



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 février 2012

KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 10 ml (CIP : 373 272-6)
Flacon en verre de 25 ml (CIP : 373 273-2)
Flacon en verre de 50 ml (CIP : 373 274-9)
Flacon en verre de 100 ml (CIP : 373 275-5)
Flacon en verre de 200 ml (CIP : 373 284-4)
Flacon en verre de 300 ml (CIP : 577 784-5)

Laboratoire BAXTER SAS

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)
Code ATC : J06BA02 (immunoglobulines)

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19/01/2006 ; 27/07/2011 (extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication dans le traitement immunomodulateur de « la neuropathie motrice multifocale »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

1.2. Indications thérapeutiques

« Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :

- Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.
- Infections bactériennes récurrentes et VIH congénital.

Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :

- Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki.
- **Neuropathie motrice multifocale (NMM).** »

1.3. Posologie et mode d'administration (cf. RCP)

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans la NMM :

Dose de charge : 2 g/kg pendant 2 - 5 jours

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

J	: antiinfectieux généraux a usage systémique
J06	: immunoserums et immunoglobulines
J06B	: immunoglobulines
J06BA	: immunoglobulines humaines normales
J06BA02	: Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Immunoglobulines humaines normales.

Seule TEGELINE (laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS) dispose d'une AMM dans l'indication « neuropathie motrice multifocale ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité de KIOVIG

Le laboratoire a soumis deux études à l'appui de sa demande d'extension d'indication dans le traitement immunomodulateur de la NMM :

- Etude 1, « multifocal motor neuropathy conversion study » : étude ouverte monocentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de KIOVIG chez 20 sujets précédemment traités par GAMMAGARD ;
- Etude 2, « initial treatment of multifocal motor neuropathy » : étude ouverte monocentrique ayant évalué l'efficacité de KIOVIG chez 8 patients atteints de NMM naïfs de tout traitement.

3.1.1. Etude 1 : étude de transfert de traitement de GAMMAGARD à KIOVIG chez des patients traités pour une NMM¹

Méthodologie

Il s'agit d'une étude monocentrique, ouverte, non contrôlée, prospective menée dans le centre médical universitaire d'Utrecht (Pays-Bas).

Objectif principal : évaluer l'efficacité et la tolérance de KIOVIG dans le traitement d'entretien de la NMM chez 20 sujets précédemment traités par GAMMAGARD².

Critères d'inclusion : sujets avec une NMM avérée ou probable selon les critères publiés (Van den Berg 2000 ; Asseldonk 2005) ayant été traités par GAMMAGARD sur une période d'au moins un an avant l'inclusion dans l'étude.

Traitements : les sujets inclus poursuivaient le traitement par GAMMAGARD aux doses habituelles durant 3 mois puis recevaient ensuite KIOVIG durant 9 mois à dose équivalente.

¹ Cats et al. New liquid intravenous immunoglobulin (10% IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy. J Neurol 2008; 255:1598-1599.

² GAMMAGARD a une AMM dans le traitement de la NMM aux Pays-Bas.

Critère principal d'efficacité : la force musculaire évaluée à l'aide de l'échelle Medical Research Council (MRC³).

La force musculaire était évaluée pour 10 groupes musculaires correspondant à un score maximal MRC de 100 (force normale). Les groupes musculaires évalués étaient les suivants : abduction de l'épaule, flexion et extension du coude, flexion et extension du poignet, flexion de la hanche, flexion et extension du genou, dorsiflexion et flexion plantaire de la cheville, des deux côtés.

Principaux critères secondaires : le handicap fonctionnel évalué à travers l'échelle GNDS (Guy's Neurological Disability Scale⁴) ainsi qu'une échelle d'auto-évaluation.

La force musculaire et le handicap fonctionnel étaient évalués à chaque visite :

- trois visites pendant la phase de traitement par GAMMAGARD (inclusion, après 6 semaines de traitement et après 12 semaines de traitement) ;
- et trois visites après l'instauration du traitement par KIOVIG (après 6 semaines, 18 semaines et 36 semaines).

Résultats

Vingt patients avec une NMM avérée ou probable ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 53 ans (entre 37 et 67 ans) et le ratio homme/femme était de 4 pour 1.

Résultats d'efficacité à 9 mois :

Il n'a pas été observé de différence de force musculaire entre la période de traitement par GAMMAGARD et la période de traitement par KIOVIG (Test de Wilcoxon : $p = 0,126$).

Pour les membres supérieurs, il n'a pas été observé de différence de handicap fonctionnel évalué par l'échelle GNDS et pour les membres inférieurs, il a été rapporté pour un patient une diminution de 1 point sur cette échelle.

Suivi à deux ans :

19/20 patients de l'étude principale ont participé à une étude de suivi à deux ans.

Il a été observé une diminution du score MRC (une unité ou plus) chez 3 patients et une augmentation du score MRC (une unité ou plus) chez 3 patients.

En termes de handicap fonctionnel, il a été observé une augmentation d'une unité du score GNDS chez 3 patients. Quatre patients ont nécessité une augmentation des doses de KIOVIG (5 g/ 3 semaines à 5 g/ 1 semaine). Un seul patient a nécessité une dose plus faible de KIOVIG.

Selon le laboratoire, l'augmentation de la dose d'IgIV n'était pas spécifique au traitement par KIOVIG, mais plutôt à l'évolution naturelle de la maladie.

3.1.2. Etude 2 : efficacité de KIOVIG chez des patients naïfs de traitement

Méthodologie

Il s'agit d'une étude ouverte, non contrôlée, prospective, monocentrique menée entre 2007 et 2010 dans le centre médical universitaire d'Utrecht (Pays-Bas).

Objectif principal : évaluer l'efficacité de KIOVIG chez des patients naïfs de traitement.

Critères d'inclusion : sujets avec une NMM nouvellement diagnostiquée naïfs de tout traitement.

Traitements : KIOVIG était administré d'abord durant cinq jours consécutifs à une dose cumulative de 2 g/kg de poids corporel (0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs).

³ L'échelle MRC permet de coter le déficit moteur sur une échelle de 0 (aucun mouvement) à 5 (force normale)

⁴ L'échelle GNDS est un score global de 26 groupes musculaires qui évalue la force musculaire, les réflexes et les tremblements. Pour chaque groupe musculaire, le barème suivant est appliqué :

Evaluation de la force musculaire : 0 (normale) à 4 (paralysie)

Evaluation des réflexes : 0 (normaux) à 2 (absents)

Evaluation des tremblements : 0 (absents) à 1 (présents)

Pour mesurer l'ampleur et la durée de l'effet du premier traitement IgIV, les patients étaient suivis jusqu'à ce que leur force musculaire revienne au niveau pré traitement. Dès lors, une seconde cure d'IgIV était administrée (0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs) et le traitement d'entretien était initié (0,4 g/kg toutes les 2 à 4 semaines).

Critères d'efficacité : la force musculaire évaluée à l'aide de l'échelle Medical Research Council (MRC) et le handicap fonctionnel (critère secondaire) évalué avec l'échelle GNDS (Guy's Neurological Disability Scale) ainsi qu'une échelle d'auto-évaluation.

Résultats

Huit patients avec une NMM nouvellement diagnostiquée ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 47 ans.

Résultats d'efficacité :

Les scores MRC et GNDS de chaque patient sont présentés dans les tableaux 1 et 2. L'effet maximal a été atteint après 4 à 6 semaines de traitement lors de la première cure de KIOVIG. Avant la seconde cure (5 à 12 semaines après la première cure), le score MRC sommé est revenu au niveau du pré traitement chez tous les patients ; le score MRC sommé étant inférieur à celui mesuré à l'inclusion pour 6 patients.

Après un à 3 ans de traitement d'entretien, le score MRC sommé est resté égal (pour 6 patients) ou supérieur (pour 1 patient) au score maximal observé après la première cure.

Chez 7/8 patients, le score GNDS de handicap des membres supérieurs s'est amélioré après la première cure d'IgIV avant de revenir au score initial pré traitement avant la seconde cure (pour le patient 8, le score est resté stable). Après un à 3 ans de traitement d'entretien, le score GNDS pour les membres supérieurs est resté égal au score maximal après la première cure pour 7 patients.

A l'inclusion le score de handicap des membres inférieurs était bas (0 ou 1) chez 7 des 8 patients et est demeuré inchangé tout au long de l'étude.

Tableau 1. Score MRC sommé chez les patients atteints de NMM

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Score MRC sommé								
Avant la première cure	96	96	98	98	95	95	95	95
Effet maximal après la première cure (à 4 à 6 semaines)	99	98	99	100	99	97	98	96
Avant la seconde cure	96	97	97	n.d	96	95	95	n.d
Effet maximal après la seconde cure	99	98	99	n.d	99	97	98	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	99	98	100	100	99	97	98	n.d
Durée de l'effet de la première cure (en semaines)	6	8	8	8	9	12	5	15
Durée du traitement d'entretien par IgIV (en années)	3	3	3	2	2	1	2	n.d
Dose d'IgIV par semaine (en g/kg poids corporel) durant la période de suivi	0,13	0,10	0,10	0,07	0,10	0,07	0,25	n.d

Tableau 2. Score GNDS chez les patients atteints de NMM

Patient no.	1	2	3	4	5	6	7	8
Score GNDS Membres supérieurs								
Avant la première cure)	2	3	3	2	2	2	2	2
Effet maximal après la première cure	1	2	2	1	1	1	1	2
Avant la seconde cure (force musculaire au niveau de la baseline)	2	3	3	n.d	1	1	1	n.d
Effet maximal après la seconde cure	1	2	2	n.d	1	1	1	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	1	2	2	1	1	1	1	n.d
Score GNDS Membres inférieurs								
Avant la première cure)	1	2	0	0	0	0	0	0
Effet maximal après la première cure	1	1	0	0	0	0	0	0
Avant la seconde cure (force musculaire au niveau de la baseline)	1	2	0	0	0	0	0	n.d
Effet maximal après la seconde cure	1	1	0	0	0	0	0	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	1	1	0	0	0	0	0	n.d

3.2. Efficacité des immunoglobulines intraveineuses

Une revue systématique Cochrane⁵ a porté sur l'efficacité et la tolérance des IgIV dans le traitement de la NMM. Quatre études randomisées contrôlées versus placebo correspondant à un total de 34 patients ont été incluses.

Les principaux résultats d'efficacité des IgIV comparativement au placebo sont :

- une amélioration de l'incapacité motrice (critère principal) pour une proportion plus élevée mais non significative de patients : une amélioration de l'incapacité motrice a été observée chez 7/18 patients (39 %) traités par IgIV versus 2/18 (11 %) des patients ayant reçu le placebo (différence non significative : risque relatif [RR] = 3,00 ; IC 95 % [0,89 à 10,12]). Selon les auteurs, ces résultats non significatifs peuvent être notamment dus à un manque de puissance statistique.
- une amélioration significative de la force musculaire : une amélioration de la force musculaire a été observée chez 21/27 patients (78 %) traités par IgIV versus 1/27 patients (4 %) parmi ceux ayant reçu le placebo (RR : 11,00 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 2,86 à 42,25).

La question de l'extrapolation de résultats issus d'IgIV de marques différentes est discutée dans le rapport d'évaluation de l'agence européenne⁶. Selon le CHMP, en complément des données d'efficacité évaluant spécifiquement KIOVIG, l'extrapolation de données d'efficacité issues d'autres IgIV peut être prise en compte.

⁵ Van Schaik IN et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2005 Apr 18;(2):CD 004429.

⁶ KIOVIG. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. 2011. (EMA/H/C/000628/II/0037)

3.3. Tolérance

3.3.1. Données de tolérance issues des études cliniques

- Données de tolérance issues des études 1 et 2

Dans l'étude 1, 7 patients sur 19 (36,8%) ont présenté au moins un effet indésirable. Tous les effets indésirables étaient classés comme non graves et incluaient des réactions cutanées, de la fatigue et des céphalées. Un seul patient est revenu au traitement par GAMMAGARD à cause de vertiges ressentis lors du traitement par KIOVIG.

Aucune donnée de tolérance n'a été transmise concernant l'étude 2 (vérification en cours auprès du laboratoire).

- Données de tolérance issues de la revue Cochrane⁵

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec les IgIV étaient des céphalées, des éruptions cutanées, de la fièvre et des frissons.

3.3.2. Données de pharmacovigilance

KIOVIG a obtenu une AMM en Europe le 19 janvier 2006.

La majorité des effets indésirables rapportés avec KIOVIG sont des effets indésirables connus des immunoglobulines : fièvre, frissons, maux de tête, nausées, vomissements et réactions d'hypersensibilité.

KIOVIG fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR). Les risques importants identifiés surveillés dans le cadre du PGR sont les suivants : insuffisance rénale, événements thromboemboliques, syndrome de méningite aseptique, lésion aiguë du poumon liée à la transfusion (TRALI) manifestations allergiques, hémolyse, réactions d'hypersensibilité et altération de la réponse aux vaccins à virus vivant atténué.

3.4. Conclusion

Les données de la littérature⁵ indiquent un effet positif de la classe des IgIV dans le traitement de la NMM.

En complément des données de la littérature, le laboratoire a présenté deux études monocentriques non comparatives évaluant KIOVIG chez des patients atteints de NMM :

- dans l'étude 1 évaluant l'efficacité de KIOVIG chez 20 patients précédemment traités par GAMMAGARD, une majorité de patients est resté stable cliniquement en termes de force musculaire et de handicap après le transfert de traitement de GAMMAGARD à KIOVIG.
- dans l'étude 2 évaluant l'efficacité de KIOVIG chez 8 patients naïfs de traitement, le score MRC sommé est demeuré égal (pour 6 patients) ou supérieur (pour 1 patient) au score maximal mesuré 4 à 6 semaines après la première cure.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La neuropathie motrice multifocale est une maladie rare se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie⁷.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres IgIV (seule la TEGELINE dispose d'une AMM dans cette indication en France).

Le service médical rendu de KIOVIG dans la neuropathie motrice multifocale est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

KIOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge des patients atteints de neuropathie motrice multifocale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les choix de traitement pour les NMM sont limités. Les IgIV sont le traitement recommandé en première intention malgré les limites des données d'efficacité publiées^{8,9}.

La dose initiale recommandée est de 2 g/kg perfusée en 2 à 5 jours. La poursuite des cures d'IgIV doit être guidée par la réponse des patients (lorsque le traitement est poursuivi, les doses d'entretien recommandées sont 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines).

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques indiquent que la prévalence de la maladie serait estimée entre 1 et 2/100 000 habitants¹⁰. Ainsi, le nombre de patients atteints de NMM en France pourrait se situer entre 600 et 1200 patients.

⁷ La neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (NMM) est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique. La maladie débute dans 80 % des cas entre 20 et 50 ans, avec une nette prédominance masculine (sex ratio H/F= 2,6 :1). La maladie se déclare habituellement dans un membre supérieur. L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluri-tronculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

⁸ EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008;15:893-908.

⁹ European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. 2011.

¹⁰ Nobile-Orazio E. et al. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. Muscle and Nerve 2005. 31 :663-680

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence souhaite être tenue informée des résultats de l'étude randomisée, en cross-over, en double-aveugle (étude Baxter 160604) actuellement menée aux USA dont l'objectif est d'évaluer KIOVIG chez des sujets atteints de NMM.