

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 octobre 2013

PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion

B/1 flacon en verre de 25 ml (CIP : 34009 575 62342)

B/1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 57279073)

B/1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 34009 57279134)

B/1 flacon en verre de 200 ml (CIP : 34009 57279363)

Laboratoire CSL BEHRING

DCI	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)
Code ATC (2013)	J06BA02 (Immunoglobuline humaine)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées ».

SMR	Le service médical rendu par PRIVIGEN est important dans l'extension d'indication «Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »
ASMR	Compte tenu des données disponibles, la commission considère que, PRIVIGEN (IgIV) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à TEGELINE, l'autre IGIV possédant cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention.
Recommandations	Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication «Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)» et aux posologies de l'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 25/04/2008 Date du rectificatif relatif à l'extension d'indication : 26/03/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Listes I Médicaments dérivé du sang Médicaments soumis à prescription hospitalière
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J06 Immuns sérums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines normales J06BA02 Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

La spécialité PRIVIGEN (immunoglobuline humaine) a obtenu une AMM le 25 avril 2008 et un avis de la Commission de la transparence a été rendu en date du 3 septembre 2008 (SMR important, ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses).

La présente demande concerne l'inscription de PRIVIGEN dans une extension de l'indication aux « **Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)** ». Cette indication a été obtenue sur la base des résultats de l'étude IgPro10_3001.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)**. Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées.

Traitement de substitution chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique lorsque le traitement antibiotique prophylactique a échoué.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de stabilisation qui n'ont pas répondu à la vaccination antipneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).
- Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital.

Traitement immunomodulateur chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical, afin de corriger le nombre de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki. »

04 POSOLOGIE

« Posologie :

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)* : La dose initiale recommandée est de 2 g/kg de p. c. répartie sur 2 à 5 jours consécutifs, suivie par des doses d'entretien de 1 g/kg de p. c. sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)*	dose initiale :	répartie Sur 2 à 5 jours
	2 g/kg de p. c.	
	dose d'entretien :	toutes les 3 semaines sur 1 à
	1 g/kg de p. c.	2 jours

**La dose est basée sur celle utilisée dans l'étude clinique réalisée avec Privigen. La poursuite du traitement au-delà de 24 semaines 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.*

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

Mode d'administration : Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit de perfusion initial de 0,3 ml/kg de p. c./h pendant environ 30 min. En cas de bonne tolérance (voir rubrique 4.4), le débit d'administration peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 ml/kg de p. c./h au maximum.

Si une dilution avant administration est désirée, Privigen peut-être dilué avec une solution de glucose à 5 % pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml (5 %). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

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

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%).

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.

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 : stéroïdes, perfusion d'immunoglobulines (IgIV), plasmaphérèse.

Les formes purement motrices bénéficient des IgIV plutôt que des stéroïdes.

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-IgIV.

Les cas réfractaires peuvent recevoir des immunosuppresseurs.

Une IgIV (TEGELINE) dispose déjà d'une indication dans les PID C depuis janvier 2010 ; dans ce contexte, PRIVIGEN est la seconde IgIV à obtenir cette indication et constitue de ce fait une alternative potentielle à TEGELINE.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il existe une autre immunoglobuline humaine ayant l'AMM dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques, TEGELINE.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TEGELINE (Ig humaine) LFB	27/01/2010	Important	TEGELINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.	Oui

Les autres comparateurs sont les corticoïdes CORTANCYL (prednisone) et SOLUPRED (prednisolone) ayant l'AMM dans les « Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire », SMR important.

06.2 Autres technologies de santé

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

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

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est la TEGELINE, autre immunoglobuline humaine disponible sur le marché.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La prise en charge de PRIVIGEN dans l'union européenne dans son extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	3/09/2008 - Inscription
Indication	<p>« Traitement de substitution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que :<ul style="list-style-type: none">- agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales- déficit immunitaire commun variable- déficit immunitaire combiné sévère- syndrome de Wiskott-Aldrich• Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.• Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p><u>Traitement immunomodulateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes.• Syndrome de Guillain-Barré• Maladie de Kawasaki <p>Greffe de moelle osseuse allogénique</p>
SMR	Important
ASMR	La spécialité PRIVIGEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'extension d'indication de PRIVIGEN (Ig humaine) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), le laboratoire a déposé :

- une étude clinique non comparative, l'étude IgPro10-3001, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de PRIVIGEN chez 28 patients avec PIDC,
- des données complémentaires issues de la littérature : l'étude ICE (Hughes 2008²) et une revue Cochrane (Eftimov 2009³).

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude clinique non comparative IgPro10-3001²

Méthode : étude de phase III ouverte réalisée chez 28 patients avec PIDC et naïfs ou non d'un traitement par immunoglobulines en IV (Ig IV) suivis pendant 24 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes de plus de 18 ans avec un diagnostic de PIDC d'installation progressive ou à rechute, caractérisé par un déficit sensitivomoteur ou une atteinte symétrique d'un nerf moteur touchant plus d'un membre résultant d'une neuropathie et :

- prétraités par IgIV, c'est-à-dire traités pendant 2 à 6 semaines au cours des 6 mois précédents à doses fixes ($\pm 20\%$) et avec une détérioration du score de l'INCAT⁴ d'au moins 1 point au cours de la période de wash out, ou,
- non traités, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu d'IgIV ou ayant interrompu leur traitement au moins un an avant l'inclusion et chez lesquels une détérioration a été observée au cours des 2 mois précédent l'inclusion.

Traitements :

Les patients ont été traités par une dose de 2 g/kg pendant la phase d'induction puis par une dose de 1 mg/kg toutes les 3 semaines au cours de la phase de maintenance.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs à 24 semaines.

Un patient était considéré comme répondeur lorsqu'une amélioration cliniquement significative du score de l'INCAT était observée après 24 semaines par rapport à l'inclusion, ou lors de la dernière visite de l'étude par rapport à l'inclusion, chez les patients sortis prématurément de l'étude. L'amélioration cliniquement significative était définie par une diminution d'au moins un point sur l'échelle INCAT ajustée à l'exception d'un changement de score de 1 à 0.

Résultats :

L'âge moyen des patients inclus était de 58,7 ans [22 ; 79]. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était :

- de moins de 1 an chez 9 patients (32,1%),
- compris entre 1 et 2 ans chez 4 patients (14,3%),
- compris entre 2 et 10 ans chez 12 patients (42,9%),
- de plus de 10 ans chez 3 patients (10,7%).

A l'inclusion le score moyen d'INCAT était de 3,7 points ($\pm 1,39$).

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

³ Eftimov F et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD001797.

⁴ Inflammatory Neuropathy Cause and treatment scale : Échelle de 10 points (cf. annexe)

Après 24 semaines, 60,7% (17/28 patient) ont été considérés comme répondeurs* (critère principal de jugement) au traitement par Ig IV ($IC_{95\%} = [42,41 ; 76,43]$) ; une diminution moyenne de 1,4 point [-1,96 ; -0,83] du score de l'INCAT a été observée par rapport à l'inclusion (critère secondaire).

* réduction d'au moins un point du score de l'INCAT.

9.1.2 Données de la littérature

Etude ICE (Hughes 2008²) :

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 IgIV (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 significativement plus important dans le groupe IgIV 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 IgIV que PRIVIGEN, confirme l'efficacité des IgIV dans la prise en charge des PIDC.

Revue Cochrane (Eftimov 2009³) :

L'objectif de cette revue Cochrane était d'évaluer l'efficacité des IgIV 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 mai 2008. Les études sélectionnées étaient randomisées comparant l'efficacité des IgIV (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes.

Sur ces bases, 7 études ont été incluses, dont 5 versus placebo, avec un total de 287.

Les résultats montrent :

- une amélioration clinique significative chez les patients traités par IgIV par rapport à ceux traités par placebo : RR 2,40 [1,72 ; 3,336], NNT=3,
- une absence de différence significative entre les IgIV et les échanges plasmatiques et la prednisolone.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues des études cliniques :

Dans l'étude IgPro10_3001, des effets indésirables ont été observés chez 13 patients sur 28. Les plus fréquents (>10%) ont été :

- céphalées : 7 patients,
- asthénie : 3 patients,
- hypertension : 3 patients.

Les effets indésirables observés ont été d'intensité faible à modérée à l'exception de deux événements sévères (céphalée et hémolyse).

Données issues du RCP :

Selon le RCP, « Des réactions d'intolérance de type frissons, céphalée, étourdissements, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, faible pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir ».

« Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, par exemple une insuffisance rénale pré-existante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

En cas d'atteinte rénale, l'arrêt de l'administration d'IgIV doit être envisagé. Bien que ces cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le

maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant en représentent la plus large part. Chez les patients à risque, l'utilisation de médicaments à base d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. Privigen ne contient pas de saccharose, de maltose ni de glucose. »

09.3 Données d'utilisation

Sur la base des informations recueillies dans le cadre du suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV, aucune situation de pénurie n'est observée à ce jour pour le marché français. Néanmoins, par mesure de précaution et dans l'hypothèse d'une détérioration de la situation des approvisionnements des immunoglobulines, l'ANSM a proposé en 2010 des repères sur les usages prioritaires des IgIV, qu'il convient de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV⁵.

09.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de PRIVIGEN (Ig humaine) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), repose essentiellement sur les résultats

- d'une étude clinique non comparative (étude IgPro10-3001) avec PRIVIGEN,
- D'une étude randomisée en double-aveugle ayant comparé une autre IgIV (GAMUNEX) au placebo
- D'une revue Cochrane sur les IgIV
- .

Données d'efficacité

Chez 28 patients avec PIDC et naïfs ou non d'un traitement par Ig IV suivis pendant 24 semaines, après 24 semaines de PRIVIGEN 60,7% des patients (17/28) ont été considérés comme répondeurs* (réduction d'au moins un point du score de l'INCAT) ($IC_{95\%} = [42,41 ; 76,43]$) ; la diminution moyenne du score de l'INCAT par rapport à l'inclusion a été de 1,4 point [-1,96 ; -0,83]

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 significativement plus important dans le groupe autre IgIV (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 IgIV que PRIVIGEN, confirme l'efficacité des IgIV dans la prise en charge des PIDC mais ne permet pas d'étayer spécifiquement l'efficacité de PRIVIGEN.

La revue Cochrane, de 7 études randomisées comparant l'efficacité des IgIV (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes ($n=287$), montre :

- une supériorité clinique des IgIV par rapport au placebo : RR 2,40 [1,72 ; 3,336], NNT=3,
- une absence de différence entre IgIV, échanges plasmatiques et prednisolone.

Données de tolérance

Les événements les plus fréquemment rapportés ont été : céphalée, asthénie, hypertension. Ils ont été d'intensité faible à modérée à l'exception d'une céphalée et d'une hémolyse « sévères ».

Lors du renouvellement quinquennal, le CHMP a demandé au laboratoire une étude de tolérance post-AMM visant à comparer le taux d'hémolyse (inclus dans le RCP) avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques.

⁵ Immunoglobulines polyvalentes humaines: Recommandations d'utilisation et hiérarchisation des indications - Point d'information. 18/09/2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Immunoglobulines-polyvalentes-humaines-Recommandations-d-utilisation-et-hierarchisation-des-indications-Point-d-information>

Données manquantes

A ce jour, aucune étude dont l'objectif était de comparer l'efficacité de PRIVIGEN à d'autre IgIV n'est disponible.

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

09.5 Programme d'études

Lors du renouvellement quinquennal de l'AMM, au regard des données fournies (étude, PGR, minimisation du risque), le CHMP a demandé au laboratoire une étude de tolérance post-AMM visant à comparer le taux d'hémolyse (inclus dans le RCP) avant et après la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques.

Le protocole a été soumis à l'EMA pour validation en avril 2013. Les résultats sont attendus pour 2018.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹

Selon les recommandations française du CEDIT⁶ et européennes^{7,8}, les immunoglobulines humaines en IV représentent le traitement de première intention des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques modérées à sévères au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques.

La stratégie d'utilisation des les immunoglobulines IV 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 sensitivo-motrice : les Ig IV (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 première 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 IV 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.
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques.

⁶ 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.

⁷ Hughes RA 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. European Journal of Neurology 2006; 13: 326-332

⁸ European Federation of Neurological Societies Guideline for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008; 15: 893-908

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 IV, si le traitement est efficace, 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 IV 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 une étude randomisée contrôlée dans les PIDC.

Place de PRIVIGEN dans la stratégie thérapeutique :

PRIVIGEN (IgIV) peut *a priori*, comme TEGELINE être prescrit aux patients avec PIDC. Néanmoins l'amélioration clinique, n'a été quantifiée (échelle de l'INCAT) que chez 28 patients inclus dans une étude ouverte.

Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées.

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

011.1 Service Médical Rendu

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

► Intérêt de santé publique :

Les PIDC sont des pathologies graves qui constituent un fardeau de santé publique faible 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 donnée comparative disponible versus TEGELINE, 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'intérêt de santé publique pour PRIVIGEN dans cette indication.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (autre Ig IV et éventuellement, corticothérapie, plasmaphérèse).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRIVIGEN est important dans l'extension d'indication «Polyradiculonévrites 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 l'extension d'indication «Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)» et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles, la commission considère que, PRIVIGEN (IgIV) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à TEGELINE, l'autre IGIV possédant cette indication.

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 méconnues⁹, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, il existe peu de données épidémiologiques^{10, 11}.

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 immunoglobuline.

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, ainsi, l'extrapolation de ces données à l'ensemble des hôpitaux français, permettent d'estimer la population cible de PRIVIGEN dans cette extension d'indication à un maximum de 1 800 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

⁹ Vallat JM et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003;27(4):478-85.

¹⁰ Mygland Å. et al. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 157-165

¹¹ Chiò A. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 1349-1353

ANNEXE

SCORE INCAT (DE 0 A 10 POINTS)

Handicap des bras	<p>Les sujets sont interrogés et classés leur handicap est gradé selon leur capacité à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire et défaire les fermetures éclair et boutons • Se laver ou se brosser les cheveux • Utiliser un couteau et une fourchette ensemble • Manipuler (rammasser) des petites pièces de monnaie <p>Classification:</p> <p>0 = Pas de problèmes des membres supérieurs</p> <p>1 = symptômes mineurs, dans l'un ou les deux bras, sans incidence sur la capacité à accomplir l'une des fonctions suivantes: fermer toutes les fermetures éclair et les boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, manipuler de la petite monnaie</p> <p>2 = invalidité, dans un bras ou deux bras, affectant mais n'empêchant pas la réalisation des actions mentionnées ci-dessus</p> <p>3 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 1 ou 2 actions énumérées ci-dessus</p> <p>4 = invalidité, dans un bras ou deux bras, empêchant la réalisation de 3 ou de toutes les actions énumérées ci-dessus, mais certains mouvements volontaires sont encore possibles</p> <p>5 = incapacité à utiliser ses bras pour tout mouvement volontaire.</p>
	<p>Score INCAT pour les bras : <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/></p>
Handicap des jambes	<p>Classification:</p> <p>0 = la marche n'est pas affecté</p> <p>1 = la marche est affectée, mais marche indépendamment à l'extérieur</p> <p>2 = utilise habituellement un soutien unilatéral (bâton, béquille simple, 1 bras) pour marcher à l'extérieur</p> <p>3 = utilise habituellement un appui bilatéral (bâtons, béquilles, cadre, 2 bras) pour marcher à l'extérieur</p> <p>4 = utilise habituellement un fauteuil roulant pour se déplacer à l'extérieur, mais capable de se tenir debout et marcher quelques pas.</p> <p>5 = limité au fauteuil roulant, n'est pas capable de se tenir debout ni de marcher quelques pas</p>
	<p>Score INCAT pour les jambes : <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/></p>
	<p>Score INCAT total</p> <p>(somme des score Bras et Jambes)</p> <p><input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/></p>

Rappel des données disponibles pour TEGELINE dans les PIDC

Etude	Méthodologie	Critères de jugement	Résultats	Avis CT
LFB 43-64-404 (étude réalisée entre le 1 ^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2005)	Etude rétrospective, non comparative, réalisée chez 26 patients atteints de PIDC et naïfs d'un traitement par IgIV Caractéristiques des patients à l'inclusion : Avant le traitement, le score de Rankin était de - 1 (5 patients), - 2 (11 patients), - 3 (6 patients), - 4 (4 patients)	Critère principal : Pourcentage de patients répondeurs après 4 mois. Un patient était considéré comme répondeur lorsque le score de Rankin avait diminué d'au moins 1 point par rapport au dernier score disponible avant traitement par Ig IV.	Une diminution d'au moins un point du score de Rankin par rapport l'état initial a été observée chez 13/25 (52%) patients traités par Ig IV (IC _{95%} = [0,313 ; 0,722]).	<u>Avis du 27/01/2010</u> SMR important ASMR : TEGELINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.
Etude 2008 Hughes	Idem PRIVIGEN			
Etudes Dyck, 1994 Hughes, 2001	Etudes comparatives IgIV vs échanges plasmatiques		NS	
Données de la littérature	4 études comparatives IgIV (autre que TEGELINE) versus placebo	Diminution des scores de sévérité sur différentes échelles (Neurological Disability Score, Average Muscle Score, Medical Research Council, échelle de Rankin)	Amélioration cliniquement pertinente démontrée avec les IgIV vs placebo	

Echelle de Rankin modifiée

Score	Description du handicap
0	Aucun symptôme
1	Pas de handicap malgré la présence de symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités quotidiennes habituelles
2	Léger handicap : incapable d'effectuer les tâches du point précédent mais capable de s'occuper de lui-même
3	Handicap modéré : nécessite une aide, mais capable de marcher seul
4	Handicap modérément sévère : nécessite une aide pour ses soins quotidiens, incapable de marcher sans aide
5	Handicap sévère : grabataire, incontinence, nécessitant l'aide et les soins d'une infirmière