



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 JANVIER 2021

*immunoglobuline humaine normale*  
**GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse**

**Extension d'indication**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères.

### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des poussées myasthéniques aiguës sévères.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GAMUNEX 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution injectable par voie intra-veineuse dans une extension d'indication d'AMM **obtenue le 13/02/2020** : « **immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères** ».

La Commission a déjà évalué GAMUNEX (immunoglobuline (IG) humaine normale) et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IGIV) et ayant les mêmes indications :

- dans son avis initial du 4 septembre 2019<sup>1</sup> dans l'ensemble des indications de traitement de substitution et dans plusieurs indications dans l'immunomodulation incluses dans le RCP commun défini par l'EMA en 2012<sup>2</sup> pour toutes les IGIV ainsi que dans l'indication « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) » ;
- dans son avis du 24 juin 2020<sup>3</sup>, dans une extension d'indication dans l'« immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

L'extension d'indication **dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères**, objet de la présente évaluation, est mentionnée dans la note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS) de 2019, qui comporte un tableau de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes<sup>4</sup> et qui recense toutes les indications dans lesquelles les IG peuvent être administrées. Dans les myasthénies, le libellé d'utilisation est le suivant : « Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte en cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication), en cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs ou en prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical ».

## 02 INDICATIONS

---

« Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps ;
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS) avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes ;
- Syndrome de Guillain Barré ;
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique) ;
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ;
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

<sup>2</sup> Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4.

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2020 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

<sup>4</sup> Ministère des solidarités et de la santé. NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Juin 2019. Consulté 09/12/2020 à l'adresse : [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/07/cir\\_44786.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/07/cir_44786.pdf)

## Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de :

- **Poussées myasthéniques aiguës sévères »**

## 03 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes de plus de 18 ans dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères.

Seule la TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) dispose spécifiquement d'une AMM et a été évaluée dans cette indication par la Commission de la Transparence.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>TEGELINE 50 mg/mL</b> , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)  <i>LFB-Biomédicaments</i>	Oui	« Traitement immunomodu- lateur : poussées aiguës de myasthénie »	Inscription : 20 juillet 2016	Important	ASMR V dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter toutefois que le tableau de la hiérarchisation des indications des IG humaines polyvalentes de la note d'information de la DGS de 2019<sup>4</sup>, indique qu'il est possible d'utiliser toutes les IG dans la myasthénie auto-immune grave en cas d'échec ou de contre-indications aux échanges plasmatiques. Ce tableau ne mentionne pas de nom de marque, et par conséquent l'ensemble des IG humaines polyvalentes peuvent être administrées (incluant donc CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN). Cependant, aucune de ces spécialités ne dispose d'une AMM dans l'indication des poussées myasthéniques aiguës contrairement à TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) et désormais GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

### 03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques (EP) sont indiqués en première intention dans les poussées aiguës sévères et les crises myasthéniques. Leur usage est fondé sur la pratique ainsi que les données de la littérature. Les IG sont indiquées en cas d'échec ou de contre-indications aux échanges plasmatiques et ne sont donc pas des comparateurs cliniquement pertinents<sup>4</sup>.

#### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication de l'AMM évaluée sont toutes les autres IG humaines, TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) ayant l'AMM, ainsi que CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN dont l'utilisation est prévue dans la note d'information de la DGS sur la hiérarchisation de l'utilisation des immunoglobulines bien que ne disposant pas d'une AMM.

## 04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats Unis

La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Non (non requise)	
Espagne	Non (non requise)	
Italie	Oui	AMM

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 05.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication des « poussées myasthéniques aiguës sévères » repose sur 5 études de phase III fournies par le laboratoire :

- Une étude GTI1305<sup>5</sup>, non comparative, prospective, en ouvert, réalisée chez 49 patients ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale),
- L'étude Zinman et al. 2007<sup>6</sup>, comparative versus placebo, en double aveugle réalisée chez 51 patients ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale),
- Deux études comparatives versus échange plasmatique :
  - o Barth et al. 2011<sup>7</sup> en simple aveugle réalisée chez 84 patients, ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale). Par ailleurs, l'étude Barnett et al<sup>8</sup> est une étude ayant analysé les résultats des questionnaires de qualité de vie MG-QOL-60 et MG-QOL-15 chez 62 patients de l'étude de Barth et al.
  - o Gadjos et al. 1997<sup>9</sup> en ouvert réalisée chez 87 patients, ayant reçu GAMMACHRON (immunoglobuline humaine normale),
- Une étude Gadjos et al. 2005<sup>10</sup> comparative de deux doses de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), en double aveugle réalisée chez 173 patients, ayant reçu TEGELINE (immunoglobuline humaine normale).

<sup>5</sup> Karelis G, Balasa R et al. A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. Eur Neurol. 2019;81:223-30.

<sup>6</sup> Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. 2007. Neurology 2007;68:837-41.

<sup>7</sup> Barth et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. 2011. Neurology 2011;76:2017-2023

<sup>8</sup> Barnett C Wilson G et al. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jan;84(1):94-7.

<sup>9</sup> Gadjos P, Chevret S et al. Clinical Trial of Plasma Exchange and High-dose Intravenous Immune Globulin in Myasthenia Gravis. 1997. Ann Neurol 1997;41:789-96.

<sup>10</sup> Gadjos P, Tranchant C et al. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immune Globulin. A Randomized Double-blind Clinical Trial. 2005. Arch Neurol. 2005;62:1689-93.

Parmi ces études, seule l'étude GTI1305 constitue une nouvelle donnée n'ayant jamais été analysée par la CT, par conséquent ses résultats seront décrits.

En effet, les autres études fournies ont toutes été prises en compte dans une revue systématique Cochrane publiée en 2012 évaluée par la Commission dans son avis du 20 juillet 2016<sup>11</sup> relatif à TEGELINE (immunoglobuline humaine normale). Ces résultats seront rappelés ci-après de même que les résultats de l'étude Schuchardt et al. 2002<sup>12</sup> comparative versus méthylprednisolone, contrôlée, randomisée et réalisée en double aveugle qui n'ont pas été fournis par le laboratoire GRIFOLS pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) mais déjà analysés dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui apportent des données seront également rappelés.

### 5.1.1 Etude GTI1305 (étude spécifique à GAMUNEX, n'ayant jamais été analysée par la CT)

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, prospective, en ouvert, non contrôlée qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de variation du score QMG<sup>13</sup> (Quantitative myasthenia gravis score), ainsi que la tolérance d'une administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) chez des patients ayant des poussées aiguës de myasthénie.

Parmi les critères d'inclusion dans l'étude, les patients devaient avoir un stade de sévérité de classe IVb ou V selon la classification *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)<sup>14</sup>.

Il était prévu d'administrer 2 doses de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) au total : 1 dose (1g/kg) à J0 puis 1 dose à J1. Le critère de jugement principal était la variation du score QMG entre J0 et J14. La population d'efficacité, sur laquelle le critère de jugement principal a été évalué, incluait tous les patients ayant reçu les deux doses de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (1g/kg sur 2 jours consécutifs) et ayant un score QMG valide à l'inclusion et à J14.

L'étude devait inclure 33 patients dans la population d'efficacité pour obtenir une amélioration cliniquement significative de 3,5 points dans la variation de score QMG, avec une puissance de 90%.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient les suivants et ne seront pas détaillés étant donné leur caractère exploratoire (absence de gestion de l'inflation du risque alpha) :

- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par l'échelle QMG de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 3 points de l'échelle QMG).
- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par le score d'activités quotidiennes de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 2 points du score Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile (MG-ADL)<sup>15</sup>).
- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par le score MG composite de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 3 points du score Myasthenia Gravis Composite (MG composite)).

Au total, 49 patients ont été inclus et ont reçu une première dose de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) à J0 puis 46 patients ont reçu une 2<sup>ème</sup> dose à J1 (3 patients ont arrêté le traitement dû à des événements indésirables). Tous les patients inclus avaient un stade de sévérité de classe IVb selon la classification MGFA.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur une population d'efficacité de 43 patients (critères d'inclusion non remplis pour 2 patients et administration incomplète pour un patient).

---

<sup>11</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 pour TEGELINE (immunoglobuline humaine normale).

<sup>12</sup> Schuchardt V, Kohler W et al. A randomized controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in myasthenia gravis: An interim analysis. 2002.

<sup>13</sup> QMG : Score QMG Quantitative myasthenia gravis score, seuil de pertinence clinique :  $\Delta\text{QMG} \geq 3,5$  points

<sup>14</sup> MGFA : Myasthenia Gravis Foundation of America, classification internationale permettant de décrire les stades de sévérité de la myasthénie.

<sup>15</sup> Le score « Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile » (MG-ADL) est un questionnaire évaluant les activités de la vie quotidienne sur 8 items permettant de définir un score global compris entre 0 (asymptomatique) et 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

Parmi les patients inclus, 69,4% (34/49) des patients étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 47,3 ( $\pm 15,22$ ) ans.

Les 43 patients de la population d'efficacité avaient un score QMG moyen de 22,0 (4,6) à l'inclusion et de 15,6 (5,14) à J14 soit une variation moyenne du score QMG de -6,4 ( $\pm 5,15$ ) (IC 95% = [- 7,957 ; - 4,787]).

Des analyses en sous-groupe du score QMG selon l'absence ou la présence de niveaux détectables d'anticorps anti-RACH (anti-récepteur de l'acétylcholine) à l'inclusion (J0) dans la population évaluable ont été effectuées, mais ne seront pas décrites en raison de leur caractère exploratoire dans cette étude monobras.

### **5.1.2 Rappel des données d'efficacité présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 16 juillet 2016**

Les données d'efficacité présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 Juillet 2016<sup>11</sup> étaient issues de la revue Cochrane et sont résumées dans le Tableau 1. L'efficacité des immunoglobulines chez les patients ayant des poussées aiguës de myasthénie a été comparée au placebo<sup>6</sup> (1 étude), aux échanges plasmatiques<sup>7, 9</sup> (2 études), à la méthylprednisolone<sup>12</sup> (1 étude) et une étude a comparé deux schémas posologiques de TEGELINE<sup>10</sup> (immunoglobuline humaine normale).

Le critère de jugement principal dans ces études était l'évolution du score de gravité de la myasthénie, exprimé par la différence entre le score de myasthénie moyen, SMM<sup>16</sup> ou le *Quantitative myasthenia gravis score*, QMG<sup>13</sup> mesuré avant le début du traitement (J0) et après la première perfusion d'immunoglobulines (J14 et/ou J28).

Le QMG est un score validé et reconnu par la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)<sup>14</sup>. Dans les études ayant utilisé le QMG, une évolution de 3,5 points était considérée comme ayant un impact clinique pertinent. Dans les études ayant utilisé le SMM, une évolution du score de 20 points était considérée comme pertinente<sup>17</sup>.

La rubrique « Résumé et Discussion » de l'avis de la Commission de la Transparence de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 juillet 2016 mentionnait :

« Les études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les immunoglobulines et le placebo ou la plasmaphérèse. Seule une analyse dans un sous-groupe définie a posteriori des patients atteints de myasthénie modérée à sévère (QMG >10,5) montre un effet modeste des immunoglobulines versus placebo : différence du score QMG de -3,39 IC95% [-5,88 ; - 0,90]. A noter que le seuil de pertinence clinique fixé dans cette étude (différence de 3,5 points sur le QMG) n'a pas été atteint.

Aucune étude n'a confirmé ce résultat par la suite. Cependant, il est à noter que ces études ont inclus des effectifs très faibles et le type d'immunoglobuline utilisée n'était pas spécifié. Les populations incluses étaient hétérogènes (la définition de poussées aiguës de myasthénie variant d'un essai à l'autre) et le critère d'évaluation d'efficacité n'était pas le même dans toute les études (QMG, SMM).

Au total, les données cliniques étayant l'utilisation de la TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit versus placebo et versus plasmaphérèse. »

<sup>16</sup> Score de Myasthénie Moyen (SMM) : compris entre 0 (déficit maximal) et 100 (force normale).

<sup>17</sup> Bedlack RS, Simel DL et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005 ; 64:1968-70.

**Tableau 1 : Rappel des données présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) issues de la revue Cochrane de 2012**

Etude	Schéma de l'étude	Critère évaluation	Groupe de traitement	Effectifs	Résultats sur le critère principal d'évaluation						
					Valeur à l'inclusion	Valeur à J14	Valeur à J28	Evolution entre J0 et J14	Evolution entre J0 et J28	Différence entre les groupes entre J0 et J14	Différence entre les groupes entre J0 et J28
<b>Barth et al, 2011<sup>7</sup></b>	Etude contrôlée évaluant IGIV-C (GAMUNEX-C) 2g/kg vs 5 EP Patients inclus : 84	QMG**	IGIV-C 2g/kg 5 EP	41 43	14,2 14,4	11,0 9,7	11,6 9,7	-3,2 -4,7	-2,6 -4,7	-1,5 [-3,4 ; 0,4]	-2,1 [-4,2 ; 0,0]
<b>Zinman et al., 2007<sup>6</sup></b>	Etude contrôlée évaluant IGIV-C (GAMUNEX-C) 2g/kg vs placebo Patients inclus : 51	QMG**	IGIV-C 2g / kg placebo	11 12	12,3 12,5	9,8 11,6	9,3 11,3	-2,5 -0,9	-3,0 -1,2	-1,6 [-3,2 ; 0,0]	-1,8 [-3,6 ; 0,0]
<b>Gajdos et al., 2005<sup>10</sup></b>	Etude contrôlée évaluant 2 doses d'IGIV (TEGELINE – LFB) Patients inclus : 173	SMM*	IGIV 1g / kg IGIV 2g / kg	81 87	49,56 50,47	65,06 69,77		+ 15,5 + 19,3		3,8 [-1,0 ; 8,7]	
<b>Gajdos et al., 1997<sup>9</sup></b>	Etude contrôlée évaluant IGIV (GAMMACHRON – LFB) vs 3 EP Patients inclus : 87	SMM*	3 EP IGIV 1,2 g / kg IGIV 2g / kg	41 23 23	50,5 53,3 52,0	67,1 65,7 70,9		+ 16,6 + 12,4 + 18,9		-1,0 [-7,7 ; 5,7]	
<b>Schuchardt 2002<sup>12</sup></b>	Essai contrôlé évaluant IgG IV 30g/j pendant 5 jours vs méthylprednisolone (MP) 1 à 1,5mg/kg pendant 14 jours Patients inclus : 33	QMG**	IgG MP	15 18	3,9 4,2	2,9 2,8		-1 -1,4		-0,4 [-1,2 ; 0,4]	

IGIV : immunoglobuline intraveineuse

EP : échange plasmatique

\*SMM : Score de Myasthénie Moyen, seuil de pertinence clinique :  $\Delta$ MMS\*  $\geq$  20 points

\*\*QMG : Score QMG Quantitative myasthenia gravis score, seuil de pertinence clinique :  $\Delta$ QMG  $\geq$  3,5 points

## 05.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études GTI1305 et Barnett et al de façon exploratoire à l'aide de 3 questionnaires : MG-ADL<sup>15</sup> (GTI1305), MG-QOL-60<sup>18</sup> (Barnett et al) et MG-QOL-15<sup>19</sup> (Barnett et al). En raison des limites méthodologiques (absence de double aveugle, étude GTI1305 non contrôlée), aucune conclusion formelle n'est retenue.

## 05.3 Tolérance

### 5.3.1 Données issues des études cliniques

#### 5.3.1.1 Rappel des données de l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 Juillet 2016

Les données suivantes ont été présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) et concernent 3 études issues de la revue systématique Cochrane publiée en 2012.

Dans l'étude Gadjos<sup>10</sup> 2005 ayant comparé 2 schémas posologiques (2g/kg et 1g/kg) de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), la tolérance a été évaluée chez 172 patients qui ont reçu le traitement en une unique injection.

Au total, 93 patients sur 172 (54,1 %) ont eu au moins un événement indésirable (EI) et 27 patients ont eu un EI grave durant les 15 jours de traitement, soit 176 EI dont 29 EI graves. Les EI ont été plus fréquemment observés dans le groupe 2 g/kg (104 EI) que dans le groupe 1 g/kg (72 EI). La plupart des EI ont été d'intensité faible à modérée (75 % dans le groupe 2g/kg versus 74 % dans le groupe 1g/kg). L'incidence des EI d'intensité sévère a été d'environ 20 % dans chaque groupe et 6 % des patients dans chaque groupe ont eu des EI d'intensité très sévère et/ou engageant le pronostic vital. Parmi les 29 EI graves, 18 ont été considérés comme étant reliés au traitement.

Concernant l'étude Zinman et al<sup>6</sup>, les EI les plus fréquents étaient les maux de tête (75% des patients du groupe GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) vs 19% du groupe placebo). Aucun EI grave n'est survenu.

Concernant l'étude Barth et al<sup>7</sup>, l'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes ainsi que les arrêts de traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- Groupe GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (n=41) : réaction allergique (2), nausées et vomissements (7), migraine (8), fièvre (3), frissons (2), anémie hémolytique (1), hypertension (1) ;
- Groupe EP (n=43) : Réaction citrate (6), accès veineux limité empêchant l'administration du traitement (4), vasospasmes (8), réaction vasovagale (2).

#### 5.3.1.2 Etude GTI1305

Dans cette étude, 79,6 % (39/49) des patients traités par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) ont eu au moins 1 événement indésirable (EI) et 61,2% (30/49) ont rapporté un total de 72 événements indésirables potentiellement liés au traitement. Les EI les plus fréquents (≥ 10%) ont été la céphalée (38,8% des patients) et la pyrexie (16,3% des patients). Le détail des événements indésirables survenus est présenté dans le Tableau .

Environ 67,3% des patients ont eu au moins un EI lié à la perfusion (persistant jusqu'à 72h) et un total de 72 EI liés à la perfusion ont été rapportés.

Au total, 21 des 49 patients (42,9%) avaient un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif à un certain moment après l'administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale). Il y a eu 2

<sup>18</sup> Questionnaire comprenant 60 items et classé de 0 (qualité de vie optimale) à 240 (qualité de vie dégradée au maximum)

<sup>19</sup> Questionnaire comprenant 15 items et classé de 0 (qualité de vie optimale)

événements hémolytiques indésirables d'anémie potentiellement liés à l'administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) rapportés chez 2 patients.

Pour environ 46% des patients les résultats de test de D-dimères sont passés de normal à élevé entre l'inclusion et le jour 1, 53% le jour 14 et 8,8% le jour 28. Aucun événement thrombolytique n'a été signalé dans cette étude.

Aucun EI grave, ni décès n'a été rapporté dans cette étude.

Trois patients (6,1%) ont interrompu l'étude en raison d'EI : deux patients en raison d'un seul EI (éruption prurigineuse ou urticaire) et un patient en raison de 5 EI (hypersensibilité, maux de dos, céphalées, myalgies et pyrexie).

Il y a eu un total de 3 interruptions de perfusion en raison d'EI (hypotension ; hypersensibilité ; nausées et vomissements).

**Tableau 2 : Résumé des événements indésirables dans l'étude GTI1305 (Population de tolérance)**

Paramètres	Total en nombre de patients N = 49 n (%)	Total en nombre d'événements indésirables n (%)
Tout EI	39 (79,6)	98
EI suspectés être liés au traitement	30 (61,2)	72
Céphalées	17 (34,5)	19 (19,4)
Pyrexie	8 (16,3)	9 (9,2)
Urticaire	4 (8,2)	4 (4,1)
Eruption	3 (6,1)	4 (4,1)
Syndrome grippal	3 (6,1)	3 (3,31)
EI graves (EIG)	0	0
EI entraînant l'arrêt de l'étude	3 (6,1)	7
EI liés à la perfusion	33 (67,3)	72

EI liés à la perfusion : EI se produisant de la 1<sup>ère</sup> perfusion jusqu'à 72 heures après la dernière perfusion

### 5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (tel que cité dans le PSUR établi pour la période allant du 1<sup>er</sup> juin 2016 au 31 mai 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques</li> <li>- Hémolyse</li> <li>- Evènements thromboemboliques</li> <li>- Insuffisance rénales aiguë</li> <li>- Méningite aseptique</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)</li> <li>- Risque théorique d'infection</li> <li>- Interaction avec les vaccins vivants atténués</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez l'enfant</li> <li>- Utilisation chez la femme enceinte et allaitante</li> </ul>

### 5.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier rapport de sécurité périodique pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL a été établi pour la période allant du 1<sup>er</sup> juin 2016 au 31 mai 2017. Le nombre total de perfusions administrées au cours de la période cumulative depuis l'autorisation initiale (2003) a été estimé à 7 208 700.

Un total de 2 725 cas associés à des effets indésirables suspectés a été rapporté dont 2 580 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL et 151 pour une IGIV non spécifiée. Il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance rapporté sur la période de ce PSUR.

### 5.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est mentionné :

« Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent :

- Frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- Réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B ou AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;
- (Rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ;
- (Rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ;
- (Très rarement), réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ;
- Cas de méningite aseptique réversible ;
- Cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- Cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI). »

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>20</sup>

Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir la myasthénie, la majorité des patients nécessitent néanmoins un traitement, médicamenteux ou non, afin de permettre l'atténuation des symptômes. La stratégie thérapeutique de la myasthénie est définie dans le Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) de la myasthénie auto-immune de 2015<sup>20</sup> et la circulaire de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes de la DGS<sup>4</sup>.

En cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, un traitement symptomatique à base d'anticholinestérases (Pyridostigmine bromide, Ambenonium chloride) constitue le traitement symptomatique de base dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de cette pathologie<sup>20</sup>. L'immunothérapie doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérases :

- Dans un premier temps, une corticothérapie, seule ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs (azathioprine ou mycophénolate mofetyl). Le choix du traitement repose avant tout sur le délai d'action, les contre-indications et sur le choix du patient.
- Dans un second temps, lorsque les traitements de première ligne ont été mal tolérés ou n'ont pas permis un contrôle suffisamment efficace de l'évolution de la maladie, l'utilisation de rituximab, ciclosporine, tacrolimus ou de cyclophosphamide peut être envisagée. Le choix du traitement repose avant tout sur la gravité du tableau clinique, sur les délais d'action et la tolérance de ces traitements. Ce choix thérapeutique complexe doit être fait dans le cadre d'un centre de référence de pathologie neuromusculaire.

En cas de thymome, une tumeur épithéliale thymique, il convient de mettre en place impérativement un traitement chirurgical de résection, quelle que soit la sévérité de la myasthénie, à l'exception des patients d'un âge avancé. En cas de thymome macro-invasif ou de thymome très extensif (et en cas de métastases), une radiothérapie complémentaire et une chimiothérapie peuvent respectivement être proposées.

<sup>20</sup> Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Myasthénie auto-immune. Juillet 2015

L'aggravation rapide sur quelques jours voire quelques heures des symptômes fait craindre une poussée aiguë sévère ou une crise myasthénique et impose au praticien la décision d'une hospitalisation d'urgence, éventuellement en service de réanimation avec la mise en place d'une assistance respiratoire. Si les symptômes sont rapides et sévères, l'appel du SAMU est notamment indiqué.

Les échanges plasmatiques (EP) sont alors indiqués en complément de la prise en charge en unité de soins afin de réduire l'intensité des symptômes. La note d'information de la DGS définit la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes<sup>4</sup>. **L'administration intraveineuse d'immunoglobulines est indiquée en cas d'échec ou d'impossibilité d'administration des EP.** Une seule IGIV, TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), est pour l'instant inscrite sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication « poussées myasthéniques aiguës ».

#### **Place de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans la stratégie thérapeutique :**

Dans la myasthénie aiguë sévère, la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est une alternative thérapeutique **en cas d'échec ou d'impossibilité d'administration** des échanges plasmatiques.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus la spécialité TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui dispose aussi d'une AMM et les autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales mentionnées dans la note d'information de la DGS de 2019, le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépendra par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

## **07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **07.1 Service Médical Rendu**

- ▮ La gravité de la myasthénie est liée au risque de complications respiratoires, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital lors d'une poussée aiguë.
- ▮ La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est un médicament à visée symptomatique des poussées aiguës sévères de myasthénie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen étant donné les faiblesses méthodologiques des études présentées, et le seuil de pertinence clinique du score QMG atteint dans une seule étude non contrôlée pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, avec TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui dispose d'une AMM, dans cette indication, ainsi que toutes les autres immunoglobulines CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN dont l'utilisation est prévue dans la note d'information de la DGS sur la hiérarchisation de l'utilisation des immunoglobulines.
- ▮ Il s'agit d'une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines, dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie.

#### **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital lors d'une poussée aiguë,
- de la faible prévalence de la pathologie, avec environ 3000 patients en France (cf rubrique 07.3 Population cible),
- du besoin médical déjà couvert par les autres immunoglobulines,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,

GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est important dans la nouvelle indication de l'AMM à savoir le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.**

## 07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de données comparatives de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) versus TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), seule IGIV ayant une AMM ou versus les autres spécialités à base d'immunoglobuline humaine dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères, la Commission considère que GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie.

## 07.3 Population cible

La population cible de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) correspond aux patients ayant des poussées myasthéniques aiguës sévères. Selon les données du Protocole National de Diagnostic et de Soins publiées en Juillet 2015, la prévalence des patients atteints de myasthénie serait estimée entre 50 et 200 par million d'habitants<sup>20</sup>.

Après extrapolation à la population française<sup>21</sup> et en tenant compte de la part de la myasthénie dans la population adulte caucasienne (environ 85 à 90% des cas)<sup>20</sup> Erreur ! Signet non défini., un maximum de 9 476 patients auraient une myasthénie en 2020. D'après le PNDS, environ 20 à 30% de ces patients sont à risque de présenter des poussées aiguës.

La population cible de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans cette indication peut donc être estimée à environ 3 000 patients<sup>22</sup>.

<sup>21</sup> Données INSERM disponibles au 1<sup>er</sup> janvier 2020

<sup>22</sup> Orphanet : Myasthénie auto-immune. <http://www.orpha.net>

## 08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 29 juillet 2020 Date d'examen et d'adoption : 6 janvier 2021
<b>Présentations concernées</b>	<u>GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse</u> 1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9) 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5) 1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2) 1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9) 1 flacon de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)
<b>Demandeur</b>	GRIFOLS FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale d'AMM dérogatoire par reconnaissance mutuelle : 10/01/2019
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament 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
<b>Code ATC</b>	J06BA02   Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire