3 months |
| B. Off treatment |
| C. On treatment |

The classification is based upon the clinical assessment of the treating physician at the time of last evaluation. CDAS, CIDP disease activity status; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *5B and 5C refer to patients who were treatment refractory from prior therapy or worsening despite ongoing therapy.

6.2 Score INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*)

Handicap aux membres supérieurs - Classification	Handicap aux membres inférieurs - Classification
0 = Pas de problèmes des membres supérieurs	0 = la marche n'est pas affectée
1 = symptômes mineurs, dans l'un ou les deux bras, sans incidence sur la capacité à accomplir l'une des fonctions suivantes : fermer toutes les fermetures éclair et les boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, manipuler de la petite monnaie	1 = la marche est affectée, mais marche indépendamment à l'extérieur
2 = invalidité, dans un bras ou deux bras, affectant mais n'empêchant pas la réalisation des actions mentionnées ci-dessus	2 = utilise habituellement un soutien unilatéral (bâton, béquille simple, 1 bras) pour marcher à l'extérieur
3 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 1 ou 2 actions énumérées ci-dessus	3 = utilise habituellement un appui bilatéral (bâtons, béquilles, cadre, 2 bras) pour marcher à l'extérieur
4 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 3 ou de toutes les actions énumérées ci-dessus, mais certains mouvements volontaires sont encore possibles	4 = utilise habituellement un fauteuil roulant pour se déplacer à l'extérieur, mais capable de se tenir debout et marcher quelques pas
5 = incapacité à utiliser ses bras pour tout mouvement volontaire	5 = limité au fauteuil roulant, n'est pas capable de se tenir debout ni de marcher quelques pas
Score INCAT pour les membres supérieurs	Score INCAT pour les membres inférieurs
Score total INCAT (= somme des deux scores)	

6.3 Définition des événements cliniques - étude ADHERE

Termes	Définition
<p>ECMD Evidence of Clinically Meaningful Deterioration</p> <p>= détérioration cliniquement significative</p> <p>(uniquement au cours de la période de run-in)</p>	<p>La détérioration cliniquement significative (ECMD) était définie si au moins un des critères suivants était rempli au cours de la période de run-in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation du score INCATa de ≥ 1 point par rapport à la première visite de la période de run-in - diminution de l'I-RODS de ≥ 4 points (en utilisant la métrique des centiles) par rapport à la première visite de la période de run-in - diminution de la force de préhension moyenne de ≥ 8 kPa dans une main en utilisant le Martin-Vigorimètre manuel par rapport à la première visite de la période de run-in
<p>ECI Evidence of Clinical Improvement (phase A uniquement)</p> <p>= amélioration clinique</p>	<p>Pour les patients non naïfs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients dont le score INCATa se détériorait au cours de la période de run-in : amélioration confirmée du score INCATa (diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion dans la phase A) au cours de la période de la phase A. - Patients pour lesquels le score INCATa n'avait pas changé pendant la période de run-in et le score I-RODS et/ou la force de préhension s'était détérioré pendant la période de run-in : <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration confirmée du score INCATa (diminution de ≥ 1 point par rapport à l'inclusion dans la phase A) au cours de la période de la phase A • Lorsqu'aucune modification du score INCATa n'était observée au cours de la phase A et : - Amélioration confirmée au cours de la phase A sur le score I-RODS (augmentation ≥ 4 points par rapport à l'inclusion dans la phase A) en cas de détérioration observée seulement sur le score I-RODS (diminution ≤ 4 points) pendant la période de run-in, - Amélioration confirmée au cours de la phase A sur la force de préhension (augmentation ≥ 8 kPa par rapport à l'inclusion dans la phase A) en cas de détérioration observée seulement sur la force de préhension (diminution ≥ 8 kPa) pendant la période de run-in, - Amélioration confirmée au cours de la phase A sur le score I-RODS (augmentation ≥ 4 points par rapport à l'inclusion dans la phase A) et sur la force de préhension (augmentation ≥ 8 kPa par rapport à l'inclusion dans la phase A) en cas de détérioration observée à la fois sur le score I-RODS (augmentation ≥ 4 points) et sur la force de préhension (diminution ≥ 8 kPa) pendant la période de run-in, <p>Pour les patients « naïfs »</p> <p>Les patients « naïfs », qui ne sont pas entrés dans la période de run-in et qui ont eu une amélioration confirmée au cours de la phase A (diminution ≥ 1 point sur le score INCATa par rapport à l'inclusion dans la phase A).</p>
<p>Détérioration clinique (i.e. événement)</p>	<p>Une augmentation ≥ 1 point du score INCATa par rapport à l'inclusion dans la phase B, confirmée lors d'une visite consécutive 3 à 7 jours après la première augmentation d'un point du score INCATa.</p> <p>Pour les patients présentant une augmentation ≥ 2 points sur le score INCATa par rapport à l'inclusion dans la phase B, aucune confirmation n'était requise.</p>