



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: EFGARTIGIMODUM ALFA**

***INDICAȚIE: ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)***

**Data depunerii dosarului**

**23.02.2024**

**Numărul dosarului**

**6227**

**PUNCTAJ: 80**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: EFGARTIGIMODUM ALFA  
1.2. DC: Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3. Cod ATC: L04AA58  
1.4. Data eliberării APP: 10 august 2022  
1.5. Deținătorul de APP: Argenx BV, Belgia  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	400 mg (20 mg/ml)
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 20 ml

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 336/11.04.2024

Medicament	Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	42528,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	42528,55

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).

### Doze și mod de administrare

Efgartigimod alfa trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

### Doze

Doza recomandată este de 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient. În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni



de la prima perfuzie din ciclul anterior. Nu a fost stabilită siguranța inițierii ciclurilor ulterioare mai devreme de 7 săptămâni de la începutul ciclului de tratament anterior.

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1200 mg (3 flacoane) pe perfuzie.

#### *Doză omisă*

Dacă nu puteți efectua perfuzia programată, tratamentul trebuie administrat cu până la 3 zile înainte sau după data programată. Ulterior, trebuie reluată schema de administrare inițială până la finalizarea ciclului de tratament. Dacă administrarea unei doze trebuie amânată mai mult de 3 zile, doza respectivă nu mai trebuie administrată, pentru a vă asigura că nu administrați două doze consecutive într-un interval mai mic de 3 zile.

#### Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă sau injecție în bolus. Înainte de administrare, acesta trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest medicament trebuie administrat în decurs de 1 oră. Tratamentul corespunzător pentru reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil înainte de administrarea efgartigimod alfa. În caz de reacții la administrarea perfuziei, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită.

#### Grupe speciale de pacienți

##### **Vârstnici**

*La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei.*

##### **Insuficiență renală**

*La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă.*

##### **Insuficiență hepatică**

*Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.*

##### **Copii și adolescenți**

*Siguranța și eficacitatea efgartigimod alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

Comisia Europeană, prin decizia Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. C(2018)1881/21.03.2018 a acordat **desemnare orfană** pentru medicamentul cu DCI Efgartigimodum alfa, pentru indicația „*Tratamentul miasteniei gravis*”. Desemnarea orfană a fost pusă în aplicare la data de 11 august 2022 și va expira la data de 11 august 2032.

## **Precizare DETM**

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI EFGARTIGIMODUM ALFA și DC Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

## **2. MIASTENIA GRAVIS – PREZENTARE CLINICĂ. MANAGEMENT ȘI TRATAMENT**

Miastenia gravis generalizată este o boală autoimună neuromusculară rară, cronică, mediată de autoanticorpi patogeni ai imunoglobulinei G (IgG), care se leagă de receptorii de acetilcolină sau de moleculele înrudite funcțional din membrana postsinaptică din joncțiunea neuromusculară și provoacă debilitare și potențial slăbiciune musculară care pune viața în pericol.

Miastenia gravis (MG) este considerată un tip de boală autoimună mediată de anticorpi, deoarece în majoritatea cazurilor autoanticorpii și antigenele țintă sunt bine caracterizate. Diagnosticul de miastenie gravis este confirmat de combinația de simptome și semne relevante și un test pozitiv pentru autoanticorpii specifici (anticorpi împotriva receptorilor de acetilcolină ~85%, kinaza specifică musculară ~6% și proteina asociată receptorului lipoproteic ~2%).

Patogenitatea tuturor acestor autoanticorpi a fost demonstrată prin dezvoltarea MG autoimună experimentală cu transfer pasiv prin injectarea la animalele de laborator și prin îmbunătățirea simptomelor pacienților după plasmafereză. Unii pacienți nu au anticorpi detectabili împotriva niciunui dintre aceste antigene, fiind denumiți MG seronegativi. Anticorpii împotriva diferitelor altele ținte extracelulare sau intracelulare se găsesc la mai mulți pacienți cu MG (de exemplu, agrină, colQ, Kv1.4, titin). Patogenia MG, prezentarea sa clinică și răspunsul pacienților la terapie variază în funcție de tiparul de autoanticorpi detectați. Acțiunile patogene ale autoanticorpilor IgG includ blocarea funcțională a AChR, internalizarea accelerată și degradarea AChR și activarea sistemului complement. Aceste acțiuni patogene au ca rezultat reducerea densității AChR funcționale și simplificarea joncțiunii neuromusculare, ducând la eșecul transmisiei neuromusculare. Autoanticorpii anti-AChR sunt de subtipurile IgG1 și IgG3. Autoanticorpii anti-MuSK (Muscle-Specific receptor tyrosine kinase) sunt subtipul IgG4 și nu activează calea complementului.

### *Epidemiologie*

Boala prezintă două vârfuri de incidență, sub sau peste vârsta de 50 de ani, denumite MG cu debut precoce și, respectiv, MG cu debut târziu. Incidența variază de la 0,3 la 2,8 la 100.000 și se estimează că afectează peste 700.000

de oameni din întreaga lume. Se consideră că miastenia gravis afectează mai puțin de 2 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană (UE).

#### *Prezentare clinică, diagnostic și prognostic*

La aproximativ 2/3 dintre pacienți, primul simptom este slăbiciunea mușchilor oculari extrinseci. La 1 din 10 pacienți cu MG, simptomele rămân limitate la mușchii oculari extrinseci (miastenia gravis oculară). Cu toate acestea, la mai mult de 80% dintre pacienți, simptomele progresează în decurs de 2 ani pentru a afecta alți mușchi bulbari, precum și mușchii membrelor (gMG). Slăbiciunea musculară generalizată duce la dificultăți în mobilitate, vorbire, înghițire și vedere, precum și la afectarea funcției respiratorii și la oboseală extremă. Până la 20% dintre pacienți se confruntă cu o criză miastenică care poate pune viața în pericol, cu insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică. La aproximativ 90% dintre pacienți, autoanticorpii IgG sunt detectați în ser, cei mai frecvenți fiind împotriva AChR. Restul de 10% dintre pacienți pot avea autoanticorpi nedetectabili, la o concentrație mai mică decât limita inferioară de detectare a testului, sau împotriva epitopilor nedetectabili în test sau care leagă o țintă necunoscută. La pacienții cu autoanticorpi nedetectabili, diagnosticul este determinat prin examen neurofiziologic, inclusiv stimularea nervoasă repetitivă sau electromiografie cu o singură fibră și ameliorarea simptomatică în urma tratamentului cu inhibitori de acetilcolinesterază (AChE).

Conform clasificării clinice realizată de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), pacienții cu MG pot fi clasificați în funcție de evaluarea clinică, care în caz de severitate crescândă a MG poate fi: MG oculară; simptome generalizate ușoare, moderate, severe ale MG; MG care necesită intubare. Scalele de simptome validate, inclusiv Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL), Myasthenia Gravis Quantitative (QMG) și Myasthenia Gravis Composite (MGC) sunt utilizate pentru a evalua și urmări povara clinică și funcțională a MG, în timp ce 15-item Quality of Life scale for Myasthenia Gravis (MG-QoL15r) măsoară impactul MG asupra calității vieții pacientului.

#### *Management*

Opțiunile de tratament actuale includ inhibitori de acetilcolinesterază, terapii imune pe termen scurt, cum ar fi plasmafereza sau imunoglobulina intravenoasă (IgIV) și terapii imune pe termen lung cu agenți imunosupresori, cum ar fi corticosteroizi, azatioprină, ciclosporină și micofenolat, însă tacrolimus, metotrexat și ciclofosfamida sunt, de asemenea, utilizați. Timentomia reprezintă, de asemenea, o opțiune de tratament. Anticorpii monoclonali precum eculizumab, ravulizumab sau rituximab sunt utilizați pentru cazurile mai refractare. Efgartigimod IV a fost aprobat în 2022, iar aria terapeutică se extinde.

Plasmafereza/schimbul de plasmă (PLEX) și IgIV sunt utilizate de obicei pentru tratamentul exacerbărilor severe ale gMG.

Există o variație considerabilă în gestionarea gMG, iar tratamentul nu este standardizat. Nu există un consens cu privire la alegerea agentului imunosupresor și rămâne valabilă utilizarea pe scară largă a anumitor agenți, chiar dacă datele disponibile dintr-un studiu controlat randomizat nu susțin utilizarea lor în MG. Cu excepția inhibitorilor



AChE, azatioprinei, inhibitorilor complementului eculizumab și ravulizumab și antagonistului FcRn efgartigimod IV, care au primit aprobare de reglementare în Europa pentru tratamentul subgrupurilor de gMG, toate celelalte terapii existente sunt utilizate **off-label**.

Utilizarea corticosteroizilor pentru tratamentul gMG se bazează mai degrabă pe studii clinice observaționale decât pe studii clinice controlate randomizate de înaltă calitate. Imunosupresoarele ciclosporină și tacrolimus nu au reușit să reducă semnificativ dozele de corticosteroizi necesare pentru a menține controlul bolii în studiile prospective dublu-orb.

Într-un studiu de fază 3, micofenolatul de mofetil nu a fost superior placebo în menținerea controlului MG în timpul unui program de 36 de săptămâni de reducere a prednisonului. În studiul BeatMG, rituximab nu și-a îndeplinit obiectivul principal în cazul evaluării procentului de pacienți care au obținut o reducere  $\geq 75\%$  a dozei medii zilnice de prednison în cele 4 săptămâni înainte de săptămâna 52 și au obținut o ameliorare clinică fără agravarea simptomelor ( $\leq 2$  - creștere punctuală a scorului MGC) în brațele rituximab și placebo.

Terapiile curente pentru gMG fie asigură un control inadecvat al bolii, fie sunt asociate cu un risc crescut de reacții adverse grave sau neplăceri ale pacientului, ceea ce poate limita utilizarea acestora.

Inhibitorii AChE au acțiune de scurtă durată și adesea trebuie administrați de mai multe ori pe zi. Eficacitatea lor la pacienții seronegativi pentru AChR-Ab (anticorpul receptorului de acetilcolină) este limitată. În plus, pacienții obțin în cazuri rare ameliorarea simptomelor doar cu inhibitorii AChE și majoritatea pacienților necesită tratament suplimentar cu steroizi neautorizați și medicamente imunosupresoare nesteroidiene (NSIST). Utilizarea inhibitorilor AChE este, de asemenea, constrânsă de efectele secundare colinergice bine definite care limitează dozele care pot fi tolerate și este adesea necesar un tratament suplimentar pentru a gestiona efectele adverse. De exemplu, Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) piridostigmină arată clar că atropina sau alte medicamente anticolinergice pot fi necesare pentru a contracara efectele muscarinice.

Eculizumab este indicat la pacienții care au gMG refractară și care sunt seropozitivi pentru AChR-Ab. În plus, RCP eculizumab conține un avertisment privind riscul de infecții meningococice grave, iar vaccinarea este esențială înainte de tratament. Raportul public european de evaluare Soliris estimează că subgrupul de pacienți cu gMG pentru care este indicat eculizumab reprezintă aproximativ 10% dintre pacienții cu boală generalizată. Acest lucru este susținut de 2 publicații europene:

- Studiul retrospectiv al bazelor de date din Marea Britanie, Clinical Practice Research Datalink și Hospital Episode Statistics: 66 din 1149 (5,7%) pacienți au îndeplinit criteriile pentru gMG refractară.
- Revizuirea schemei centrului terțiar din Austria: 14 din 126 de pacienți (11,1%) au îndeplinit criteriile de MG refractară la tratament.

Utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor (de exemplu, prednison) este asociată cu reacții adverse grave, cum ar fi hipertensiune arterială, diabet, osteoporoză și efecte gastrointestinale. Utilizarea pe termen lung a NSIST,



cum ar fi azatioprina, MMF și metotrexat, poate fi asociată cu reacții adverse severe care variază în funcție de agent, dar pot include toxicități hepatice și ale măduvei osoase, afecțiuni maligne și risc crescut de infecție.

NSIST-urile au o întârziere extinsă în debutul lor de acțiune; azatioprina este de obicei eficientă numai după 12 luni, iar micofenolatul necesită 6 până la 12 luni de tratament înainte de a fi eficient. PLEX este o procedură îndelungată și împovărătoare și este de obicei efectuată într-un spital sau într-un cadru clinic specializat. Utilizarea IgIV este limitată la pacienții care prezintă risc de disfuncție renală și la cei care au antecedente de hipertensiune arterială sau factori de risc pentru evenimente trombotice. Utilizarea IgIV este limitată și mai mult de posibilele deficite. A fost raportat deficit de IgIV în Europa, cu măsuri implementate pentru a restricționa utilizarea IgIV în gMG.

Pacienții cu gMG seronegativ pentru AChR-Ab au limitări mai mari în ceea ce privește opțiunile de tratament, deoarece inhibitorii AChE sunt cunoscuți că au o eficacitate redusă la această populație, iar tratamentele noi, cum ar fi inhibitorii C5 sau FcRn, sunt aprobați numai pentru pacienții seropozitivi pentru AChR-Ab.

Este important faptul că, între subgrupurile MG, regimul terapeutic poate diferi. Pacienții cu anticorpi MuSK tind să aibă simptome mai severe și slăbiciune generalizată, în timp ce întreruperea tratamentului la acești pacienți poate duce adesea la exacerbarea bolii. În plus, pacienții cu MuSK-MG pot prezenta efecte adverse atunci când sunt tratați cu piridostigmină, un inhibitor AChE utilizat în mod obișnuit ca tratament de primă linie pentru MG, în timp ce există puține dovezi care să susțină utilitatea timectomiei la acești pacienți. Pe de altă parte, de obicei beneficiază foarte mult de PLEX și au un răspuns foarte bun la administrarea de rituximab, posibil mai pronunțat decât celelalte subgrupuri MG.

Pacienții pozitivi pentru anticorpii AChR care au și anticorpi titin sau RyR tind să aibă o boală mai severă, în timp ce MG cu debut precoce poate fi asociată cu timom (tumoră de timus). Beneficiul timectomiei este discutabil la pacienții cu MG seronegativ, MuSK-MG și LRP4-MG, deoarece, de obicei, le lipsește patologia timusului, observată tipic în AChR-MG. În special în cazul pacienților japonezi, prezența anticorpilor Kv1.4 a fost asociată cu disfuncție cardiacă și complicații severe, în consecință aceștia ar trebui monitorizați. Pacienții seronegativi ar putea avea șanse mai mari de MG oculară sau un rezultat mai bun decât AChR-MG sau MuSK-MG. Prin urmare, este important să se detecteze autoantigenul vizat la fiecare pacient pentru adoptarea celor mai bune opțiuni de tratament.

Recent, o nouă clasă de tratament, antagoniștii receptorului Fc neonatal (FcRn), a apărut ca terapie adăugată la terapia standard cu un nou mecanism de acțiune care vizează boala de bază (de exemplu, Efgartigimod). FcRn are un rol specific în homeostazia IgG prin reciclarea IgG și salvarea acestuia de la degradarea lizozomală.

Alți inhibitori ai complementului, cum ar fi zilucoplan și alți modulatori ai FcRn, precum rozanolixumab, au fost testați în studiile de fază III, pentru care rezultatele pozitive sunt acum disponibile. Acești compuși diferă în primul rând în modul și frecvența de administrare. Aceștia reprezintă terapii în dezvoltare care vor schimba în mod semnificativ tratamentul MG în viitorii ani.

### **3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ**

#### **Studiul ADAPT**

Eficacitatea efgartigimod alfa pentru tratamentul Miasteniei Gravis generalizate (gMG) a fost studiată în cadrul unui studiu clinic de fază III de 26 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704).

În acest studiu, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii principale la screening:

- Clasificarea clinică a Fundației americane pentru Myasthenia Gravis (MGFA), clasa II, III sau IV;
- Pacienți adulți cu teste serologice pozitive sau negative pentru anticorpii la AChR;
- Scor total pentru MG-activități cotidiene (MG-ADL)  $\geq 5$  (>50% din scorul total atribuit simptomelor non-oculare);
- Să urmeze cel puțin un tratament cu doze stabile pentru MG, înainte de screening, cum ar fi: inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), steroizi sau tratament imunosupresor nesteroidian (NSIST), în asociere sau în monoterapie [NSIST au inclus, dar nu au fost limitați la azatioprină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, mofetil micofenolat și ciclofosamidă];
- Niveluri de IgG de cel puțin 6 g/l.

Pacienții cu gMG MGFA clasa-V; pacienții cu lipsă documentată de răspuns clinic la PLEX; pacienții tratați cu PLEX, Ig i.v. o lună și anticorpi monoclonali șase luni înainte de inițierea tratamentului și pacienții infectați cu hepatita B activă (acută sau cronică), seropozitivi la hepatita C și diagnostic de SIDA, au fost excluși din studiul clinic.

În total 167 de pacienți au fost înrolați în studiu și au fost randomizați fie la efgartigimod alfa intravenos ( $n = 84$ ), fie la placebo ( $n = 83$ ). Caracteristicile la intrarea în studiu erau similare între grupurile de tratament, inclusiv vârsta mediană la diagnosticare [45 (19-81) ani], sexul [majoritatea erau femei; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], rasă [majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană; 84,4%], iar durată mediană de la diagnosticare [8,2 ani (efgartigimod alfa) și 6,9 ani (placebo)].

Majoritatea pacienților (77% în fiecare grup) au avut rezultate pozitive la anticorpi la AChR (AChR-Ab) și 23% dintre pacienți au avut rezultate negative pentru AChR-Ab.

În timpul studiului, la peste 80% dintre pacienții din fiecare grup s-au administrat inhibitori AChE, la peste 70% din fiecare grup de tratament s-au administrat steroizi și la aproximativ 60% din fiecare grup de tratament s-au administrat NSIST, la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși înainte la NSIST.

Scorul median total MG-ADL a fost de 9,0 în ambele grupuri de tratament, iar scorul total median pentru Myasthenia gravis cantitativă (QMG) a fost 17 și 16 în grupurile cu efgartigimod alfa și placebo.





Pacienții au fost tratați cu efgartigimod alfa intravenos 10 mg/kg (maxim 1200 mg) administrat o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni (4 administrări în zilele 1; 8; 15 și 22), urmate de o perioadă de observație de 5 săptămâni, un ciclu de tratament având o durată de 8 săptămâni (au fost permise maximum 3 cicluri de tratament).

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind scala de activități cotidiene specifică Myasthenia Gravis (MG-ADL) care evaluează impactul gMG asupra funcțiilor cotidiene. Scorul total variază de la 0 la 24, scorurile mai mari indicând o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient MG-ADL cu răspuns pozitiv a fost un pacient cu o reducere  $\geq 2$  puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind și scorul total QMG care este un sistem de evaluare care evaluează slăbiciunea musculară cu un scor total posibil de 0 până la 39, unde scorurile mai mari indică o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient cu răspuns pozitiv QMG a fost un pacient care a prezentat o reducere  $\geq 3$  puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

*Obiectivul principal de eficacitate* a fost compararea procentului de respondenți MG-ADL în timpul primului ciclu de tratament (C1) între grupurile de tratament din cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (Tabel nr.1).

*Obiective secundare (Tabel nr.1):*

- Procentul de pacienți cu AChR+ care răspund la scorul QMG în timpul primului ciclu de tratament (CT1): răspuns clinic definit ca un pacient care prezintă o reducere persistentă de  $\geq 3$  puncte a scorului QMG inițial timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, cu prima reducere observată cel târziu în săptămâna următoare ultimei perfuzii;
- Procentul de pacienți cu AChR+ și AChR- (populație totală) care au răspuns la scorul MG-ADL în timpul primului ciclu de tratament (CT1);
- Procent interval de timp în care pacienții cu AChR+ au obținut o îmbunătățire relevantă clinic a scorului total MG-ADL, definită printr-o scădere cu  $\geq 2$  puncte a scorului total MG-ADL (până în a 126-a zi);
- Intervalul de timp din a 28-a zi (o săptămână după a 4-a perfuzie din ciclul 1) până la eligibilitatea pacienților pentru o nouă secvență de tratament (ST), măsurată prin scorul total MG-ADL la pacienții cu AChR+;
- Procentul de pacienți cu AChR+ care au răspuns timpuriu la scorul MG-ADL după primul ciclu de tratament (CT1): răspuns precoce definit ca o scădere cu  $\geq 2$  puncte a scorului MG-ADL inițial, care apare în primele 2 săptămâni după tratament, prima sau a doua perfuzie cel mult, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive.

**Tabelul nr.1: Rezultatele obiectivului primar și a obiectivelor secundare selectate ale studiului ADAPT pentru populația de pacienți AChR+ (populație mITT)**

Obiectivul evaluat	Efgartigimod alfa (n =65)	Placebo (n = 64)
Obiectivul primar: responderi <sup>A</sup> MG-ADL în ciclul 1		
% Responderi (n/N)	68% (44/65)	30% (19/64)
OR, 95% CI	4,95 (2,2 până la 11,6), p<0,001	
% interval de timp în care pacienții AChR+ au obținut o îmbunătățire ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL până în ziua 126	49%	27%
% Diferență LS Mean	22%, p<0,001	
Intervalul de timp din a 28-a zi până la eligibilitatea pacienților pentru retratare, măsurată prin scorul total MG-ADL la pacienții cu AChR+	*	*
Timpul median pentru eligibilitatea pentru retratare	35	8
	p = 0,26	
% Pacienți cu răspuns timpuriu în ciclul 1 <sup>C</sup>	57%	25%
AChR = receptor anti-acetilcolină; CI = intervale de încredere; MG-ADL = Scor Miastenia Gravis – Activități cotidiene; mITT= populația modificată cu intenție de tratare; QMG = Cantitative Myasthenia Gravis. <sup>A</sup> Răspunsurile au avut o reducere de ≥2 puncte a scorului total MG-ADL. <sup>B</sup> Responderii au avut o scădere de ≥3 puncte a scorului total QMG. <sup>C</sup> Nu a fost testat oficial, deoarece o diferență semnificativă statistic nu a fost atinsă pentru obiectivul ierarhic testat anterior. *Informații considerate a fi confidențiale.		

Superioritatea efgartigimod alfa a fost demonstrată comparativ cu placebo în ceea ce privește procentul de pacienți cu AChR+ care au răspuns la scorul MG-ADL în timpul primei secvențe de tratament (C1): 67,7% (44/65) față de 29,7% (19/64) (OR= 4,95; 95% CI [2,21; 11,53], p<0,0001).

Procentul de pacienți cu AChR+ care au răspuns la scorul QMG în timpul primului ciclu de tratament: 63,1% (41/65) față de 14,1% (9/64) (OR=10,84; 95% CI [4, 18 -31,20], p<0,0001).

Procentul mediu de timp în care pacienții cu AChR+ au avut o îmbunătățire relevantă clinic a scorului total al calității vieții MG-ADL, definită printr-o scădere cu ≥ 2 puncte a scorului total MG-ADL (până în a 126-a zi de tratament) ( obiectiv secundar ierarhic): 48,7% (6,2) față de 26,6% (6,3), adică o diferență medie de 22,1% (IC 95% [10,95; 33,18], p=0,0001).

Analizele indică faptul că ratele de răspuns în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament MG-ADL au fost similare cu cele din primul ciclu de tratament.

Datele exploratorii indică faptul că instalarea răspunsului a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la prima perfuzie la 37/44 (84%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos la respondenții MG-ADL seropozitivi la AChR-Ab.

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclului de tratament ulterior a fost la 8 săptămâni după prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul populației generale, durata medie până la al doilea ciclu de tratament în cadrul grupului cu efgartigimod alfa intravenos a fost de 13 săptămâni, iar durata mediană a fost de 10 săptămâni (8-26 săptămâni) de la prima perfuzie a primului ciclu de tratament.

La pacienții care au răspuns la tratament, durata ameliorării clinice a fost de 5 săptămâni la 5/44 (11%) pacienți, 6-7 săptămâni la 14/44 (32%) pacienți, 8-11 săptămâni la 10/44 (23%) pacienți și 12 săptămâni sau mai mult la 15/44 (34%) pacienți.

### *Toleranță*

În total, 77,4% (65/84) dintre pacienții din grupul efgartigimod alfa și 84,3% (70/83) dintre pacienții din grupul placebo au raportat cel puțin un eveniment advers (AE).

Un total de 6,6% (11/167) dintre pacienți au întrerupt studiul, majoritatea (3,0%) pentru AE. Întreruperea tratamentului a fost observată pentru 7,8% (13/167) dintre pacienți în timpul primului ciclu, 1,7% (2/167) în timpul celui de-al doilea ciclu și niciunul dintre pacienți în timpul celui de-al treilea ciclu. Cel mai frecvent motiv pentru întreruperea tratamentului pentru fiecare ciclu a fost AE.

Cele mai frecvente reacții adverse în grupul tratat cu efgartigimod alfa comparativ cu grupul placebo au fost: cefalee (28,6% față de 27,7%), rinofaringita (11,9% față de 18,1%), greață (8,3% față de 10,8%), diaree (7,1% față de 10,8%), infecții ale tractului respirator superior (10,7% față de 4,8%) și infecții ale tractului urinar (9,5% față de 4,8%).

Un total de 4,8% (4/84) dintre pacienții din grupul cu efgartigimod alfa și 8,4% (7/83) dintre pacienții din grupul placebo au avut un AE grav (SAE) în timpul studiului. Nu au fost raportate decese în timpul studiului.

### **Studiul extins ADAPT+ (în derulare)**

Este un studiu de extensie de fază III, deschis, multicentric, cu un singur braț, în 2 părți secvențiale, efectuat la pacienții adulți cu miastenie gravis autoimună generalizată, care au fost incluși anterior în studiul principal ADAPT. *Obiectivul acestui studiu de extensie* este de a evalua siguranța și toleranța pe termen lung (3 ani) a efgartigimod alfa la pacienții cu status serologic AChR+.

Pacienții incluși în acest studiu au fost pacienți care au finalizat studiul principal ADAPT în ziua 182, pacienți care au necesitat reluarea tratamentului în studiul ADAPT și nu au putut finaliza un ciclu de tratament în timpul limită al studiului ADAPT, pacienți care au întrerupt prematur tratamentul randomizat în studiul ADAPT și pacienți care au avut o întrerupere temporară a tratamentului randomizat în studiul ADAPT. În acest studiu nu au fost incluși pacienții care au oprit prematur studiul ADAPT din cauza utilizării tratamentului de salvare, sau a apariției unui eveniment advers grav care poate pune viața în pericol sau prezintă un risc de toleranță gravă.

Un ciclu de tratament de 3 săptămâni a corespuns la 4 perfuzii săptămânale cu efgartigimod alfa 10 mg/kg administrate intravenos „la nevoie” la pacienții eligibili, în plus față de tratamentul lor standard.

Tratamentul standard pentru MG concomitent a fost limitat la inhibitori de acetilcolinesterază, steroizi și medicamente imunosupresoare nesteroidiene (azatioprină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, micofenolat mofetil și ciclofosfamidă). Pacienții puteau primi tratament de salvare dacă prezentau o deteriorare clinică a MG, definită de simptome respiratorii/bulbare noi sau agravate sau o creștere de  $\geq 2$  puncte în sistemul non-ocular al scalei MG-ADL și pentru care investigatorul a luat în considerare că starea de sănătate a pacientului este în pericol dacă nu se recurge la tratamentul de salvare: schimburi plasmatică, IgIV, imunoabsorbție, corticosteroizi, creșterea dozei de corticosteroizi. Pacienții care au necesitat tratament de salvare au fost retrași din studiu.

*Având în vedere obiectivul acestui studiu (studiu de toleranță), designul studiului non-comparativ și caracterul pur explorator, datele de eficacitate sunt prezentate într-o manieră descriptivă.*

La data cut-off 31.01.2022, dintre cei 167 de pacienți incluși în studiul ADAPT, 151 (90,4%) s-au alăturat studiului ADAPT+ și 145 (86,8%) pacienți au primit cel puțin o doză de efgartigimod alfa în timpul fazei de extensie deschisă. Dintre cei 145 de pacienți, 111 au fost AChR+ și 34 au fost AChR-.

La data limită de extragere a datelor, 15 (10,3%) pacienți au finalizat studiul, 91 (62,8%) au întrerupt tratamentul și 39 (26,9%) erau încă în studiu. Principalele motive pentru întreruperea tratamentului au fost: trecerea la studiul de fază III ARGX-113-2002 care vizează evaluarea toleranței și siguranței utilizării formei SC de efgartigimod alfa (56 [38,6%] pacienți), întreruperea tratamentului (11 [7,6%] pacienți), AE (8 [5,5%] pacienți), eșec al tratamentului (8 [5,5%] %) pacienți), deces (4 [2,8%] pacienți), utilizarea unui tratament interzis (2 [1,4%] pacienți) sau a tratamentului de salvare (1 [0,7%] ) pacient) și decizia sponsorului studiului (1 [0,7%] pacient).

Schimbările medii ale scorului total GM-ADL de la începutul ciclului pentru populația AChR+ sunt prezentate în Figura 1 de mai jos (sunt prezentate doar datele din primele 7 secvențe).

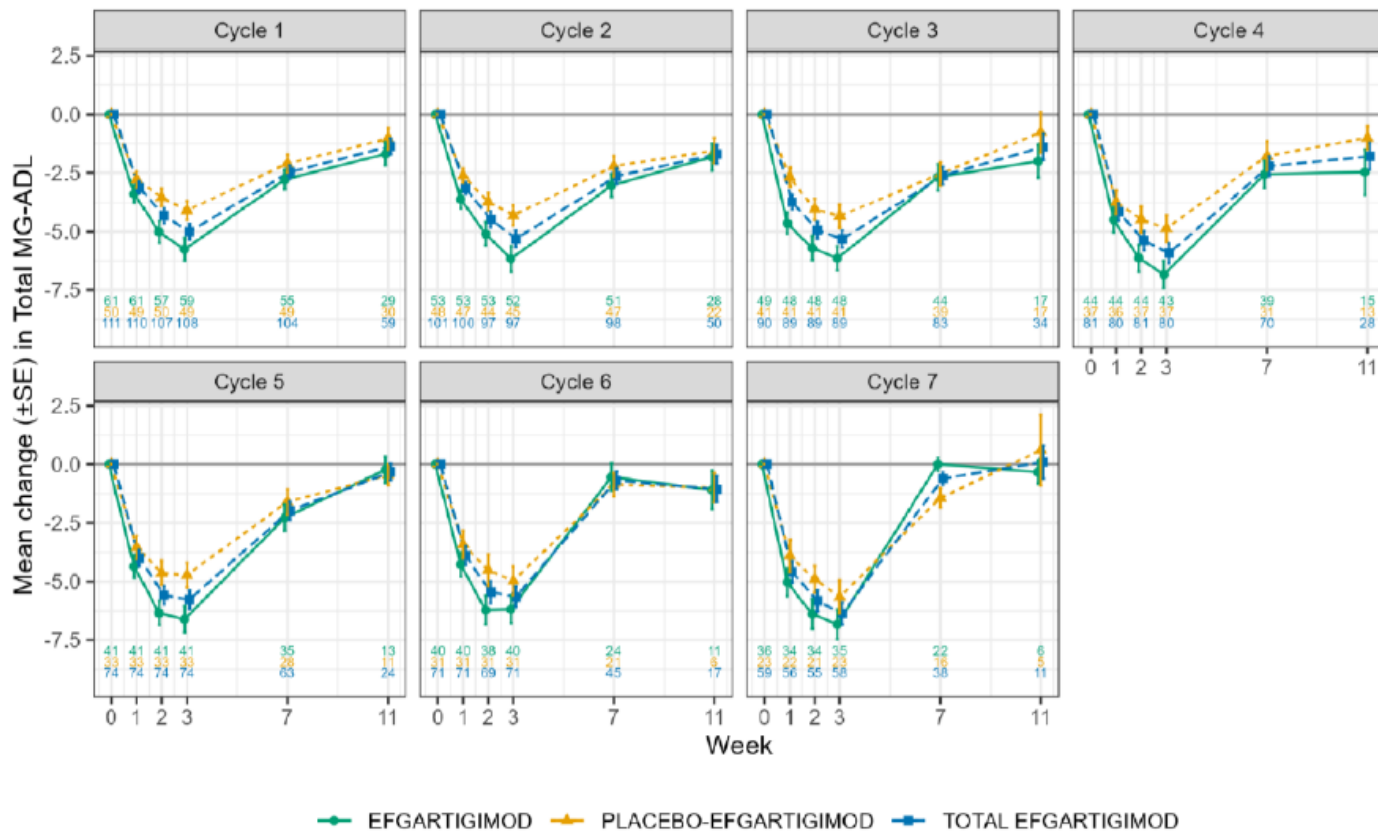
#### *Rezultatele de toleranță*

Un total de 145 (86,8%) pacienți au primit cel puțin o doză de efgartigimod alfa în timpul fazei de extensie deschisă. Durata mediană (min-max) a tratamentului și a urmăririi a fost de 588 de zile (40 – 924 de zile).

Durata tratamentului asociată cu cea de urmărire a fost < 6 luni pentru 14 (9,7%) pacienți, de la 6 până la < 12 luni pentru 18 (12,4%) pacienți, de la 12 până la < 18 luni pentru 23 (15,9%) pacienți, de la 18 până la < 24 de luni pentru 49 (33,8%) pacienți, de la 24 până la < 30 de luni pentru 38 (26,2%) pacienți și de la 30 până la < 36 de luni pentru 3 (2,1%) pacienți.

În cadrul acestui studiu de extensie în regim deschis, cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclurilor de tratament ulterioare a fost la 7 săptămâni.

AE care au dus la întreruperea tratamentului au apărut la 8,3% (12/145) dintre pacienți, inclusiv 10/77 (13,0%) pacienți din grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa și 2,9% (2/68) pacienți din grupul placebo/efgartigimod alfa.



**Figura 1. Modificarea medie a scorului MG-ADL față de valoarea inițială în funcție de secvența de tratament în populația AChR+ (populație de toleranță)**

În grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, cel mai frecvent AE care a condus la întreruperea tratamentului a fost miastenia gravis (5,2% [4/77 pacienți]).

În total, 84,8% dintre pacienți (123/145) au avut cel puțin un AE, respectiv 89,6% (69/77) în grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa și 79,4% (51/68) în grupul placebo/efgartigimod alfa.

AE de grad  $\geq 3$  au fost raportate de 21 (27,3%) pacienți din grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa și 17 (25,0%) pacienți din grupul placebo/efgartigimod alfa. AE raportate de  $\geq 2$  pacienți, altele decât miastenia gravis, în fiecare grup au fost: pneumonie COVID-19 (2,6% (2/77) față de 0%), pneumonie (0% față de 2,9% (2/68)), infecție de tract urinar (2,6% (2/77) față de 0%), cefalee (1,3% (1/77) față de 2,9% (2/68)) și insuficiență respiratorie acută (1,3% (1/77) față de 1,5% (1/68)). A fost observată o criză miastenică la un pacient din fiecare grup de tratament (1,4% în grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa față 0,7% în grupul placebo/efgartigimod alfa), care a dus la un deces în grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa, considerat a fi de către investigator, fără legătură cu tratamentul de studiu.

Un total de 24,7% (19/77) dintre pacienții din grupul efgartigimod alfa/efgartigimod alfa și 22,1% (15/68) dintre pacienții din grupul placebo/efgartigimod alfa au avut un eveniment advers grav (SAE). Cele mai frecvente SAE



raportate în grupul tratat cu efgartigimod alfa/efgartigimod alfa în comparație cu grupul placebo/efgartigimod alfa au fost următoarele: tulburări cardiace (2,6% (2/77) față de 2,9% (2/68)), tulburări gastrointestinale (2,6% (2/77) versus 0%), tulburări respiratorii (tulburare respiratorie acută, astm, pneumonie și embolie, 2,6% (2/77) față de 2,9% (2/68)), tumori (3,9% (3/77) ) versus 2,9% (2/68)), tulburări ale sistemului nervos (miastenie 5,2% (4/77) față de 4,4% (3/68), crize miastenice (1,3% (1/77) față de 1,4% (1/68) ) și infecții (6,5% (5/77) față de 5,9% (4/68)).

#### Limitări ale studiilor clinice

- Obiectivul principal al studiului ADAPT este evaluat pe termen scurt, doar în timpul primei secvențe de tratament (durata medie de 10 săptămâni), pentru o patologie cronică pentru care sunt de așteptat rezultate pe termen lung;
- Menținerea efectului pe termen lung se bazează pe un studiu de extensie non-comparativ (studiul ADAPT+) ale cărui rezultate de eficacitate sunt pur exploratorii, iar interpretarea descriptivă. Prin urmare, menținerea pe termen lung a efectului rămâne necunoscută;
- Datele comparative de siguranță se bazează pe date pe termen scurt, cu o urmărire mediană de 21 de săptămâni și expunerea scăzută a pacienților la tratament, doar 6,2% au primit o a treia secvență de tratament (numărul maxim de secvențe primite);
- Datele de siguranță pe termen lung (studiul ADAPT+) rămân foarte limitate (date obținute la 30 până la < 36 luni pentru 26,2% dintre pacienții din studiul de extensie).

#### **Precizare DETM**

Medison Pharma SRL a depus la dosar avizul de donație nr.2159/23.02.2024 eliberat de ANMDMR pentru un număr de 1670 flacoane Vyvgart 20 mg/ml și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru un procent de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Populația eligibilă estimată de către Comisia de Neurologie a Ministerului Sănătății, pentru tratamentul cu Vyvgart 20 mg/ml ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții cu gMG cu AChR+ este reprezentată de un număr de 70 de pacienți (conform documentului nr.1099/20.03.2023 depus la dosar).

#### Calculul costurilor terapiei

*Conform RCP VYVGART: Doza recomandată este de 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.*



În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior. Nu a fost stabilită siguranța inițierii ciclurilor ulterioare mai devreme de 7 săptămâni de la începutul ciclului de tratament anterior.

**La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1 200 mg (3 flacoane) pe perfuzie.**

Compania a declarat că nu a fost posibil să se determine în mod specific numărul de tratamente per pacient pe an. Pentru calcularea costurilor, compania se bazează, pe studiile clinice ADAPT și ADAPT+. Astfel, pentru a determina numărul de cicluri de tratament pe an, compania ia în considerare durata medie a ciclului (perioada dintre începutul unui ciclu și începutul ciclului următor) din studiile ADAPT+ (8,79 săptămâni) și ADAPT (cca 13 săptămâni). Apoi împarte numărul de săptămâni pe an (52 de săptămâni) la durata medie a ciclului (8,79 săptămâni și respectiv, 13 săptămâni) și astfel calculează un număr de 4 până la 5,92 de cicluri pe an (5). Luând în considerare media acestor valori vom obține un număr de **5 cicluri pe an**.

Pentru un pacient cu greutatea medie  $G_m = 85,1$  kg (7) costul anual al terapiei va fi:  $3 \text{ fl} \times 4 \text{ săpt} \times 5 \text{ cicluri/an} \times 42528,55 \text{ lei} = 2.551.713 \text{ lei}$ .

Conform informațiilor referitoare la caracteristicile de bază ale pacienților AChR+ din brațul de tratament cu efgartigimod din studiul ADAPT, un procent de 69,23% au avut  $G_m < 80$  kg și un procent de 30,77% au avut  $G_m \geq 80$  kg (8).

Aplicând aceste procente populației eligibile de 35 de pacienți estimată pentru tratamentul cu Vyvgart, vom obține:  $(2 \text{ fl} \times 4 \times 24,23 + 3 \text{ fl} \times 4 \times 10,77) \times 5 \text{ cicluri/an} = 1616 \text{ flacoane}$ .

#### 4. PUNCTAJ

**Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată**

criteriu	Punctaj
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i>	10

<p>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;  d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</p>	
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>

## 5. CONCLUZII

- Miastenia gravis este o boală autoimună gravă, rară și invalidantă care duce la slăbiciune musculară fluctuantă și oboseală excesivă care poate afecta calitatea vieții și autonomia pacienților. Formele severe pot evolua spre crize miastenice care pun viața pacienților în pericol.
- VYVGART (efgartigimod alfa) reprezintă un tratament adăugat de primă intenție la tratamentul standard, la pacienții adulți cu miastenie gravis autoimună generalizată, care prezintă anticorpi anti-receptori de acetilcolină (AChR) și care rămân simptomatici, în ciuda tratamentului corespunzător acordat.
- În absența datelor comparative, locul VYVGART (efgartigimod alfa) în raport cu rituximab și tratamentele anti-C5 (SOLIRIS [eculizumab] și ULTOMIRIS [ravulizumab]) nu poate fi determinat.
- Având în vedere datele de eficacitate și siguranță, este de așteptat un impact suplimentar al VYVGART asupra morbidității și calității vieții pe termen scurt. Cu toate acestea, luând în considerare datele limitate de eficacitate și siguranță pe termen lung, impactul asupra morbidității și mortalității pe termen lung nu a fost încă demonstrat (doar 28% dintre pacienți au avut o urmărire mai lungă de 24 de luni în studiul de extensie).
- VYVGART este un medicament de uz spitalicesc, iar administrarea prin perfuzie IV a ciclurilor de tratament ulterioare după administrarea primului ciclu de 4 săptămâni, depinde de evaluarea clinică a pacientului.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI EFGARTIGIMODUM ALFA și DC VYVGART 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G13 Miastenia gravis.



## 6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI EFGARTIGIMODUM ALFA și DC VYVGART 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)”.

### Referințe bibliografice:

- 1.RCP VYVGART ([Vyvgart, INN: efgartigimod alfa \(europa.eu\)](#))
- 2.Decizie COMP ([dec 140392 ro.pdf \(europa.eu\)](#))
- 3.EPAR VYVGART ([Vyvgart, INN: efgartigimod alfa \(europa.eu\)](#))
4. Guideline for the management of myasthenic syndromes 2023 (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/17562864231213240>)
- 5.Raport de evaluare IQWIG (G22-29 - [Efgartigimod alfa - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 \(iqwig.de\)](#))
- 6.Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis, *Front Neurol* 2023 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10842202/>)
- 7.Worlddata.info (<https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>)
- 8.<https://argenxmedical.com/content/dam/medical-affairs/congress-posters/neurology/myasthenia-gravis/american-association-of-neuromuscular-and-electrodiagnostic-medicine/2022/AANEM%202022%20BMI%20Poster%20Final%209.13.22.pdf>
- 9.AVIS HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973\\_VYVGART\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19973.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19973_VYVGART_PIC_INS_AvisDef_CT19973.pdf))
- 10.ADVISE SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7931/efgartigimod-alfa-vyvgart-final-oct-2023-amended-251023-for-website.pdf>)

Raport finalizat în data de: 13.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu