

Informativa farmaco: Vyvgart (Efgartigimod alfa) – MG
 Data redazione: 17/08/2023 (aggiornamento 14/09/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Vyvgart
Principio attivo *	Efgartigimod alfa
Indicazione oggetto di valutazione *	<p>Indicazione EMA: Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR)</p> <p>Indicazione rimborsata SSN (vedi Registro AIFA): Miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA*; 2. Punteggio MG-ADL (autovalutazione gravità sintomi) ≥ 6; 3. Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata): <ul style="list-style-type: none"> • almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline; oppure • necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure • effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori" <p>*MGFA: scala che misura la riduzione della forza muscolare ed è suddivisa in 5 classi, da classe I (debolezza del solo muscolo oculare) a classe V (necessità di intubazione, con o senza ventilazione meccanica) https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf</p> <p># MG-ADL: scala di autovalutazione della gravità dei sintomi del paziente nei 7 giorni precedenti, su 8 item riguardanti sintomi oculari (2 item), bulbari (3 item), respiratori (1 item) e compromissione degli arti (2 item). A ciascun item è associato un punteggio di gravità da 0 (normale) a 3 (molto grave). Il punteggio totale varia da 0 a 24 punti (punteggio crescente equivale a gravità crescente).</p>
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 454/2023 GU Serie Generale n.160 del 11-07-2023
Ditta produttrice	Argenx
ATC e descrizione	L04AA58 Immunosoppressori selettivi
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione ev
Dosaggio	400 mg
Posologia	10 mg/kg/sett x4 sett La somministrazione di ulteriori cicli di terapia è subordinata alla perdita del miglioramento clinico quantificabile come un aumento del punteggio MG-ADL di almeno 2 punti rispetto alla Rivalutazione precedente Nei pazienti di peso pari o superiore a 120 kg, la dose raccomandata è 1 200 mg (3 flaconcini) per infusione

Meccanismo di azione	Efgartigimod alfa è un frammento di anticorpo IgG1 umano progettato per aumentare l'affinità per il recettore neonatale Fc (FcRn). Efgartigimod alfa si lega al FcRn, con la conseguente riduzione dei livelli di IgG circolanti, compresi gli autoanticorpi IgG patogeni. Gli autoanticorpi IgG sono la causa sottostante della patogenesi della MG. <i>RCP Vyvgart</i>
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	Innovatività condizionata
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).
Nota AIFA *	No
PT/PHT *	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	400 mg, 1 fl - € 7.721,94
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN per Strutture pubbliche e private accreditate SSN
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p style="text-align: center;">Si</p> <p>Criteri eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età: ≥ 18 anni; - Miastenia gravis generalizzata, positivo ad anticorpi anti-AChR-AB; - Valore MGg* IIb-V; non è stato studiato il trattamento con efgartigimod alfa nei pazienti di Classe V secondo la MGFA (con crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica, fatta eccezione per il contesto delle cure postoperatorie di routine; - Miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche: <ol style="list-style-type: none"> 1. Severità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA*; 2. Punteggio MG-ADL (autovalutazione gravità sintomi) ≥ 6 3. Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timestomia se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata): <ul style="list-style-type: none"> • almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline; oppure • necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure • effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori - Il punteggio MG-ADL è formato per $>50\%$ da disturbi non oculari - E' stata eseguita la misurazione del QMG (QMG: Howard et al 2017, Supplementary Figure S2. Quantitative myasthenia gravis score. Adapted from Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of American with permission); - paziente NON candidabile a timestomia <p>Criteri esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - miastenia gravis oculare; - IVIg o Plasmateresi negli ultimi 28 giorni, - Epatite B attiva; - Sieropositività per HIV con bassa conta di CD4; - Epatite C attiva; - IgG sieriche <6 g/l

	<p>*MG activities of day-living: Howard et al 2017, Supplementary Figure S1. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Reproduced from Wolfe et al. 1999 with permission)</p> <p>MG-ADL: scala di autovalutazione della gravità dei sintomi del paziente nei 7 giorni precedenti, su 8 item riguardanti sintomi oculari (2 item), bulbari (3 item), respiratori (1 item) e compromissione degli arti (2 item). A ciascun item è associato un punteggio di gravità da 0 (normale) a 3 (molto grave). Il punteggio totale varia da 0 a 24 punti (punteggio crescente equivale a gravità crescente).</p> <p>** QMG: Howard et al 2017, Supplementary Figure S2. Quantitative myasthenia gravis score. Adapted from Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of American with permission</p> <p>QMG scala di valutazione dei sintomi compilata dal medico su 13 item riguardanti sintomi oculari (2 item), facciali (1 item), bulbari (2 item), compromissione degli arti (6 item), assiale (1 item) e respiratori (1 item). A ciascun item è associato un punteggio di gravità da 0 (normale) a 3 (molto grave). Il punteggio totale varia da 0 a 39 punti (punteggio crescente equivale a gravità crescente).</p> <p>Altro: RIV al termine di ogni ciclo (4 somministrazioni)</p>												
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No												
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Eculizumab</p> <p>Centri individuati nell'ambito della rete Malattie Rare secondo DDR n. 146 del 24/10/2022, come di seguito:</p> <p>di individuare, ai fini della prescrizione del farmaco eculizumab (Soliris – Registered) indicato <i>per trattamento di adulti affetti da Miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti recettore dell'acetilcolina (AChR)</i> - ai sensi della determina AIFA descritta in premessa - le seguenti Unità Operative già Centri di riferimento per le Malattie Rare:</p> <table border="1"> <tr> <td>Azienda Ospedale Università Padova</td> <td>UOC Clinica Neurologica</td> </tr> <tr> <td></td> <td>UOC Neurologia OSA</td> </tr> <tr> <td>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona</td> <td>UOC Neurologia A</td> </tr> <tr> <td></td> <td>UOC Neurologia B</td> </tr> <tr> <td>AULSS 2 Marca Trevigiana</td> <td>UOC Neurologia Treviso</td> </tr> <tr> <td>AULSS 8 Berica</td> <td>UOC Neurologia Vicenza</td> </tr> </table>	Azienda Ospedale Università Padova	UOC Clinica Neurologica		UOC Neurologia OSA	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Neurologia A		UOC Neurologia B	AULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Neurologia Treviso	AULSS 8 Berica	UOC Neurologia Vicenza
Azienda Ospedale Università Padova	UOC Clinica Neurologica												
	UOC Neurologia OSA												
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	UOC Neurologia A												
	UOC Neurologia B												
AULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Neurologia Treviso												
AULSS 8 Berica	UOC Neurologia Vicenza												
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Rete Malattie Rare (DGR 1522 del 25.09.2017)												
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	<p>I Centri devono (DGR 1522 del 25.09.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> - essere accreditati nella Rete Malattie Rare per patologia con codice RFG101; - prescrivere mediante Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) su Registro Malattie Rare, oltre che su Registro AIFA 												
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No												
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No												

**Sintesi degli studi
 registrativi**

ADAPT (ARGX-113-1704). Dimostrata superiorità vs placebo, in termini di risposta misurata sulla scala MG-ADL #. Sotto i dettagli dello studio.

RCT doppio cieco vs placebo, fase III, in pazienti con gMG non oculare, arruolati a prescindere dalla presenza o meno di anticorpi AChR.

Pazienti randomizzati: 167 (max 77% positivi agli anticorpi AChR)

Endpoint primario: risposta nei pazienti positivi per anticorpi AChR, definita come miglioramento di ≥ 2 punti sulla scala MGADL#, ottenuto durante il primo ciclo (4 infusioni settimanali) e mantenuto per almeno 4 settimane.

Principali risultati:

	Efgartigimod group	Placebo group	OR (95% CI)	p value
MG-ADL responder in cycle 1 (primary endpoint)	44/65 (68%)	19/64 (30%)	4.95 (2.21-11.53)	<0.0001

Tra i responder MG-ADL al ciclo 1, la durata dello stato di responder è stata di 6-7 settimane in 14 (32%) pazienti su 44, di 8-11 settimane in dieci (23%) pazienti e di 12 settimane o più in 15 (34%) pazienti (dati non mostrati).
 94 (56%) pazienti hanno ricevuto un secondo ciclo.

MG-ADL: scala di autovalutazione della gravità dei sintomi del paziente nei 7 giorni precedenti, su 8 item riguardanti sintomi oculari (2 item), bulbari (3 item), respiratori (1 item) e compromissione degli arti (2 item). A ciascun item è associato un punteggio di gravità da 0 (normale) a 3 (molto grave). Il punteggio totale varia da 0 a 24 punti (punteggio crescente equivale a gravità crescente).

Sicurezza:

	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)
Any adverse event	65 (77%)	70 (84%)
Any serious adverse event	4 (5%)	7 (8%)
Any adverse event leading to discontinuation of study drug	3 (4%)	3 (4%)
Any infection	39 (46%)	31 (37%)
Infusion-related reaction event	3 (4%)	8 (10%)
Most common adverse events		
Headache	24 (29%)	23 (28%)
Nasopharyngitis	10 (12%)	15 (18%)
Nausea	7 (8%)	9 (11%)
Diarrhoea	6 (7%)	9 (11%)
Upper respiratory tract infection	9 (11%)	4 (5%)
Urinary tract infection	8 (10%)	4 (5%)

Data are n (%).

Lancet Neurol 2021; 20: 526–36

Principali comparatori

Eculizumab, Rituximab (**Allegato 1**)

Place in therapy

Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico

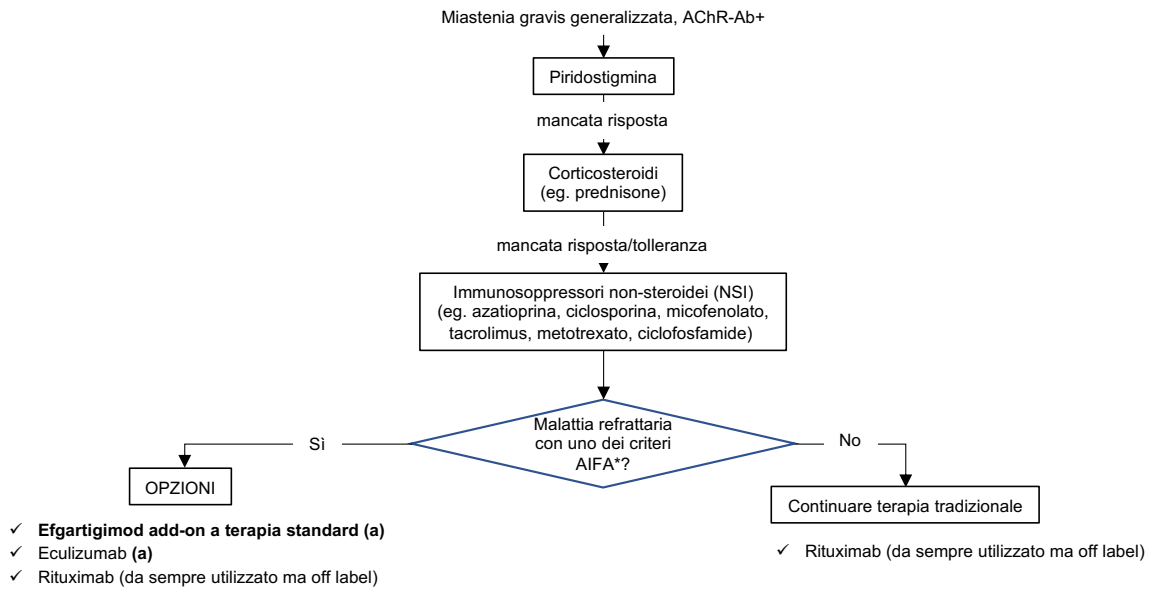
Nel setting di indicazione di efgartigimod, la terapia tradizionale è rappresentata da rituximab, sebbene utilizzato off-label. Tale farmaco è considerato tuttavia un trattamento in grado di controllare la patologia e che pertanto continuerà ad avere un ruolo in terapia. Altra opzione è eculizumab, di recente rimborsato per la stessa indicazione di efgartigimod. Sia eculizumab che efgartigimod sono dotati di Registro AIFA e i rispettivi criteri di rimborsabilità sono tra loro sovrapponibili.
 Dal punto di vista clinico, le differenze tra le indicazioni di eculizumab ed efgartigimod sono minime per cui, a parità di indicazione, il costo potrebbe essere un elemento decisivo nella scelta.

È attesa la rimborsabilità di un terzo farmaco per gMG, ravalizumab, che renderà necessario un aggiornamento del place in therapy.

	<p>Il costo può essere un elemento di cui tenere conto nella scelta del farmaco.</p> <p>Vedi Allegato 1.</p> <p><i>Sentito Clinico referente materia</i></p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Sono attesi circa 4-5 pazienti/anno, considerando eculizumab e efgartigimod alfa.</p> <p><i>Sentito Clinico referente materia</i></p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>Nella scelta della terapia, deve essere tenuto in considerazione anche il costo delle opzioni di cura.</p>	

Si ricorda che, come riportato nella “DICHIARAZIONE PUBBLICA DI INTERESSI E IMPEGNO ALLA RISERVATEZZA” sottoscritta dai componenti della commissione tecnica regionale farmaci, il materiale inviato è confidenziale e non può essere divulgato.

Allegato 1. Place in therapy



***Criteri AIFA per malattie refrattaria**
 almeno 1 crisi/anno che necessiti di Igvena o plasmateresi
 necessità di trattamento regolare con Igvena o plasmateresi
 controindicazioni/intolleranza a immunosoppressori

(a). Criteri di utilizzo dei nuovi farmaci secondo rispettivi Registri AIFA

	Efgartigimod add-on a terapia standarda**	Eculizumab
n. Precedenti immunosoppressori	≥1	≥2
Gravità di malattia (MGFA)	≥IIb	≥III
Punteggio MG-ADL	≥5 (>50% del punteggio dovuto a sintomi non oculari)	≥6
Altro	Può essere somministrato add-on a corticosteroidi o a NSI, ma NON a eculizumab o rituximab	/