



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 janvier 2010

### TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion

Flacon de poudre de 0,5 g et flacon de solvant de 10 ml avec dispositif de transfert et aiguilles (CIP : 559 895-3)

Flacon de poudre de 2,5 g et flacon de solvant de 50 ml avec dispositif de transfert et aiguilles (CIP : 559 897-6)

Flacon de poudre de 5 g et flacon de solvant de 100 ml avec dispositif de transfert et aiguilles (CIP : 559 898-2)

Flacon de poudre de 10 g et flacon de solvant de 200 ml avec dispositif de transfert et aiguilles (CIP : 559 899-9)

### **LFB-BIOMEDICAMENTS**

« Immunoglobuline humaine normale »

Code ATC : J06BA02

Liste I

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.

Date de l'AMM : 2 septembre 1996

Modification de l'AMM : 24 février 2009 (extension d'indication aux polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication aux polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

« Immunoglobuline humaine normale »

### 1.2. Indication

- « 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,
    - l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.
- Traitement immunomodulateur :
  - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes,
  - rétinobulbite de Birdshot,
  - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte,
  - neuropathie motrice multifocale (NMM),
  - **polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).**
- Maladie de Kawasaki. »

### 1.3. 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 IV), *in vivo* chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. »

**« Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) :**

**La posologie de 2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue 4 mois maximum, en fonction de la réponse au traitement.**

**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. »**

Pour les autres indications, voir le RCP.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
J06	Immunsérums et immunoglobulines
J06B	Immunoglobulines
J06BA	Immunoglobulines humaines normales
J06BA02	Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

## **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

### 2.2.1. Médicaments strictement comparables

TEGELINE est la seule spécialité d' « immunoglobuline humaine normale » indiquée dans le traitement polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.

### 2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Sans objet.

## **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

CORTANCYL (prednisone) et SOLUPRED (prednisolone) ont une indication proche, dans le traitement de la polyradiculonévrite idiopathique démyélinisante chronique.

# 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose sur une étude clinique rétrospective (LFB 43-64-404) et des données de la littérature.

## **3.1. Efficacité**

### 3.1.1. Etude clinique rétrospective (LFB 43-64-404)

Il s'agit d'une étude rétrospective, non comparative, multicentrique, française réalisée chez 26 patients atteints de PIDC et naïfs d'un traitement par immunoglobulines en IV (Ig IV) et dont l'objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance de TEGELINE dans cette indication.

Cette étude a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 (première cure d'Ig IV) et le 31 décembre 2005 (dernière cure de d'Ig IV)

#### Critères d'inclusion :

- patient âgé de plus de 18 ans à la première cure d'Ig IV,
- patient ayant un diagnostic de PIDC :
  - handicap sur l'échelle de Rankin  $\geq 1$  (voir tableau 1),
  - signes électrophysiologiques ou histologiques de démyélinisation primaire,
  - état clinique stable ou s'aggravant (ne s'améliorant pas spontanément) :
  - caractérisé par un déficit moteur ou sensitivomoteur globalement symétrique touchant plus d'un membre, réflexes ostéo-tendineux diminués ou abolis, installation progressive ou à rechutes, résultant d'une neuropathie installée sur plus de 2 mois.
- ancienneté de la maladie supérieure à 6 mois,
- patient n'ayant jamais été traité par une immunoglobuline humaine normale avant la 1<sup>ère</sup> cure d'Ig IV (patient naïf).
- Patient ayant reçu sa première cure d'Ig IV entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2004.

#### Critères de non-inclusion :

- Atteinte électrophysiologique axonale sévère limitée aux membres supérieurs, syndrome moteur pur répondant aux critères diagnostiques des neuropathies motrices avec blocs de conduction persistants, patient s'améliorant spontanément.

- Maladie systémique associée qui pourrait être la cause d'une neuropathie (cancer, lupus érythémateux disséminé, diabète, paraprotéïnémie et paraprotéïnurie en cas de résultats obtenus dans les 6 derniers mois, infection VIH).
- Patient ayant été traité par corticoïdes par voie générale, Ig IV, échanges plasmatiques, ou par tout immunosuppresseur dans les 6 mois qui précèdent l'inclusion à l'exception des corticoïdes administrés à dose constante depuis au moins 3 mois précédant l'inclusion, des immuno-suppresseurs s'ils sont instaurés à la première cure d'Ig IV ou s'ils sont administrés à dose constante depuis au moins 6 mois précédant l'inclusion.

**Critère de jugement 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.

Le pourcentage de répondeurs avec les Ig IV a été comparé à celui de patients traités par placebo estimé à partir des données issues de la méta-analyse de van Schaik<sup>1</sup>.

Pour les patients chez lesquels le score de Rankin n'avait pas été évalué à 4 mois (n = 8), le dernier score disponible avant 4 mois était imputé au score manquant à 4 mois.

**Tableau 1 : 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, incontinent, nécessitant l'aide et les soins d'une infirmière

**Parmi les critères secondaires de jugement** : évaluation globale par l'investigateur après 4 mois.

#### Résultats :

Une population de 26 patients a été incluse (15 hommes et 11 femmes) âgés de 51 ans en moyenne. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 4,9 ans en moyenne. Le handicap était moteur chez 100% des patients, sensitif chez 80,8% des patients et asymétrique chez 26,9% des patients. Les critères physiologiques étaient conformes à la définition du groupe européen de l'INCAT<sup>2</sup> dans 100% des cas. L'évolution de la maladie était progressive chez 69,2% de patients et à type de rechute chez 30,8%. Le suivi moyen au cours de l'étude a été de 9,4 mois.

Avant le traitement, le score de Rankin était de 1 chez 5 patients, de 2 chez 11 patients, de 3 chez 6 patients, de 4 chez 4 patients et de 5 chez aucun patient.

La dose moyenne d'Ig IV administrée a été de 1,8 g/kg  $\pm$  0,4 g/kg/cure et la dose médiane d'Ig IV a été 2 g/kg. Le nombre moyen de cures par patient a été de 3 (1-6).

A 4 mois, le score de Rankin était disponible pour 25/26 patients et l'évaluation de l'efficacité pour 21/26 patients.

L'analyse a été réalisée sur 25 patients (1 patient exclu car traité par corticothérapie).

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<sub>95%</sub> = [0,313 ; 0,722]).

<sup>1</sup> van Schaik IN et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. Lancet Neurol 2002; 1:491-8

<sup>2</sup> European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Dans la méta-analyse de van Schaik (2002), le pourcentage de répondeurs sous placebo a été de 15%. La différence observée entre le groupe Ig IV de l'étude LFB 43-64-404 (52%) et le groupe placebo historique (15%) est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

Les investigateurs ont estimé qu'après 4 mois, 18/21 patients avaient répondu favorablement au traitement : 14 avaient vu leur état neurologique amélioré, 3 étaient restés stables et 1 était en rémission. Une aggravation de l'état neurologique avait été observée chez 3 patients alors que la réponse initiale au traitement avait été favorable. Pour 4 patients, l'évaluation n'a pu être réalisée en raison de données manquantes.

Note : l'interprétation des résultats doit prendre en compte la méthodologie rétrospective de l'étude.

### 3.1.2. Données de la littérature

Le laboratoire a sélectionné les quatre études publiées dans la littérature ayant comparé l'efficacité des Ig IV à celle du placebo au moment de la conception de l'étude LFB 43-64-404.

#### **Etude Hahn (1996)<sup>3</sup> :**

Etude *versus* placebo, en double aveugle, en cross-over (2 périodes de 4 semaines) ayant inclus 30 patients atteints de PIDC évoluant de façon progressive ou par rechute (critères de l'AAN<sup>4</sup>). Les patients ont reçu une cure d'Ig IV de 0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs ou du placebo et ont été évalués après 4 semaines. Un patient ayant une diminution du score NDS  $\geq 20$  points était considéré comme répondeur.

Sur les 25 patients ayant terminé les 2 périodes du cross-over, il a été observé une diminution par rapport à l'état initial de  $24,4 \pm 5,4$  points du score NDS<sup>5</sup> chez les patients traités par Ig IV.

Dans l'analyse portant sur la 1<sup>ère</sup> période du cross-over (soit 15 patients dans chaque groupe), il a été observé chez les patients traités par Ig IV une diminution par rapport à l'état initial de  $35,6 \pm 25$  points du score NDS. Dans les 2 analyses, les patients sous placebo ont eu en moyenne une augmentation du score NDS d'environ 5 points et les différences observées versus Ig IV ont été statistiquement significatives ( $p < 0,002$  et  $p < 0,0001$ ).

#### **Etude Mendell (2001)<sup>6</sup> :**

Etude *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 33 patients atteints de PIDC selon les critères de l'AAN. Les patients ont reçu 2 cures d'Ig IV comportant une administration de 1 g/kg à J1, J2 et J21 ( $n = 30$ ) ou du placebo ( $n = 23$ ). Les patients ont été évalués à J42.

A J42, une amélioration du score moyen AMS<sup>7</sup> a été observée en faveur du traitement par Ig IV par rapport au placebo ( $0,63 \pm 0,16$  vs  $-0,10 \pm 0,10$ ,  $p = 0,006$ ) et une augmentation du score AMS a été observée chez 76% des patients traités par Ig IV.

---

<sup>3</sup> Hahn A.F et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996 ; 119 : 1067-1077

<sup>4</sup> American Academy of Neurology

<sup>5</sup> Neurological Disability Score : échelle composite qui évalue l'atteinte des paires crâniennes (6 items ; droit et gauche ; 6 stades), les déficits moteurs (19 items ; droit et gauche ; 6 stades), les déficits moteurs (19 items ; droit et gauche ; 6 stades), les déficits réflexes ostéo-tendineux (5 items ; droit et gauche ; 3 stades) et les déficits sensitifs (8 items ; droit et gauche ; 3 stades).

<sup>6</sup> Mendell J.R et al and the Working Group on Peripheral Neuropathy. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; 56 February (2 of 2): 445-449

Notes : Le schéma posologique du traitement par Ig IV n'est pas conforme à celui validé dans l'AMM.

**Thompson (1996)<sup>8</sup> :**

Etude *versus* placebo, en double aveugle, en cross-over (2 périodes de 4 semaines) ayant inclus des patients atteints de PIDC évoluant de façon progressive ou par rechute (critères de l'AAN. Les patients ont reçu une cure d'Ig IV de 0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs ou du placebo et ont été évalués après 4 semaines. Une amélioration cliniquement pertinente était définie par l'amélioration d'au moins 3 critères parmi 6 (différentes échelles ou tests évaluant la mobilité dont le score MRC<sup>9</sup>). Le protocole prévoyait d'inclure 15 patients, cependant, l'inclusion de patients a été arrêtée prématurément après le 7<sup>ème</sup> patient suite à la publication des résultats positifs de l'étude de Hahn (1996). Une amélioration cliniquement pertinente a été observée chez 3 patients sur 7 traités par Ig IV à 4 semaines et chez 2 patients sur 7 à 6 mois et 1 an.

**Vermeulen (1993)<sup>10</sup> :**

Etude *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 28 patients atteints de PIDC selon les critères de l'AAN. Les patients ont reçu une cure d'Ig IV de 0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs ou le placebo et ont été évalués à J16 et J21 après le traitement. Le nombre de patients ayant eu une amélioration d'au moins 1 point sur l'échelle de Rankin a été de 4/15 patients traités par Ig IV et 3/13 patients sous placebo.

Note : l'hypothèse retenue pour le calcul de l'effectif de l'étude ne prévoyait pas d'amélioration dans le groupe placebo.

### 3.1.3. Données complémentaires au dossier

#### Etude publiée versus placebo

**Hughes (2008)<sup>11</sup>**

Etude *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, en cross-over, réalisée chez 117 patients atteints de PIDC selon les critères du groupe européen de l'INCAT. Les patients ont reçu une cure d'Ig IV de 2 g/kg sur 2 à 4 jours ou le placebo puis une cure d'Ig IV de 1 g/kg sur 1 à 2 jours ou le placebo toutes les 3 semaines pendant 24 semaines pour la première période. Les patients qui ne répondaient pas au traitement à l'issue de la première période recevaient l'autre traitement pendant la deuxième période. Un répondeur était défini par une amélioration  $\geq 1$  point sur l'échelle de déficit de l'INCAT<sup>12</sup> ou un score stable pendant 6 semaines ou une amélioration suivie d'une détérioration du score à la valeur basale ou à une valeur inférieure pendant 6 semaines ou plus.

---

<sup>7</sup> Average Muscle Score : score mesurant la force musculaire, l'AMS correspond à la moyenne du score MRC (voir référence 9) modifié, étendu à 10 points, sur 34 muscles.

<sup>8</sup> Thompson N. et al. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996 ; 243 : 280-285

<sup>9</sup> Medical Research Council : échelle de déficit basée sur la cotation de la force musculaire par muscle ou groupe de muscles de 0 (paralysie complète) à 5 (force normale). Chaque membre est coté de 0 à 15. Le score total va de 0 (tétraplégie complète) à 60 (force musculaire normale).

<sup>10</sup> Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1993; 56: 36-39

<sup>11</sup> Hughes RAC et al. Intravenous immunoglobulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44

<sup>12</sup> INCAT disability score : échelle de déficit cotée de 0 à 12.

Le pourcentage de patients répondeurs après les 24 premières semaines de traitement (critère principal de jugement) a été de 54% (32/59) dans le groupe de patients traités par Ig IV et 21% (12/58) dans le groupe placebo (analyse en ITT,  $p = 0,0002$ ). Les résultats ont été similaires durant la deuxième période.

Note : le schéma posologique du traitement par Ig IV n'est pas conforme à celui validé dans l'AMM.

#### Etudes publiées versus comparateurs actifs

Deux études randomisées, en cross-over de deux périodes de 6 semaines, ont comparé l'une, en simple aveugle chez 20 patients, les Ig IV aux échanges plasmatiques (Dyck, 1994<sup>13</sup>), l'autre, en double-aveugle chez 32 patients, les Ig IV à une cure orale de prednisolone (Hughes, 2001<sup>14</sup>). Ces études n'ont pas mis en évidence de différence entre les traitements.

Note : Ces études ont comporté des biais méthodologiques importants, notamment un schéma posologique des Ig IV non conforme à l'AMM et pas d'analyse en ITT (analyse sur 17 patients) dans l'étude de Dyck, un arrêt prématuré de l'étude (analyse sur 24 patients), un manque de puissance (40 patients prévus pour mettre en évidence une différence entre les traitements avec une puissance de 80% et un risque  $\alpha$  de 5%) et un schéma posologique de la prednisolone non conforme aux pratiques habituelles dans l'étude de Hughes (60 mg/jour pendant 2 semaines, 40 mg/j pendant 1 semaine, 30 mg/j pendant 1 semaine, 20 mg/j pendant 1 semaine, 10 mg/j pendant 1 semaine et 10 mg/j pendant 1 semaine).

### **3.2. Tolérance**

Dans l'étude rétrospective LFB 43-64-404, les patients ont été suivis pendant  $9,4 \pm 3,8$  mois en moyenne (médiane de 9,9 mois) et ont reçu  $3 \pm 2$  cures d'Ig IV en moyenne. Trente événements indésirables ont été rapportés qui ont concerné 16/26 patients, incluant 29 non graves et 1 grave mais non lié au traitement.

Les événements indésirables probablement liés au traitement ont été une leucopénie (1 patient), une thrombopénie (1 patient), des nausées (1 patient), une hyperthermie (1 patient), des étourdissements (1 patient), des céphalées (8 patients), une insomnie (1 patient) et une laryngite (1 patient).

Les événements indésirables possiblement liés au traitement ont été une réaction au site d'injection (1 patient), une réaction cutanée locale (1 patient), une éruption (1 patient) et des paresthésies (1 patient).

Le dernier PSUR de TEGELINE couvrant la période du 1<sup>er</sup> février 2008 au 31 janvier 2009, n'a pas fait apparaître de signal de tolérance nouveau par rapport au RCP.

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité du traitement par Ig IV chez les patients atteints de polyradiculonévrites inflammatoires chroniques a été évaluée à partir d'une étude rétrospective non comparative réalisée par le laboratoire et des données de la littérature issues d'études comparatives versus placebo, randomisées et en double aveugle.

---

<sup>13</sup> Dyck PJ et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994 Dec; 36(6): 838-45

<sup>14</sup> Hughes RAC et al. INCAT Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *An Neurol* 2001 Aug; 50(2): 195-201

Dans une étude rétrospective chez 25 patients (sur les 26 inclus au départ) une amélioration cliniquement pertinente, définie par une diminution moyenne du score de Rankin d'au moins un point, a été observée chez 13/25 (52%) patients traités par Ig IV ( $IC_{95\%} = [0,313 ; 0,722]$ ).

Sur cinq études publiées *versus* placebo, randomisées, en double-aveugle, trois ont montré une différence statistiquement significative en faveur des Ig IV en termes de réduction du déficit musculaire ou sensitif :

- étude Hahn (1996) chez 25 patients : après 6 semaines de traitement, amélioration d'environ 30 points par rapport au placebo du score NDS, une différence de 20 points étant considérée comme cliniquement pertinente,
- étude Mendell (2001) chez 33 patients : après 6 semaines de traitement, score AMS de  $0,63 \pm 0,16$  avec les Ig IV vs  $-0,1 \pm 0,1$  avec le placebo
- étude Hughes (2008) chez 117 patients : après 24 semaines de traitement, pourcentage de répondeurs (réponse définie par une amélioration  $\geq 1$  point sur l'échelle de déficit de l'INCAT) de 54% (32/59) avec les Ig IV et de 21% (12/58) avec le placebo.

Dans une étude (Thompson, 1996), arrêtée prématurément suite à la publication des résultats positifs de l'étude de Hahn (1996), une amélioration clinique (définie par l'amélioration d'au moins 3 critères parmi 6 comportant différentes échelles ou tests évaluant la mobilité dont le score MRC) a été observée chez 3 patients sur 7.

Dans une étude (Vermeulen, 1993) chez 28 patients, aucune différence significative n'a été observée entre le traitement par Ig IV et le placebo.

Au vu de ces données, la quantité d'effet observée avec les Ig IV *versus* placebo apparaît importante mais le niveau de preuve de la démonstration de cette efficacité est faible (une étude rétrospective avec comparaison à un placebo historique, posologie pas toujours conforme à l'AMM dans les études publiées, arrêt prématuré de l'étude de Thompson, petits effectifs, étude de Vermeulen négative).

Deux études ont comparé les Ig IV à un traitement actif, l'une *versus* échanges plasmatiques (Dyck, 1994), l'autre *versus* corticothérapie orale (Hughes, 2001). Elles n'ont pas permis de mettre en évidence de différence entre les traitements.

Les principaux effets indésirables observés avec les Ig IV ont été des céphalées et des réactions locales ou au site d'injection.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des neuropathies inflammatoires, rares, acquises 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 des résultats présentés, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité est faible. L'impact sur la qualité de vie et sur le système de santé n'est pas documenté.

TEGELINE apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Toutefois, compte-tenu de la taille de la population, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TEGELINE dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques (corticothérapie, plasmaphérèse).

Le service médical rendu par TEGELINE 50 mg/ml est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

TEGELINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Selon les recommandations française du CEDIT<sup>15</sup> et européennes<sup>16, 17</sup>, les immunoglobulines humaines en IV représentent le traitement de première intention des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques.

La stratégie 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.
- Présence d'un handicap modéré à sévère avec atteinte sensitivo-motrice : dans cette situation, 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 (bonnes pratiques). Ainsi, pour les patients diabétiques, le traitement de choix est l'emploi d'Ig IV qui n'expose pas à une décompensation d'un diabète comme la corticothérapie.
- En cas de forme motrice pure : les Ig IV sont le traitement de choix. Si des corticoïdes sont utilisés, un suivi rapproché est nécessaire car un risque d'aggravation neurologique existe (bonnes pratiques).

---

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> 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

- En cas d'inefficacité des Ig IV ou de la corticothérapie, les échanges plasmatiques doivent être envisagés (Niveau A).
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques (bonnes pratiques).

#### **Traitement d'entretien :**

- Si la première ligne thérapeutique est efficace, le traitement doit être poursuivi jusqu'à atteindre le bénéfice maximum puis être adapté en fonction de la réponse individuelle (Bonnes pratiques).
- Pour les Ig IV, une fois la réponse clinique obtenue, il est recommandé :
  - de rechercher la dose d'Ig IV minimale efficace (bonnes pratiques),
  - de rapprocher les cures d'Ig IV afin d'éviter l'aggravation neurologique (toutes les 2 à 6 semaines),
  - de réduire les doses d'Ig IV avant d'espacer les cures d'un patient stabilisé (bonnes pratiques).
- Les corticoïdes doivent être maintenus à la dose initiale pendant 12 semaines avant de conclure à leur inefficacité. En cas de réponse, la décroissance des doses se fera progressivement sur 1 à 2 ans, jusqu'à la dose minimale efficace.
- Si la réponse au traitement par Ig IV ou corticoïde est jugée insuffisante par le médecin et le patient, ou si les doses d'entretien sont trop élevées, l'adjonction d'un autre traitement immunomodulateur pourra être envisagée. Cependant, aucun traitement immunomodulateur n'a été validé dans cette indication par une étude randomisée contrôlée.

#### **4.4. 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 méconnues<sup>18</sup>, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, il existe peu de données épidémiologiques<sup>19, 20</sup>. Celles-ci estiment la prévalence des PIDC de 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.

#### **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 les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

---

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Mygland Å. et al. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *European Journal of Neurology* 2001, 8: 157-165

<sup>20</sup> Chiò A. et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78: 1349-1353