

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion (Immunoglobuline humaine normale)

B/1 : flacon en verre contenant 20 ml de solution (CIP : 34009 562 114 9 4)
 B/1 : flacon en verre contenant 50 ml de solution (CIP : 34009 562 058 1 3)
 B/1 : flacon en verre contenant 100 ml de solution (CIP : 34009 562 059 8 1)
 B/1 : flacon en verre contenant 120 ml de solution (CIP : 34009 565 788 0 1)
 B/1 : flacon en verre contenant 200 ml de solution (CIP : 34009 562 060 6 3)
 B/1 : flacon en verre contenant 500 ml de solution (CIP : 34009 571 123 7 0)

Laboratoire OCTAPHARMA FRANCE

DCI	Immunoglobuline humaine normale
Code ATC (2014)	J06BA02 (immunoglobulines humaines polyvalentes)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »

SMR	Important
ASMR	OCTAGAM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN).
Place dans la stratégie thérapeutique	OCTAGAM 50 mg/ml (Ig I.V.) peut, comme TEGELINE et PRIVIGEN, être prescrit aux patients avec PIDC. Néanmoins l'amélioration clinique, n'a été quantifiée (échelle ONLS) que chez 37 patients dans une étude rétrospective observationnelle.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 04/06/1999 (procédure nationale)</p> <ul style="list-style-type: none">• PGR européen (en place depuis la reprise de la commercialisation d'OCTAGAM en 2011), avec surveillance particulière du risque Thrombo-Embolique (TE) ayant motivé la suspension temporaire d'AMM (programme Plan for integrated Safety Analysis [PISA])• Mise à jour du PGR V7 à l'octroi de l'indication PIDC ne concernant que la France (addendum déposé à l'ANSM le 21/05/2014 et accepté le 28/07/2014)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament dérivé du sang. Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.</p>

Classification ATC	<p>2014 J : Anti-infectieux utilisés par voie systémique J06 : Immun sérums et immunoglobulines J06B : Immunoglobulines J06BA : Immunoglobulines humaines normales J06BA02 : Immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire.</p>
--------------------	--

02 CONTEXTE

La spécialité OCTAGAM 50 mg/ml (immunoglobuline humaine par voie intraveineuse, Ig I.V.) a obtenu une AMM le 4 juin 1999 (procédure nationale). Un avis de la Commission de la transparence a été rendu en date du 1er décembre 1999 (SMR important, ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses). Ce SMR important dans toutes ces indications a été confirmé lors d'une Réévaluation (avis CT 22/06/2011) faisant suite à une suspension temporaire mondiale de l'AMM (du 04/10/2010 au 30/05/2011) selon les décisions de la Commission Européenne, liée à un problème pharmaceutique ayant généré un sur-risque thromboembolique.

La présente demande concerne l'inscription d'OCTAGAM 50 mg/ml dans une extension d'indication aux « polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques » (PIDC) au sein de l'indication d'immunomodulation. Selon le laboratoire, cette indication a été obtenue en concertation avec l'ANSM, sur la base d'une étude clinique observationnelle rétrospective effectuée avec OCTAGAM 50 mg/ml.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de substitution :

- déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale,
- infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH,
- déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition.

Traitement immunomodulateur dans :

- purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/L$ pour corriger le taux de plaquettes,
- syndrome de Guillain-Barré,
- maladie de Kawasaki,
- **polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).**

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. »

04 POSOLOGIE

« La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'usage auquel est destiné le traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (Ig I.V.) in vivo chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

[...]

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

Posologie de 2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines.

L'absence d'effet thérapeutique devra être évaluée à chaque cure et l'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.

La poursuite du traitement au-delà de 4 mois doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Posologie et Mode d'administration

Indication	Posologie	Rythme des injections	Traitement associé
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	2 g/kg	sur 5 jours, toutes les 4 semaines*	

* Pour la PIDC, la poursuite du traitement au-delà de 4 mois doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie auto-immune.

Les PIDC peuvent se manifester à tout âge, plus souvent entre 40 et 60 ans.

Il s'agit d'une pathologie grave émaillée de complications graves : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients.

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 rechutes (30% des cas), de façon chronique et progressive (60%), ou monophasique avec une récupération permanente généralement totale (10%).

La PIDC peut être associée à : hépatite C, maladie inflammatoire intestinale, lymphome, VIH, transplantation, mélanome ou maladies du tissu conjonctif. Elle pourrait être due à une réaction immunitaire entraînant une démyélinisation segmentaire ou multifocale, puis une perte axonale progressive.

Le diagnostic est envisagé devant une neuropathie démyélinisante progressive depuis 2 mois, avec chez certains patients des antécédents infectieux. Elle peut aussi apparaître plus de 8 semaines après un syndrome de Guillain-Barré (SGB). Le diagnostic repose sur les résultats cliniques, biologiques et électrophysiologiques. L'étude du LCR et la biopsie nerveuse sont indiquées en fonction de la clinique. Quand les manifestations durent depuis au moins 2 mois, l'électroneuromyogramme (ENMG) confirme le diagnostic si 3 des critères suivants sont présents sur plusieurs nerfs : blocs partiels de conduction des nerfs moteurs, ralentissement de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, allongement de la latence distale et des latences des ondes F. L'IRM peut révéler un renforcement par le gadolinium et un élargissement de la racine des nerfs proximaux. L'hyperprotéinorachie isolée et la démyélinisation/remyélinisation, souvent associées à une inflammation sur la biopsie nerveuse, renforcent le diagnostic. La biopsie n'est recommandée qu'en cas de suspicion de PIDC avec ENMG non concluant. Il faut discuter la PIDC devant une neuropathie multifocale ou généralisée de cause inconnue.

Le diagnostic différentiel inclut certaines polyneuropathies chroniques secondaires (gammopathies monoclonales, diabète, neuropathies toxiques) et neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth ou polyneuropathie amyloïde familiale).

Le traitement dépend de la gravité de la PIDC, de l'âge, de l'état global du patient et des contre-indications aux traitements validés : corticostéroïdes, perfusion d'immunoglobulines (Ig I.V.), plasmaphérèse.

Les formes purement motrices bénéficient des Ig I.V. plutôt que des corticoïdes. Dans les autres formes l'abstention thérapeutique est possible en cas de formes peu graves ; puis sont proposés successivement en fonction de la gravité, corticothérapie, plasmaphérèse ou combinaison stéroïdes- Ig I.V.

Les cas réfractaires peuvent recevoir des immunosuppresseurs.

Deux Ig I.V. disposent déjà d'une indication dans les PIDC : TEGELINE (depuis janvier 2010) et PRIVIGEN (depuis mars 2013). Dans ce contexte, OCTAGAM est la troisième Ig I.V. à obtenir l'AMM dans cette indication.

¹ Jean-Michel Vallat. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Orphanet, décembre 2010

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il existe deux autres immunoglobulines humaines disponibles dans le traitement des PIDC :

Spécialités (DCI)	Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEGELINE (Ig humaine)	LFB	Traitement immunomodulateur dans [...] : - PIDC	27/01/2010	Important (étude rétrospective non comparative)	ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints de PIDC	OUI
PRIVIGEN (Ig humaine)	CSL Behring	Traitement immunomodulateur chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de : [...] -PIDC. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des Ig IV chez les enfants atteints de PIDC sont limitées	16/10/2013	Important (étude prospective non comparative, Léger et al, 2013 ²)	ASMR V par rapport à Tegeline®, l'autre Ig I.V. possédant cette indication	OUI

Les autres comparateurs sont les corticoïdes, CORTANCYL (prednisone), SOLUPRED (prednisolone), BETNESOL (bétaméthasone), CELESTENE (bétaméthasone), et DECTANCYL (dexaméthasone), ayant l'AMM dans les « *polyradiculonévrites chroniques, idiopathiques, inflammatoires* ». Ils ont tous un SMR important.

06.2 Autres technologies de santé

Les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) sont également des traitements de la polyradiculonévrite.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont TEGELINE et PRIVIGEN, autres immunoglobulines humaines disponibles sur le marché.

² Léger JM et al. Efficacy and safety of Privigen (®) in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective single-arm, open-label phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst 2013;18(2):130-40

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La France est le seul pays européen à avoir pour l'instant octroyé l'indication PIDC.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

AVIS CT (date)	INDICATIONS communes	SMR	ASMR
1. INSCRIPTION 01/12/1999 15/12/1999	Traitement de substitution : -Déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale. -Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH -Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. Traitement immunomodulateur dans : -Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ pour corriger le taux de plaquettes, -Syndrome de Guillain-Barré -Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	IMPORTANT dans toutes les indications	V
2. REEVALUATION préliminaire du SMR (23/03/2011)*		INSUFFISANT* dans toutes les indications	-
3. REEVALUATION du SMR (22/06/2011)		IMPORTANT dans toutes les indications	Non réévalué

*La réévaluation avait été effectuée avant les conclusions de l'évaluation européenne

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'extension d'indication d'OCTAGAM 50mg/ml (Ig humaine normale par voie intraveineuse) dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), le laboratoire a déposé :

- une étude observationnelle rétrospective, non comparative, dont l'objectif principal était de décrire les résultats d'efficacité et de tolérance d'un traitement par OCTAGAM 50mg/ml, chez des patients atteints de PIDC ;
- des données complémentaires issues de la littérature :
 - o l'étude ICE (Hughes 2008³) : étude comparative Ig I.V. (GAMUNEX) versus placebo, randomisée en double-aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme d'une Ig intraveineuse purifiée chez des patients avec PIDC.
 - o une revue Cochrane (Eftimov 2013⁴) évaluant l'efficacité des Ig I.V. en termes d'amélioration clinique dans le traitement des PIDC.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude clinique rétrospective

Méthode : étude de phase IIIb observationnelle, rétrospective et non comparative, réalisée en France auprès de spécialistes neurologues prenant en charge des patients atteints de PIDC. Le recueil des données à partir du dossier médical hospitalier dans 13 centres en France s'est fait entre juillet 2010 (1er dossier rempli) et octobre 2010 (dernier dossier rempli) soit une durée de 4 mois.

Aucun calcul statistique justifiant le nombre de patients à recruter n'a été effectué. Toutefois, pour l'analyse du critère principal d'efficacité, le nombre de patients devait être au minimum de 20 selon les discussions avec l'ANSM.

Critères d'inclusion :

- adultes, de sexe masculin ou féminin ;
- dont le traitement par OCTAGAM 50 mg/ml avait été initié dans un centre investigateur à partir de 1999 (inclus) et jusqu'en 2010 ;
- présentant des critères diagnostiques de PIDC selon les diverses recommandations de l'époque :
 - le score ODSS (overall disability sum score) (Merkies et al, 2002⁵),
 - les algorithmes de décision des recommandations consensuelles françaises (Vallat et al, 2009⁶ ; French CIDP group, 2008⁷),
 - les recommandations du groupe de travail de l'European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) (Van den Bergh et al, 2010⁸) ;

³ Hughes RA et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(2):136-44

⁴Eftimov F et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797

⁵ Merkies IS et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):596-601

⁶ Vallat JM et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 2010; 9: 402-12

⁷French CIDP Study Group. Diagnosis strategy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Recommendations of the French working group. *Revue Neurologique* 2008; 164: 1063-7

- les critères diagnostiques validés ou toute autre liste dont les critères sont admis par les experts.

Dans une optique de représentativité, les critères définissant l'inclusion se voulaient pragmatiques. En particulier, aucune limite d'âge supérieure n'était définie, ni aucun score d'aggravation requis pour qualifier l'inclusion.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs.

Un patient était considéré comme répondeur lorsque le score d'invalidité mesuré par l'échelle Overall Neuropathy Limitation Scale⁹ (ONLS) (voir échelle en Annexe) était diminué d'au moins 1 point après 4 mois \pm 1 mois de traitement par OCTAGAM 50 mg/ml, par rapport au score ONLS basal déterminé à la date de la première cure d'OCTAGAM 50 mg/ml.

Pour les patients prétraités par Ig I.V. ou ceux ayant arrêté leur traitement par Ig I.V. moins de 12 semaines avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/ml, la valeur basale a été déterminée après une période de «wash-out virtuel» de 12 semaines après l'arrêt du traitement antérieur (l'efficacité constatée pouvant être liée à un effet retardé du traitement antérieur).

Les patients restés stables ont été classés comme non-répondeurs.

Résultats :

La population incluse a été de 47 patients, puis 10 patients ont été éliminés de l'analyse d'efficacité car celle-ci n'était pas mesurable. L'analyse d'efficacité porte donc sur 37 patients, répartis de façon *post hoc* en 3 sous-groupes en fonction d'une éventuelle immunothérapie Ig I.V. reçue avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/ml :

- **Ig I.V. Naïfs** : patients n'ayant jamais reçu d'Ig I.V., traités de novo par OCTAGAM 50 mg/ml.
- **Ig I.V. Wash-out** : patients préalablement traités par Ig I.V., arrêtées depuis au moins 12 semaines avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/ml pour éliminer un possible effet rémanent.
- **Ig I.V. Switch** : patients prétraités par Ig I.V. avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/ml ou les ayant arrêtées moins de 12 semaines avant son instauration. Pour cette population, une période de *wash-out virtuel* \geq 12 semaines est mise en place, qui déplace la mesure de la valeur basale du score ONLS.

Les données de l'étude sont présentées dans le tableau 1.

Par rapport aux patients Ig I.V. Naïfs et Ig I.V. Wash-out, les patients Ig I.V. Switch étaient légèrement plus âgés, avec une ancienneté moindre de la pathologie, et un score initial ONLS moindre.

⁸ Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010;17(3):356-63

⁹ Graham RC et al. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:973-976

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et résultats de l'étude clinique rétrospective.

Caractéristiques	Patients Ig I.V. Naïfs	Patients Ig I.V. Wash-out (intercure > 12 semaines)	Patients Ig I.V. Switch (intercure < 12 semaines : "wash-out virtuel")
Effectif	n= 11	n= 13	n= 13
	n= 24		
Caractéristiques des patients			
Moyenne d'âge (années)	63 ± 11		65 ± 9
Ancienneté de la pathologie (mois)	52 ± 92		41,1 ± 44
Durée de traitement (jours)	112 ± 24		114 ± 21
Nombres de cures d'OCTAGAM 50mg/ml (cures)	2,75 ± 0,99		2,23 ± 0,60
Dose totale d'OCTAGAM 50 mg/ml (g)	280 ± 151		297,31 ± 119.21
Posologie (g/kg/cure)	1,50 ± 0,58		1,87 ± 0,34
Résultats			
Répondeurs n (%), [IC 95%]	10 (41,67% [21,9% - 61,4%])		3 (23,08% [0.02% - 45.98%])
Score ONLS moyen initial	3,50 ± 1.67		3 ± 1,63
Score ONLS moyen après traitement	3,08 ± 1,77		2,62 ± 1.26
Diminution moyenne du score ONLS	-0,42 ± 1,14 (p=0,02).		-0,38 ± 0,77

Le pourcentage de répondeurs a été plus important chez les patients Ig I.V. Naïfs/ Ig I.V. wash-out par rapport aux patients Ig I.V. Switch.

Une analyse de sensibilité *post hoc* a été réalisée dans le sous-groupe de patients Ig I.V. Naïfs et Ig I.V. Wash-out afin d'analyser l'influence éventuelle de la dose d'OCTAGAM 50 mg/ml reçue, de l'âge et de l'ancienneté de la maladie sur la réponse au traitement. Elle a montré que la posologie moyenne et la dose totale d'OCTAGAM 50 mg/ml reçues sur la période considérée pour l'évaluation du critère principal ne diffèrent pas entre les patients répondeurs et les non-répondeurs (1,7 g vs 1,4 g/kg/cure). Chez les non-répondeurs, si l'âge moyen diffère peu de celui des répondeurs, l'ancienneté de la PIDC est plus importante (65 mois versus 33 mois), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative.

9.1.2 Données de la littérature

Etude ICE (Hughes 2008³) :

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une Ig intraveineuse purifiée chez des patients avec PIDC.

Cette étude comparative Ig I.V. (GAMUNEX) versus placebo, randomisée en double-aveugle a évalué 117 patients avec PIDC à 24 semaines et suivis 24 semaines supplémentaires. Après 24 semaines, le pourcentage de patients avec une amélioration d'au moins un point sur l'échelle de l'INCAT a été plus important dans le groupe Ig I.V. par rapport au placebo : 54% versus 21%, différence 33,5% [15,4 ; 51,7], p=0,0002.

Cette étude, qui a été réalisée avec une autre Ig I.V. que OCTAGAM, confirme l'efficacité des Ig I.V. dans la prise en charge des PIDC.

Revue Cochrane (Eftimov 2013⁴) :

L'objectif de cette revue Cochrane était d'évaluer l'efficacité des Ig I.V. en termes d'amélioration clinique dans le traitement des PIDC.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase, ISI et la Cochrane Neuromuscular Trials Register entre janvier 1985 et décembre 2012. Les études sélectionnées étaient celles randomisées et comparant l'efficacité des Ig I.V. (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes. Sur ces bases, 8 études ont été incluses, dont 5 versus placebo.

Les résultats montrent :

- une amélioration clinique significative chez les patients traités par Ig I.V. par rapport à ceux traités par placebo : risque relatif (RR) égal à 2,40 [1,72 ; 3,36], et nombre de patients à traiter (NNT) pour observer un effet bénéfique supplémentaire égal à 3,03 [2,33 ; 4,55] ;
- une absence de différence significative entre les Ig I.V., les échanges plasmatiques et les corticoïdes per os ou IV.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues du programme PISA et des PSUR :

Pour rappel, en septembre 2010 un problème de qualité pharmaceutique (lié à la présence de facteur XI activé pro-coagulant) a généré un sur-risque thromboembolique (TE) mis en évidence dans les données PSUR. Une suspension temporaire des AMM de la gamme OCTAGAM a été décidée en octobre 2010, puis levée en juin 2011 après adoption de mesures correctives (referral EMA/H/A-31/128, 20011¹⁰ et avis OCTAGAM de Réévaluation¹¹) dont :

- un nouveau procédé de fabrication d'OCTAGAM,
- et la mise en place d'un programme d'études observationnelles (**programme PISA**, Plan for integrated Safety Analysis) évaluant le risque TE selon le nouveau procédé de fabrication auprès d'une population internationale (dont la France) d'au moins 2000 patients exposés à au moins 20 000 perfusions sur 2 à 3 ans.

Les principaux résultats des 2 premiers rapports intermédiaires sont disponibles :

- Rapport intermédiaire PISA 01 (déposé à l'ANSM en août 2013) : pour l'ensemble de la population exposée (697 patients), 202 EI (dont 6 EIG) ont été rapportés chez 93 patients. Les EI les plus fréquents étaient les frissons (22 EI rapportés chez 21 patients) et les céphalées (24 EI chez 22 patients). Parmi les 6 EIG, 1 cas d'ETE veineux a été décrit.
- Rapport intermédiaire PISA 02 (déposé à l'ANSM le 21 mai 2014) : un total de 352 EI (dont 12 EIG ont été rapportés chez 160 patients). Les EI les plus fréquents étaient les frissons (45 EI rapportés chez 40 patients) et les céphalées (33 EI chez 32 patients). Parmi les 12 EIG, 2 nouveaux cas d'ETE ont été rapportés.

Depuis la réintroduction sur le marché de la gamme, 2 PSUR ont été analysés par les autorités européennes couvrant la période du 01/10/2011 au 31/05/2013, soit 20 mois. Les données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal, notamment d'ordre TE.

Le PSUR international annuel n°3 en date du 30/07/2014 est en cours d'évaluation par les autorités européennes et nationales compétentes, couvrant la période du 01/06/2013 au 31/05/2014. Les données encore plus récentes de PISA qui y sont intégrées (2400 patients, 21 833 perfusions) ne révèlent pas de cas supplémentaire d'ETE.

¹⁰ CHMP Assessment Report OCTAGAM® and associated names (Referral article 31). EMA/H/A-31/1281 dated 12/05/2011. Accessible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Octagam_31/WC500154855.pdf

¹¹ Avis CT OCTAGAM® 50 mg/ml et 100 mg/ml du 22/06/2011.

Avis final de réévaluation du SMR. Accessible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/octagam_-_ct-_10822.pdf

Données issues de l'étude observationnelle :

L'analyse de la tolérance a porté sur l'ensemble des patients traités par OCTAGAM 50 mg/ml dans l'étude rétrospective, soit 47 patients. Parmi eux, 45 EI ont été enregistrés chez 19 patients pour un total de 155 cures. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les troubles du système nerveux (24,4%), dont céphalées (20,0%). Parmi les troubles généraux, les réactions locales au niveau du site d'injection (3 cas) et une asthénie (4 cas) ont été les plus fréquemment rapportées. Des réactions cutanées (3 cas) et des douleurs de type arthralgie ont été également notifiées. Un patient a eu 2 EI graves (EIG) mais considéré comme non liés au traitement. Les événements étaient d'intensité légère (70%) ou modérée (30%) et correspondent généralement aux EI listés dans le RCP. Seule la possibilité de douleur neuropathique (1 patient) n'y figure pas.

Aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'a été observée, y compris pour un patient dont le traitement a été modifié de TEGELINE pour OCTAGAM, en raison d'une insuffisance rénale.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

La spécialité OCTAGAM 50 mg/ml n'étant commercialisée dans aucun autre pays dans l'indication PIDC, aucune donnée de prescription ni de vente n'est disponible.

09.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de OCTAGAM 50mg/ml (Ig humaine) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), repose essentiellement sur les résultats :

- d'une étude observationnelle rétrospective, non comparative, chez 47 patients atteints de PIDC ;
- des données complémentaires issues de la littérature : l'étude ICE (Hughes 2008³) et une revue Cochrane (Eftimov 2013⁴).

Efficacité

Dans l'étude observationnelle, l'analyse d'efficacité a porté sur 37 patients atteints de polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), répartis de façon *post hoc* en 3 sous-groupes en fonction d'une éventuelle immunothérapie Ig I.V. reçue avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/ml. Ainsi, l'analyse de l'efficacité a porté sur 3 groupes :

- groupe 1 : 11 patients n'ayant jamais reçu d'Ig I.V. avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/mL
- groupe 2 : 13 patients prétraités par Ig I.V. mais ayant arrêtés depuis au moins 12 semaines avant l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/mL
- groupe 3 : 13 patients en cours de traitement par Ig I.V. lors de l'instauration d'OCTAGAM 50 mg/mL ou ayant arrêté ce traitement par Ig I.V. depuis moins de 12 semaines.

L'efficacité a été évaluée avec le score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) et la réponse a été définie par une diminution d'au moins un point de ce score après 4 mois de traitement par OCTAGAM 50 mg/mL.

Dans les groupes 1 et 2, le pourcentage de réponse a été de 41,7%. Dans le groupe 3, l'ensemble des patients est resté stable. Au cours de cette période, les patients ont reçu moins de 3 cures avec une posologie moyenne par cure de 1,5 g/kg pour le groupe 1 et 2 et de 1,87 g/kg pour le groupe 3.

Ces données sont actuellement très limitées et doivent être confirmées dans une étude de suivi à long terme (au-delà de 4 mois), demandée par l'ANSM, à la dose revendiqué (2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines).

Dans l'étude ICE, chez 117 patients avec PIDC après 24 semaines de traitement le pourcentage de répondeurs (réduction d'au moins un point du score de l'INCAT) a été plus important dans le

groupe autre Ig I.V. (GAMUNEX) que dans le groupe placebo : 54% versus 21%, différence 33,5% [15,4 ; 51,7], p=0,0002.

Cette étude, qui a été réalisée avec une autre Ig I.V. que OCTAGAM 50 mg/ml, conforte l'efficacité des Ig I.V. dans la prise en charge des PIDC mais ne permet pas d'étayer spécifiquement l'efficacité d'OCTAGAM 50mg/ml.

La revue Cochrane, de 8 études randomisées comparant l'efficacité des Ig I.V. (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes (n=329), montre :

- une supériorité clinique des Ig I.V. par rapport au placebo : RR 2,40 [1,72 ; 3,36], NNT=3
- une absence de différence significative entre les Ig I.V., les échanges plasmatiques et les corticoïdes per os ou IV.

Tolérance

Les données de pharmacovigilance issues du programme d'études observationnelles (programme PISA, Plan for integrated Safety Analysis) évaluant le risque thrombo-embolique selon le nouveau procédé de fabrication auprès d'une population internationale (dont la France) et les 2 PSUR (couvrant la période du 1^{er} octobre 2011 au 31 mai 2013) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal concernant le risque thrombo-embolique.

Globalement, les données sont en adéquation avec l'information sur le profil de tolérance telle qu'elle figure dans le RCP et le PGR.

Données manquantes

Aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'OCTAGAM à d'autres Ig I.V. disponibles n'a été présentée.

De même, l'impact sur la qualité de vie et sur le système de santé n'est pas documenté.

09.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'indication PIDC, l'ANSM a demandé au laboratoire de collecter des données d'efficacité sur le long terme (au-delà de 4 mois) à dose revendiquée (2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines) par le biais d'une étude menée en post inscription. Ainsi, le laboratoire a déposé à l'ANSM le 28/02/2014 le protocole de l'étude NEUROTRACK prospective, longitudinale, non comparative, observationnelle, multicentrique menée en France métropolitaine. Cette étude sera conduite dès la commercialisation d'OCTAGAM 50 mg/ml dans l'indication PIDC et aura pour objectif principal d'évaluer l'efficacité à 12 mois d'un traitement par OCTAGAM 50 mg/mL chez les patients atteints de PIDC grâce au score ONLS.

De plus, un PGR européen est en cours (en place depuis la reprise de la commercialisation d'OCTAGAM en 2011), avec surveillance particulière du risque TE ayant motivé la suspension temporaire d'AMM (programme PISA). La mise à jour du PGR V7 à l'octroi de l'indication PIDC ne concerne que la France (addendum déposé à l'ANSM le 21/05/2014 et accepté le 28/07/2014).

Selon les recommandations françaises du CEDIT 2008¹² et de l'AP-HP 2014¹³, ainsi que les recommandations européennes (EFN/PNS 2010¹⁴), les Ig humaines en IV représentent le traitement de 1ère intention des PIDC, au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques.

La stratégie d'utilisation des Ig I.V. comporte un traitement initial et un traitement d'entretien.

Traitement initial :

- En cas de symptômes légers avec gêne modérée dans les activités de tous les jours, un suivi sans traitement est préconisé.
- En cas de handicap modéré à sévère avec atteinte sensitivomotrice : les Ig I.V. (2 g/kg sur 2-5 jours) (niveau A) et les corticoïdes (1 mg/kg ou 60 mg/j de prednisolone) (niveau B) sont des traitements de 1ère intention. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements se fera en fonction des contre-indications respectives.
- En cas de forme motrice pure : les Ig I.V. sont le traitement de choix, les corticoïdes exposant à une aggravation neurologique.
- En cas d'échec des Ig IV ou de la corticothérapie, les échanges plasmatiques sont utilisés (leur place apparaît donc comme celle d'une deuxième intention).
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques.

Traitement d'entretien :

Lorsque le traitement est efficace, il doit être poursuivi jusqu'à atteindre le bénéfice maximum puis être adapté en fonction de la réponse individuelle.

Ainsi une fois la réponse clinique obtenue, il est recommandé :

- avec les Ig I.V., si le traitement est efficace, de le poursuivre jusqu'à atteindre un maximum d'efficacité, puis réduire la dose pour obtenir la plus faible dose efficace de maintien (Bonnes pratiques).
- avec les corticoïdes :
 - de maintenir la dose initiale pendant 12 semaines avant de conclure à leur inefficacité ;
 - de diminuer les doses très progressivement sur 1 à 2 ans, jusqu'à la dose minimale efficace.

Si la réponse aux Ig I.V. ou aux corticoïdes est jugée insuffisante par le médecin et le patient, ou si les doses d'entretien sont trop élevées, l'adjonction d'un immunomodulateur pourra être envisagée, mais aucun de ces traitements n'a été validé dans par une étude randomisée contrôlée dans les PIDC.

Place d'OCTAGAM 50mg/ml dans la stratégie thérapeutique :

OCTAGAM 50mg/ml (Ig I.V.) peut, comme TEGELINE et PRIVIGEN, être prescrit aux patients avec PIDC. Néanmoins l'amélioration clinique, n'a été quantifiée (échelle ONLS) que chez 37 patients dans une étude rétrospective observationnelle.

¹² Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT).

Immunoglobulines humaines normales intraveineuses (Ig IV) et sous-cutanée (Ig SC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2006. Décembre 2007. AP-HP, Direction de la politique médicale.

¹³ JUSTE PRESCRIPTION de l'île de France, Recommandation sur les immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. AP-HP. Janvier 2014.

¹⁴ Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol 2010;17:356-63

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les PIDC sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie inconnue, répondant probablement à un mécanisme dysimmunitaire, touchant les nerfs périphériques et répondant favorablement à un traitement immunomodulateur. Il s'agit d'une pathologie grave qui évolue vers un handicap lourd et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de complications : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients atteints par cette pathologie.

► Cette spécialité est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (autres Ig I.V. et éventuellement, corticothérapie, plasmaphérèse).

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Les PIDC sont des maladies graves ayant un poids faible sur la santé publique du fait de leur rareté. L'amélioration de la prise en charge des PIDC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO, Plan Maladies Rares).

Du fait du faible niveau de preuve des données disponibles et de l'absence de données comparatives disponibles versus TEGELINE et PRIVIGEN, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie et sur le système de santé n'est pas documenté.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour OCTAGAM 50 mg/ml dans cette nouvelle indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCTAGAM 50 mg/ml est important dans le traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

OCTAGAM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN).

011.3 Population cible

Les PIDC sont des pathologies rares. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues¹⁵, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, il existe peu de données épidémiologiques^{16,17}.

La prévalence des PIDC peut être estimée à 1 à 7,7/100.000, ce qui, rapporté à la population française (données INED 2008) représente une population de 630 à 4 850 patients. Cependant, selon les experts, une prévalence de 7,7/100.000 serait très surestimée, tous les patients n'étant pas éligibles à ce traitement par Ig I.V.

En 2012, 285 patients ont été traités et pris en charge pour PIDC à l'AP-HP ; selon le CEDIT, l'AP-HP représentait en 2010 16% de la consommation nationale d'Ig I.V., ainsi, l'extrapolation de ces données à l'ensemble des hôpitaux français, permet d'estimer la population cible d'OCTAGAM 50 mg/ml dans cette extension d'indication à un maximum de 1800 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Autres demandes

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude en cours demandée par l'ANSM, évaluant l'efficacité d'OCTAGAM sur le long terme à la posologie recommandée par l'AMM.

¹⁵ Vallat JM et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003;27:478-85

¹⁶ Mygland A et al.. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001;8:157-65

¹⁷ Chiò A et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1349-13

Annexe : Présentation du score d'évaluation ONLS utilisé comme critère principal dans l'étude OCTAGAM/PIDC

Score des membres supérieurs	Non affecté	Affecté mais possible	Impossible
▪ Habillage du haut (sauf boutons/fermetures éclair)			
▪ Lavage et brossage des cheveux			
▪ Tourner une clé dans une serrure			
▪ Utiliser un couteau et une fourchette (cuillère si le patient n'utilise jamais les autres couverts)			
▪ Faire/défaire boutons et fermetures éclair			

SCORE = /5

Grade Membres Supérieurs :

- 0 = Normal
- 1 = Symptômes mineurs ou signes dans un ou les deux bras n'affectant aucune des fonctions listées
- 2 = Symptômes modérés ou signes dans un ou les des bras affectant mais n'empêchant aucune des fonctions listées
- 3 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant au moins l'1 des fonctions listées mais pas toutes
- 4 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant toutes les fonctions listées mais certains mouvements utiles sont possibles
- 5 = Symptômes sévères ou signes dans un ou les deux bras empêchant tous les mouvements utiles

Score des membres inférieurs	Non	Oui	Non applicable
▪ Avez-vous des problèmes pour courir ou monter des escaliers ?			
▪ Avez-vous des problèmes pour marcher ?			
▪ Utilisez-vous une aide à la marche ?			
▪ Comment parcourez-vous habituellement 10 mètres ?			
. Sans aide			
. Avec une canne ou au bras de quelqu'un			
. Avec deux cannes ou une canne et au bras de quelqu'un			
. En fauteuil roulant			
▪ Si vous utilisez un fauteuil roulant, pouvez-vous vous lever et marcher quelques pas avec aide ?			
▪ Si vous êtes confiné au lit la plupart du temps, pouvez-vous faire quelques mouvements utiles ?			

SCORE = /7

Grade Membres Inférieurs :

- 0 = La marche/montée des escaliers/course n'est pas affectée
- 1 = La marche/montée des escaliers/course est affectée mais la démarche n'a pas l'air anormale
- 2 = Marche seul mais la démarche paraît anormale
- 3 = Utilise habituellement une aide unilatérale pour marcher 10 mètres (canne ou bras)
- 4 = Utilise habituellement une aide bilatérale pour marcher 10 mètres (cannes ou deux bras)
- 5 = Utilise habituellement un fauteuil roulant pour parcourir 10 mètres, mais capable de marcher 1 mètre avec de l'aide
- 6 = Confiné au fauteuil, incapable de tenir debout et marcher quelques pas sans aide mais capable de faire quelques mouvements utiles des jambes
- 7 = Confiné au fauteuil ou au lit la plupart du temps, incapable de faire des mouvements utiles des jambes (ex : incapable de positionner ses jambes dans le lit)

SCORE D'INVALIDITE = /12

ONLS = grade membres sup (0-5) + grade membres inf (0-7) ; de 0 (aucune incapacité) à 12 (incapacité maximale)