

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 juillet 2016

*immunoglobuline humaine normale***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 : 34009 559 895 3 0)

Flacon de poudre de 2,5 g et flacon de solvant de 50 ml avec dispositif de transfert et aiguilles
(CIP : 34009 559 897 6 9)

Flacon de poudre de 5 g et flacon de solvant de 100 ml avec dispositif de transfert et aiguilles
(CIP : 34009 559 898 2 0)

Flacon de poudre de 10 g et flacon de solvant de 200 ml avec dispositif de transfert et aiguilles
(CIP : 34009 559 899 9 8)

Laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS

Code ATC	J06BA02 (immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement immunomodulateur : - poussées aiguës de myasthénie »

SMR	Important
ASMR	Considérant : - l'expérience clinique rapportée qui souligne l'utilité des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) au cours des crises myasthéniques, - les données cliniques limitées (étude de doses) étayant l'utilisation de TEGELINE dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie, - les données cliniques limitées suggérant une efficacité modeste et comparable à celle des échanges plasmatiques, la Commission considère que TEGELINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie.
Place dans la stratégie thérapeutique	En cas de signe de sévérité lors d'une crise aiguë de myasthénie, une immunothérapie à court terme doit être administrée afin d'obtenir d'une amélioration rapide des symptômes. Outre la surveillance en unité de soins intensifs, la prise en charge en première intention repose sur les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) administrée à la dose de 1 g/kg. Le choix entre les deux traitements dépend de leurs contre-indications respectives et de la réponse du patient. Les immunoglobulines sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère (clairance < 30 ml/mn), de risque thromboembolique élevé et non contrôlé et en cas de déficit en IgA. Les EP sont contre-indiqué en cas d'infection.
Population cible	Moins de 3 000 patients

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM initiale : 02/09/1996 (procédure nationale) Modification de l'AMM : 28/01/2016 (Extension d'indication au traitement des poussées aiguës de myasthénie)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments 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.
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06 Immunserums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

TEGELINE est une immunoglobuline humaine polyvalente administrée par voie intraveineuse, inscrite aux collectivités depuis 1997. La présente évaluation a pour objet l'examen de la demande d'extension de la prise en charge de TEGELINE dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie. TEGELINE est la première immunoglobuline à avoir obtenu une AMM dans cette indication (extension d'AMM obtenue le 28 janvier 2016).

TEGELINE, ainsi que les autres immunoglobulines, ont fait l'objet d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) dans l'indication "traitement de la myasthénie aiguë dans les phases de poussées" mis en place en août 2011 pour une durée de 4 ans.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « 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,
 - rétinoblastome de Birdshot,
 - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte,
 - neuropathie motrice multifocale (NMM),
 - polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
 - **poussées aiguës de myasthénie.**
- Maladie de Kawasaki »

04 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 (IgIV) in vivo chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

[...] **Traitement des poussées aiguës de myasthénie :**

La posologie habituellement recommandée est de 1g/kg, administrée sur une journée, en une dose unique. »

Il convient de se reporter au RCP pour le rappel des posologies dans les autres indications.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La myasthénie est une maladie auto-immune chronique liée à un défaut de transmission de l'influx nerveux entre le nerf moteur et le muscle strié consécutif à l'atteinte des récepteurs de l'acétylcholine. Sa prévalence en France est estimée à 50 à 200 cas par million de personnes¹.

Elle touche les deux sexes et peut débuter à n'importe quel âge, avec 2 pics de fréquence : l'un avant 35 ans avec une nette prédominance féminine, l'autre après 50 ans. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire qui s'aggrave à l'effort et s'améliore au repos.

Les premières manifestations sont souvent oculaires et évoluent vers d'autres territoires : muscles pharyngolaryngés, muscles des membres, muscles respiratoires.

La sévérité de la maladie est variable d'un patient à un autre et chez un même patient d'un moment à un autre. Les myasthénies peuvent prendre diverses présentations cliniques : de la forme oculaire pure et la forme légère qui restent bénignes (25 % des cas), à la forme grave ou généralisée (20 à 30% des patients) définie par l'atteinte des muscles respiratoires et des troubles sévères de la déglutition, handicapante et qui peut même mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la majorité des cas, la myasthénie est de gravité intermédiaire, invalidante du fait d'une fatigabilité marquée, de troubles de déglutition, d'une voix nasonnée, d'une diplopie ou d'un ptosis. Toutes ces formes peuvent se compliquer d'une poussée aiguë de myasthénie (crise myasthénique), qui se manifeste par une insuffisance respiratoire (par atteinte diaphragmatique) et de signes d'atteinte bulbaire : fausse route, régurgitation, dysphonie... Le risque vital est alors engagé et nécessite une hospitalisation urgente.

Le pronostic de la myasthénie est actuellement favorable, avec un taux de mortalité inférieur à 5 % et une espérance de vie quasi normale.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir la myasthénie. Cependant, la prise en charge thérapeutique des myasthénies est relativement bien standardisée ; elle repose sur des traitements symptomatiques qui visent à limiter l'évolutivité de la maladie et à prendre en charge les complications graves menaçant les fonctions vitales.

Le traitement de fond, repose sur les inhibiteurs de la cholinestérase, associés à des immunosuppresseurs dans les formes sévères mal contrôlées. Une thymectomie peut être envisagée. En cas de survenue de poussée évolutive, en complément de la prise en charge en unité de soins de soins intensifs, des traitements immunomodulateurs, d'action rapide peuvent être administrés (plasmaphérèse ou immunoglobulines intraveineuses).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les immunoglobulines qui ont fait l'objet d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) dans l'indication « myasthénie aiguë dans les phases de poussées », et qui sont disponibles à ce jour, sont :

- CLAIRIG
- GAMMACARD
- KIOVIG
- OCTAGAM
- PRIVIGEN

Aucune de ces spécialités ne dispose de l'AMM dans cette indication.

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myasthénie autoimmune - Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est - Juillet 2015.

06.2 Autres technologies de santé

Les échanges plasmatiques (EP) sont indiqués dans les poussées sévères et aiguës incluant les crises myasthéniques. Son usage est fondé sur la pratique ainsi que des données d'études anciennes de faible niveau de démonstration.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux pertinent disposant d'une AMM dans cette indication. L'échange plasmatique est le seul traitement non médicamenteux indiqué dans les crises de myasthénie aiguës.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

TEGELINE est autorisé dans 13 pays en plus de la France : Portugal et 12 pays hors Europe.

Elle possède une extension de son AMM dans les poussées aiguës de myasthénie uniquement en Turquie.

► Prise en charge à l'étranger :

TEGELINE est pris en charge dans 6 pays qui sont en dehors de l'union européenne : Brésil, Liban, Maroc, Mexique, Turquie et Tunisie.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

En mars 2010, suite à la mise en place du PTT de l'ANSM, la HAS a évalué les immunoglobulines dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie, dans le cadre d'une demande de prise en charge à titre dérogatoire².

A l'appui de sa demande de prise en charge de TEGELINE dans l'extension d'indication, le laboratoire a fourni les données d'efficacité suivantes :

- une revue systématique Cochrane, publiée en 2012, répertoriant les études ayant évalué l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines administrées dans le traitement de la myasthénie³.
- une étude de phase III, réalisée par le laboratoire en 2005, comparant l'efficacité et la tolérance de TEGELINE administré à 2 doses différentes (1g/kg vs 2g/kg sur 15 jours) chez 172 patients ayant des poussées aiguës de myasthénie. Les résultats de cette étude sont intégrés dans la revue Cochrane 2012.
- une revue, publiée en 2008, répertoriant les études ayant évalué l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie. Ces

² Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire des immunoglobulines intraveineuse dans le traitement de la myasthénie (crises ou poussées sévères). 17/03/2010

³ Gajdos P. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012

données ayant été actualisées dans la revue Cochrane 2012⁴, ces résultats ne seront pas détaillés.

- deux publications d'études évaluant les immunoglobulines en prévention des poussées aiguës de myasthénie^{5,6}. Ces publications ne sont pas retenues dans le cadre de cette évaluation car il s'agit d'une stratégie d'usage hors AMM.

Depuis la précédente évaluation de la HAS, dans le cadre du PTT, seule une étude de phase III, comparant l'efficacité des immunoglobulines versus échanges plasmatique chez les patients atteints de myasthénie modérée à sévère (score QMGs > 10,5 à l'inclusion), a été publiée en 2011⁷. Cette étude a été intégrée à la revue Cochrane 2012.

8.1.1 Revue bibliographique (Cochrane 2012)

Les données d'efficacité des immunoglobulines dans les poussées aiguës de myasthénie reposent sur 5 études cliniques résumées dans la revue Cochrane 2012 :

- Une étude contrôlée versus placebo, ayant inclus 51 patients atteints de myasthénie⁸,
- Deux études contrôlées versus échanges plasmatiques (EP), réalisées chez 87 et 84 patients atteints de myasthénie.^{9,10},
- Une étude contrôlée versus méthylprednisolone *per os*, réalisée chez 33 patients atteints de myasthénie¹¹,
- Une étude ayant comparé deux schémas posologiques de TEGELINE (2 g/kg versus 1 g/kg)¹² chez 173 patients atteints de myasthénie.

Les patients inclus dans ces études avaient des poussées aiguës de myasthénie.

Le critère de jugement principal était un critère composite d'évaluation de la sévérité de la myasthénie, exprimée en score myasthénique moyen (SMM¹³) ou score quantitatif de gravité de myasthénie (QMGs¹⁴). L'évolution de ce critère était exprimée par la différence entre le score moyen mesuré avant le début du traitement (J0) et après la première perfusion d'immunoglobulines (J14 et/ou J28). Le QMGs est un score validé et reconnu par la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)¹⁵. Dans les études ayant utilisé le QMGs, une évolution de

⁴ Gajdos P. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. Ann N Y Acad Sci 2008;1132:271-5.

⁵ Hilkevich O. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. Clin Neuropharmacol 2001; 24(3):173-6.

⁶ Sorgun MH. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of acute exacerbation in Myasthenia Gravis. Neurol Sci 2014;35(6):891-6.

⁷ Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 2011

⁸ Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68(11):837-41.

⁹ Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol 1997; 41(6):789-96

¹⁰ Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 2011;76(23):2017-23.

¹¹ Schuchardt V, Kohler W, Hund E et al. A randomized controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in myasthenia gravis: An interim analysis. 2002. Data on file.

¹² Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. Arch Neurol 2005;62(11):1689-93.

¹³ Score de Myasthénie Moyen (MMS) : compris entre 0 (déficit maximal) et 100 (force normale).

¹⁴ Quantitative myasthenia gravis score (QMGs) : compris entre 0 (asymptomatique) et 39 (déficit maximal), un patient est considéré comme symptomatique à partir d'un score >5.

¹⁵ Jartzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Ann Thorac Surg. 2000;70(1):327-34.

3,5 points était considérée comme ayant un impact clinique pertinent¹⁶. Dans les études ayant utilisé le SMM, une évolution du score de 20 points était considérée comme pertinente.

Les résultats des cinq études sont synthétisés dans le tableau 1.

Dans l'étude versus placebo il n'y a pas eu de différence significative entre les IgG et le placebo sur SMM. Lors de l'analyse en sous-groupe, l'efficacité des immunoglobulines a été supérieure au placebo chez les patients atteints de myasthénie modéré à sévère (défini par un QMGS initial > 10,5). La variation du QMGS a été de -4,10 dans le groupe IgIV versus -0,71 dans le groupe placebo ($p = 0,010$), soit une différence de 3,39 IC95% [-5,88 ; -0,90]. Cependant, cette analyse a été réalisée dans un sous-groupe défini a posteriori, ce qui limite la portée de ce résultat.

Les études n'ont pas montré de différence significative versus la plasmaphérèse ni versus la méthylprednisolone per os. La dernière étude n'a pas montré de supériorité de la dose de 2 g/kg sur la dose de 1 g/kg.

Conclusions des auteurs :

« Dans les poussées aiguës de myasthénie, une étude versus placebo a suggéré une efficacité des IgIV et deux études n'ont pas mis en évidence de différence entre les IgIV et les échanges plasmatiques. Une autre étude n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité entre une dose de 1 g/kg et 2 g/kg. Une autre, mais de faible puissance, n'a pas mis en évidence de différence entre les IgIV et la méthylprednisolone par voie orale.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'efficacité des IgIV par rapport à l'échange plasmatique dans le traitement des poussées de myasthénie et déterminer les indications des IgIV dans la myasthénie modérée à sévère, mais stable. »

¹⁶ Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;64(11):1968-70.

Tableau 1 : Synthèse des résultats des études présentées dans la revue bibliographique Cochrane 2012

Etude	Type d'étude	Patients inclus (N)	Critère évaluation	Groupes de traitement	Effectifs (n)	Résultat 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	Différences entre les groupes entre J0 et J14	Différences entre les groupes entre J0 et J28
Gajdos 1997	Essai contrôlé évaluant IgG IV* vs 3 EP*	87	SMM*	3 EP : IgG 1,2g/kg : IgG 2g/kg :	41 23 23	50,5 53,3 52,0	67,1 65,7 70,9		+16,6 +12,4 +18,9		IgG vs EP: -1,0 [-7,7 ; 5,7]	
Schuchardt 2002	Essai contrôlé évaluant IgG IV 30g/j pendant 5 jours vs méthylprednisolone (MP) 1 à 1,5mg/kg pendant 14 jours	33	QMGS**	IgG : MP :	15 18	3,9 4,2	2,9 2,8		-1 -1,4		-0,4 [-1,2 ; 0,4]	
Gajdos 2005	Essai contrôlé évaluant deux doses d'IgG IV	173	SMM*	IgG 1,2g/kg : IgG 2g/kg :	81 87	49,56 50,47	65,06 69,77		+15,5 +19,3		3,8 [-1,0 ; 8,7]	
Zinman 2007	Essai contrôlé évaluant IgG IV 2g/kg vs placebo	51	QMGS*	IgG 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]
Barth 2011	Essai contrôlé évaluant IgG IV 2g/kg vs 5 EP	84	QMGS*	IgG 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]

*IgG IV : immunoglobuline intraveineuse

*EP : échange plasmatique

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

*QMGS : Quantitative myasthenia gravis score, **seuil de pertinence clinique : $\Delta\text{QMG} \geq 3,5$ points**

**QMGS : Dans l'étude de Schuchardt, le critère d'évaluation était la somme des 2 critères les plus invalidants du score QMG

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude clinique ayant comparé 2 doses de TEGELINE

Dans l'étude ayant comparé 2 schémas posologiques de TEGELINE (2 g/kg versus 1 g/kg sur 15 jours), la tolérance a été évaluée chez 172 patients qui ont reçu le traitement en une seule 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.

La nature et la fréquence des EI observés correspondaient au profil de tolérance connu de la TEGELINE. Les EI les plus fréquemment observés sont montrés dans le tableau 2:

Tableau 2 : Patients avec EI rapportés chez plus de 2 % des patients

	Groupe 1 g/kg N = 84 n (%)	Groupe 2 g/kg N = 88 n (%)	Total N = 172 n (%)
Maux de tête	11 (13,1)	23 (26,1)	34 (19,7)
Pyrexie	10 (11,9)	13 (14,8)	23 (13,4)
Frissons	3 (3,6)	5 (5,7)	8 (4,7)
Vomissements	2 (2,4)	5 (5,7)	7 (4,1)
Augmentation des ALT	5 (6,0)	1 (1,1)	6 (3,5)
Augmentation des transaminases	2 (2,4)	4 (4,5)	6 (3,5)
Nausées	3 (3,6)	2 (2,3)	5 (2,9)
Anémie	2 (2,4)	3 (3,4)	5 (2,9)
Insuffisance rénale	1 (1,2)	3 (3,4)	4 (2,3)
Insuffisance rénale aigüe	1 (1,2)	3 (3,4)	4 (2,3)
Atteintes au niveau des poumons	3 (3,6)	1 (1,1)	4 (2,3)

Parmi les 29 EI graves, 18 ont été considérés comme étant reliés au traitement (Tableau 3).

Tableau 3 : Patients avec EI graves considérés comme liés au traitement

	Groupe 1 g/kg N = 84 n (%)	Groupe 2 g/kg N = 88 n (%)	Total N = 172 n (%)
Insuffisance rénale	2 (25)	6 (60)	8 (44,4)
Augmentation des transaminases	2 (25)	1 (10)	3 (16,7)
Syndrome pré infarctus	1 (12,5)	0	1 (5,6)
Douleur thoracique	1 (12,5)	0	1 (5,6)
Infection pulmonaire	1 (12,5)	0	1 (5,6)
Pyrexie	0	1 (10)	1 (5,6)
Dyspnée aigüe	1 (12,5)	0	1 (5,6)
Lymphopénie	0	1 (10)	1 (5,6)
Neutropénie	0	1 (10)	1 (5,6)
Total	8 (100)	10 (100)	18 (100)

8.2.2 Données issues de la recherche bibliographique

Dans l'étude versus échange plasmatique (EP) réalisée chez 84 patients, l'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes ainsi que les arrêts de traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- Groupe IgG IV (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).

Dans l'étude versus EP réalisée chez 87 patients, les EI ont été plus fréquents chez les patients du groupe EP (19,5%) que chez les patients du groupe IgIV (2,2%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- Groupe IgG IV (n=46) : maux de tête (1)
- Groupe EP (n=41): hémolyse (1), hématome (2), thrombose veineuse (1), fièvre (2), nausée (1), hypertension artérielle (2), tachycardie(1)

Dans l'étude versus placebo réalisée chez 51 patients, l'effet indésirable le plus fréquent a été des maux de tête. Il était plus fréquent dans le groupe IgIV (n=18, 75%) que dans le groupe placebo (n=5, 19%). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

8.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni une synthèse des PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2009 au 31 mai 2015. Durant cette période, l'exposition au produit a été d'environ 171 443 cures. Au total de 897 cas ont été rapportés, dont 559 cas graves et 258 cas non graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés concernent :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (268 EI),
- Affections du système nerveux (120 EI),
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (110 EI),
- Affections du rein et des voies urinaires (101 EI).

Suite à une demande du PRAC, les « réactions des IgIV avec les vaccins vivants atténués » et les « lésions pulmonaire aigüe liée à la transfusion (TRALI) » sont considérées comme un risque potentiel important. Le laboratoire a soumis une demande à l'ANSM afin d'ajouter des informations relatives aux événements thromboemboliques dans le RCP. Ces informations sont communes aux immunoglobulines intraveineuses.

8.2.4 Données issues du RCP

« Les effets secondaires liés à l'administration d'IgIV sont plus fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs.

Comme avec les autres IgIV, des réactions de type frissons-hyperthermie parfois accompagnées de céphalées, nausées, vomissements, manifestations allergiques, élévation ou chute de la pression artérielle, arthralgies, lombalgies et myalgies modérées peuvent survenir occasionnellement.

Le risque de réaction anaphylactique est plus élevé en cas de perfusion intraveineuse rapide (voir paragraphe "Mode d'administration") chez des patients agammaglobulinémiques avec déficit en IgA ou hypogammaglobulinémiques qui n'ont jamais reçu d'immunoglobuline humaine normale ou dont le dernier traitement par IgIV remonte à plus de 8 semaines.

De rares cas d'hypotension et de chocs anaphylactiques ont été rapportés même chez des patients n'ayant pas présenté de réactions d'hypersensibilité lors d'injections antérieures.

De rares cas de poussées hypertensives isolées ont été rapportés chez les patients recevant des IgIV.

Comme avec les autres IgIV, de rares cas de réactions cutanées surtout eczématiformes, régressives, de rares cas d'anémie hémolytique et(ou) hémolyse régressive, des cas d'élévation de la créatininémie et(ou) d'insuffisance rénale aiguë et de très rares cas d'augmentation transitoire des transaminases ont été rapportés.

Des cas de réaction méningée aseptique, particulièrement chez les patients présentant un purpura thrombopénique idiopathique ont été rapportés avec les IgIV. Cette atteinte méningée est réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement.

Très rarement, des réactions thromboemboliques comme embolies pulmonaires, thromboses veineuses et artérielles (profondes et superficielles), accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée, ont été rapportées.

Une leuco-neutropénie asymptomatique, de survenue précoce et rapidement réversible, peut être observée, en particulier chez les patients traités par de fortes doses. »

08.3 Données de prescription

Le laboratoire a fourni des données issues de la base PMSI. En 2014, 1 117 patients hospitalisés, ayant un diagnostic de myasthénie, ont reçu une immunoglobuline, parmi eux 304 (37,2%) ont reçu TEGELINE. L'indication myasthénie était associée à 8% de ces prescriptions. Parmi les patients traités par immunoglobulines :

- 60% des hommes étaient âgés de plus 60 ans.
- 60% des femmes étaient âgés de moins de 60 ans.

08.4 Résumé & discussion

La demande du laboratoire repose sur des données bibliographiques, incluant une revue Cochrane publiée en 2012 qui présentait les résultats des études disponibles évaluant l'efficacité des immunoglobulines dans les poussées aiguës de myasthénie.

Dans cette méta-analyse, l'efficacité des immunoglobulines a été comparée au placebo (1 étude), aux échanges plasmatiques (2 études) et à la méthylprednisolone (1 étude). La dernière étude a comparé deux schémas posologiques de TEGELINE.

Le critère de jugement principal était l'évolution du score de gravité de la myasthénie, exprimé par la différence entre le score SMM ou QMGS mesuré avant le début du traitement (J0) et après la première perfusion d'immunoglobulines (J14 et/ou J28). Les doses d'immunoglobulines évaluées dans les études étaient de 1 g/kg et 2 g/kg. Cependant, l'étude de phase III réalisée avec TEGELINE n'a pas mis en évidence de supériorité de la dose de 2 g/kg versus 1 g/kg. Cette étude a permis de retenir la dose de 1g/kg dans l'indication des poussées aiguës de myasthénie.

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 le sous-groupe définie a posteriori des patients atteints de myasthénie modérée à sévère (QMGS >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 QMGS) 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 toutes les études (QMGS, SMM).

En dehors des effets indésirables connus avec TEGELINE, aucun événement indésirable inattendu n'a été mis en évidence.

Au total, les données cliniques étayant l'utilisation de la TEGELINE 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.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir dans cette indication.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{17,18,19}

En cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, les anticholinestérases (pyridostigmine, chlorure d'ambénonium) constituent le traitement de base et doivent être utilisés en première ligne.

En cas de thymome ou de forme associée à la présence d'anticorps anti-RACH, un traitement chirurgical est impératif quelle que soit la sévérité de la myasthénie, excepté chez les sujets très âgés. Elle peut être accompagnée d'une radiothérapie en cas de thymome macroinvasif ou plus rarement d'une chimiothérapie en cas de métastases.

En cas de persistance des symptômes, une immunothérapie au long cours doit être envisagée. Elle repose dans un premier temps, sur les corticoïdes seuls ou en association avec des immunosuppresseurs (azathioprine ou mycophénolate). Lorsque les traitements précédents n'ont pas permis de contrôler la myasthénie ou ont été mal tolérés, les immunosuppresseurs de 2ème intention peuvent être utilisés : rituximab, ciclosporine ou cyclophosphamide.

En cas de signe de sévérité lors d'une crise aiguë de myasthénie, une immunothérapie à court terme doit être administrée afin d'obtenir d'une amélioration rapide des symptômes. Outre la surveillance en unité de soins intensifs, la prise en charge en première intention repose sur les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) administrée à la dose de 1g/kg. Le choix entre les deux traitements dépend de leurs contre-indications respectives et de la réponse du patient. Les immunoglobulines sont contre-indiquées en cas d'atteinte rénale sévère (clairance < 30 ml/mn), de risque thromboembolique élevé et non contrôlé et en cas de déficit en IgA. Les EP sont contre-indiqués en cas d'infection.

¹⁷ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myasthénie autoimmune - Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est - Juillet 2015.

¹⁸ Gajdos P. « Syndromes myasthéniques », in Pierre Godeau, *traité de médecine, Paris, Flammarion, médecine-sciences*, 2004, pp. 213-217.

¹⁹ Dhawan PS. IVIG Versus PLEX in the Treatment of Worsening Myasthenia Gravis: What is the Evidence?: A Critically Appraised Topic. *Neurologist*. 2015;19(5):145-8.

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

010.1 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.
- ▮ TEGELINE est un traitement symptomatique des poussées aiguës de myasthénie.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.
- ▮ Il existe une alternative thérapeutique non médicamenteuse, la plasmaphérèse et d'autres immunoglobulines qui ne disposent pas d'AMM et ont été utilisées dans le cadre du PTT.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention des poussées aiguës de myasthénie.

▮ Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de la myasthénie et considérant sa rareté, son poids sur la santé publique est considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (priorité du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de Santé Publique et plan national maladies rares 2011-2014).

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de TEGELINE sur la morbi-mortalité des patients traités. Contrairement à la plasmaphérèse, l'administration d'immunoglobulines ne nécessite pas de centre de soin spécialisé et est facilement réalisable. Cependant, l'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

Néanmoins, TEGELINE devrait contribuer, au même titre que les alternatives disponibles, à répondre au besoin de santé publique identifié. Au total, la spécialité TEGELINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TEGELINE est important dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'expérience clinique rapportée qui souligne l'utilité des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) au cours des crises myasthéniques,
- les données cliniques limitées (étude de doses) étayant l'utilisation de TEGELINE dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie,
- les données cliniques limitées qui suggèrent une efficacité modeste et comparable à celle des échanges plasmatiques,

la Commission considère que TEGELINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie.

010.3 Population cible

La prévalence de la myasthénie en France est estimée de 50 à 200 cas par million de personnes²⁰.

La myasthénie est rare chez l'enfant dans la population caucasienne (10 à 15 % des cas¹). En prenant en compte uniquement la population adulte, soit 51 811 374 personnes, on peut considérer qu'il y aurait entre 2 591 et 10 362 patients atteints de myasthénie en France.

En 2014, 1 117 patients ayant un diagnostic de myasthénie, ont reçu une immunoglobuline à l'hôpital (données PMSI 2014).

La fréquence de survenue de poussées aiguës de myasthénie est variable d'un patient à un autre et n'est pas quantifiable.

► **Conclusion : la population cible de TEGELINE peut donc être estimée à environ 3 000 patients²¹.**

²⁰ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) - Myasthénie auto-immune - Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est - Juillet 2015.

²¹ Orphanet : Myasthénie auto-immune. <http://www.orpha.net>