

Libellé de la saisine : « Immunoglobulines intraveineuse (IgIV) dans le traitement des myopathies inflammatoires sévères ou corticorésistantes »

Spécialités actuellement commercialisées en France :
GAMMAGARD, SUBCUVIA et KIOVIG (Laboratoires Baxter),
SANDOGLOBULINE, PRIVIGEN et VIVAGLOBIN (Laboratoires CSL Behring),
TEGELINE (Laboratoires LFB-Biomédicament),
GAMMANORM, OCTAGAM (Laboratoires Octapharma).

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- ☐ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
- ☒ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- ☒ Maladie rare ou ALD
- ☒ Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
- ☒ Absence d'alternative appropriée et remboursable

Mais produit d'usage exclusivement hospitalier couvert par le PTT.

AVIS DE L'AFSSAPS

- Avis en date du 31 août 2009 et PTT des 24/10/2008 (polymyosites) et 20/12/07 (dermatomyosites).
-

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladies rares concernées

Myosites (ou myopathies inflammatoires) primitives soient :

- 1) Dermatomyosites,
- 2) Polymyosites
- 3) Myosites de chevauchement
- 4) Myosites à inclusions. Ces dernières ne répondent pas aux immunoglobulines.

Indications proposées à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement des dermatomyosites, polymyosites et myosites de chevauchement,

- Le plus fréquemment, en seconde intention, en association à la prednisone et aux immunosuppresseurs, en cas de réponse inadéquate à ces traitements.
- Plus rarement, l'usage en première intention en association à la prednisone et aux immunosuppresseurs peut être autorisé en cas de menace du pronostic vital.

Posologie et modalités d'utilisation

- la dose usuelle est de 2 g/kg/mois (calculé sur la masse maigre, notamment pour les patients obèses) avec une réévaluation à 3 et 6 mois. Les modalités d'arrêt ne sont pas codifiées (arrêt brutal, espacement des doses toutes les 6 semaines, utilisation de la demi-dose...). La poursuite des traitements au delà de 6 mois doit rester exceptionnelle.

La dose est délivrée en 2 jours si les fonctions rénales et cardiaques sont normales et en 5 jours pour les sujets à risque. Bien que des cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, le risque est plus élevé avec celles contenant du saccharose comme stabilisant. Aussi, chez les patients à risque de complication rénale, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. Les sujets à risque de complication rénale sont les insuffisants rénaux, les sujets âgés avec une hypovolémie et/ou une hyperviscosité, les sujets obèses et les patients sous médicaments néphrotoxiques et/ou diurétiques de l'anse.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Prescription hospitalière par un médecin exerçant dans les centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires ou des maladies auto-immunes.

Précautions d'emploi / Effets indésirables (Cf RCP des différents produits)

Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, baisse de pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir.

Rarement, les IgIV peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningites aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les IgIV.

Une élévation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées (voir plus haut chapitre posologie).

Très rarement : réactions thromboemboliques telle que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.

Nombre de patients concernés

- Polymyosite (PM) et dermatomyosites (DM) corticorésistantes :
Les PM et les DM sont des connectivites rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants et la prévalence de 14,8/100 000 personnes.
La corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) constitue le traitement de

première intention, active dans 50 à 70% des cas. Cependant, au fur et à mesure de l'évolution, 40 à 60% des PM et DM développent une résistance primitive ou secondaire, une intolérance ou une dépendance aux corticoïdes, justifiant l'adjonction d'immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) à but d'épargne cortisonique. En cas d'échec, la seconde ligne thérapeutique utilisera d'autres immunosuppresseurs ou les IgIV.

La population cible peut donc être estimée à environ 1 000 patients (avis d'expert).

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☐

Non ☐

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☐

Non ☐

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

L'Afssaps conclut à une insuffisance de données pour évaluer le rapport bénéfice/risque des IgIV et des immunosuppresseurs dans le traitement des myosites.

1. Polymyosites, Dermatomyosites et Myosites de chevauchement

Le traitement de ces myosites primitives reste encore empirique.

La corticothérapie constitue le traitement de première intention, active au long cours dans 50 à 70% des cas. En cas de corticorésistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de dépendance aux corticoïdes, une seconde ligne thérapeutique doit être associée : immunosuppresseurs ou IgIV. L'azathioprine (qui a l'AMM dans l'indication) ou le méthotrexate sont les immunosuppresseurs les plus utilisés. Les IgIV trouvent surtout leur intérêt dans les formes sévères de la maladie, notamment avec atteinte pharyngée, du fait de leur rapidité d'action.

L'EFNS (European Federation of Neurological Societies) a élaboré une recommandation¹ sur l'utilisation des IgIV dans le traitement des pathologies neurologiques. Les conclusions concernant l'utilisation des IgIV dans ces myosites, sont résumées en annexe.

La prise en charge de ces patients (décision de prescription et d'administration des IgIV) se fait exclusivement en milieu hospitalier et relève des centres de référence et de compétence.

2. Myosites à inclusion

Le traitement de la myosite à inclusions est mal codifié car globalement aucun médicament n'a fait preuve d'efficacité et les IgIV ne sont pas recommandés dans cette myopathie inflammatoire.

En conclusion, les myosites primitives (Polymyosites, Dermatomyosites et Myosites de chevauchement, à l'exclusion des myosites à inclusion) sévères ou en échec aux corticoïdes et à certains immunosuppresseurs peuvent bénéficier des IgIV. La prise en charge des patients concernés est exclusivement hospitalière et encadrée par un PTT.

¹ Recommandations de l'EFNS (Elovaara i, et al. [Eur J Neurol](#). 2008 Sep;15(9):893-908).

Extrait des guidelines 2008 de la EFNS (European Federation of Neurological Societies)

EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases.

Inflammatory myopathies

Three categories of inflammatory myopathy are reviewed based on published IVIG trials: DM, polymyositis and sporadic inclusion body myositis (IBM).

Common diagnostic criteria based on neuropathological muscle biopsy findings are widely accepted in DM and in s-IBM, whereas there are diverging opinions regarding nosology of polymyositis.

• Dermatomyositis

Published data are available on one RCT, one non-RCT, one retrospective chart review and four case series. One 3-month-randomized crossover trial compared IVIG and prednisone to placebo and prednisone in 15 therapy resistant patients [88]. Patients on IVIG significantly improved by symptom scale ($P = 0.035$) and a modified MRC Scale ($P = 0.018$) (evidence class II). One retrospective chart review [89] and two case series [90, 91] tried IVIG as add-on therapy (evidence class III). Taken together, 82% improved clinically in these studies. One non-randomized trial and one case series included patients with DM or polymyositis [92, 93]. The outcome in both was positive but as these were pooled data results on patients with DM could not be separated (evidence class IV).

Recommendations

IVIG is recommended as a second-line treatment in combination with prednisone for patients with DM who have not adequately responded to corticosteroids (level B). IVIG is recommended, in combination with immunosuppressive medication, as a measure to lower the dose of steroids in patients with DM (level C). IVIG is not recommended as monotherapy for DM (good practice point). In severe, life-threatening DM IVIG can be considered as the first-line treatment together with other immunosuppressive therapy (good practice point).

• Inclusion body myositis

Three RCTs with small-moderate numbers of patients were published. Two were crossover trials comparing IVIG to placebo in 19 patients [94] and 22 patients [95] (evidence class II). The outcome was negative even if some symptomatic positive effects were recorded. In one RCT IVIG plus prednisone was compared with placebo plus prednisone in 35 patients [96] (evidence class II). Also here the outcome was negative. The available data provides results of three fairly small-randomized trials. The overall outcome was negative even if a small number of patients reported benefits regarding swallowing difficulties.

Recommendation

IVIG can not be recommended for the treatment of sporadic IBM (level A).

• Polymyositis

Only one non-RCT [97] (evidence class III) and two case series (evidence class IV) (see above DM) on IVIG therapy for polymyositis have been published. Only the first one used IVIG exclusively in patients with polymyositis. This study reported clinical improvement in 71% of patients with significant improvement in muscle power, muscle disability scores, and creatinine kinase levels ($P < 0.01$). Steroid doses could be reduced after IVIG ($P < 0.05$).

Intravenous immunoglobulin can apparently be considered as an alternative in patients who do not respond to conventional immunosuppressive treatment. Dose and duration of the treatment are as recommended for DM.

Recommendation

IVIG may be considered amongst the treatment options for patients with polymyositis not responding to first line immunosuppressive treatment (level C).

References

- 88 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1993–2000.
89. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis-Efficacy and safety. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 2498–2503.
90. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis-Four year review of nine cases. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72: 25-28.
91. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Erke Yi Xue Hui Za Zhi* 1997; 38: 111-115.
92. Cherin P, Piette JC, Wechsler B, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *Journal of Rheumatology* 1994; 21: 1092–1097.
93. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61: 37–41.
94. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al.: Treatment of inclusion-body myositis with IVIG: a double-blind, Placebo controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712–716.
95. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Neurology* 2000; 247: 22–28.
96. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323–327.
97. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and longterm follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 467–474.