



**Direction de l'Evaluation des Actes
et Produits de Santé**

Service Evaluation des Médicaments

Le chef de service

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des
Laboratoires LFB
3, Avenue des Tropiques
BP 305
91958 COURTABOEUF

Dossier suivi par : Alexandre BARNA
Tel : +33(0)155933717
Fax : +33(0)155933739
Email : a.barna@has-sante.fr

Saint-Denis, le **21 MAI 2007**

N/réf : BX/AB/MB

N° enregistrement : CT-4164

Objet : TEGELINE 50mg/ml

Madame, Monsieur,

Vous nous avez transmis vos observations au sujet de l'avis adopté par la Commission de la Transparence le 09/05/2007, pour la(les) spécialité(s) citée(s) en objet.

Vous trouverez ci-joint l'avis définitif de la Commission de la Transparence.

Cet avis est adressé à l'autorité compétente.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.



Docteur Bertrand XERRI



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

09 mai 2007

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

B/1 flacon en verre de 10 ml contenant 0.5g d'Ig (CIP : 559 895.3)

B/1 flacon en verre de 50 ml contenant 2.5g d'Ig (CIP : 559 897.6)

B/1 flacon en verre de 100 ml contenant 5 g d'Ig (CIP : 559 898.2)

B/1 flacon en verre de 200 ml contenant 10 g d'Ig (CIP : 559 899.9)

Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS

Immunoglobuline humaine normale

Liste 1

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 31 juillet 1996

Rectificatif : 04 juillet 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication : « traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM) »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine normale

1.2. Indications

- Traitement de substitution des :
 - 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 :
 - du 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,
 - de la rétinopathie de Birdshot,
 - du syndrome de Guillain et Barré de l'adulte,
 - **de la neuropathie motrice multifocale (NMM).**
- Maladie de Kawasaki.

1.3. Posologie

Neuropathie motrice multifocale (NMM) :

Pour le traitement d'attaque, la posologie de 2g/kg administrée pendant 2 à 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue pendant 6 mois.

Le traitement d'entretien est de 2g/kg administrés pendant 2 à 5 jours. L'intervalle entre les administrations de TEGELINE et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes chez les patients.

En l'absence d'effet thérapeutique, le traitement par TEGELINE pourra être arrêté après un minimum de 3 mois et un maximum de 6 mois de traitement.

Indication	Posologie	Rythme des injections
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	- dose initiale : 2 g/kg sur 2 à 5 j	toutes les 4 semaines pendant 6 mois
	- dose d'entretien: 2 g/kg sur 2 à 5 j	L'intervalle entre les administrations et la durée du traitement d'entretien seront adaptés au délai individuel de réapparition des symptômes

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J06	IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
J06B	IMMUNOGLOBULINES
J06BA	IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES
J06BA02	Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

TEGELINE est la seule immunoglobuline humaine intra-veineuse à disposer d'une AMM dans l'indication « neuropathie motrice multifocale ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les différents moyens thérapeutiques actuellement utilisés visent à réduire l'inflammation et les phénomènes auto-immuns. Ils font essentiellement appel aux corticoïdes seuls ou en association à des échanges plasmatiques ou des immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, interféron β -1a ou rituximab).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Efficacité des immunoglobulines intra-veineuses :

Quatre études contrôlées en double-aveugle contre placebo avec cross-over documentent l'efficacité des immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) dans la neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction : Azulay 1994¹; Van den Berg 1995²; Federico 2000³; Léger 2001⁴. Ces études ont fait l'objet d'une revue systématique Cochrane⁵, dans laquelle les auteurs concluent à une amélioration non significative de l'incapacité motrice des patients après administration d'IgIV (critère principal) et à une amélioration significative de la force musculaire de ces patients (critère secondaire).

¹ Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Bille-Turc F, Carles G, Serratrice G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies : a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994 ; 44 : 429-432

² Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Sep ; 59(3) : 248-252

³ Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000 Nov 14 ; 55(9) : 1256-1262. Comment in: *Neurology*. 2000 Nov 14 ; 55(9) : 1246-1247

⁴ Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. A double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001 ; 124 : 145-153.

⁵ Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD004429

Efficacité de TEGELINE : étude LFB N°43-64-013

Etude non interventionnelle, rétrospective, fondée sur l'analyse de dossiers hospitaliers des patients atteints de neuropathies motrices multifocales à bloc de conduction (NMMBC) et ayant été traités par TEGELINE entre le 1^{er} janvier 1995 et le 15 février 2003.

Objectif principal : Evaluer l'efficacité et la tolérance (à court et à long termes) du traitement par TEGELINE chez les patients atteints de NMMBC.

Principaux critères d'inclusion :

- Patients âgés entre 20 et 80 ans, ayant un déficit moteur d'un membre au début ou un déficit d'au moins 2 nerfs moteurs définis avec prédominance aux membres supérieurs.
- Durée de la maladie supérieure à 6 mois.
- Le patient devait avoir au moins un bloc de conduction défini et avoir été traité par au moins une cure de TEGELINE au cours du suivi.

Critères d'évaluation :

- Efficacité : taux de répondeurs après 6 mois de traitement.

Les répondeurs ont été évalués sur un score MRC (Medical Research Council), évaluant la force musculaire des 8 muscles les plus déficitaires (score variant de 0 [pas de contraction] à 5 [force normale]).

La réponse était définie par l'amélioration d'au moins 1 point du score de force musculaire pour deux muscles correspondant aux nerfs moteurs atteints.

- Tolérance : nature, sévérité et fréquence des événements indésirables.

Au total, 41 patients ont été inclus dans cette étude, 1 patient a été exclu de l'analyse en raison d'un diagnostic tardif de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

La population des patients de l'étude était constituée d'une part de patients naïfs de tout traitement pour leur maladie et traités *de novo* par TEGELINE (sous-groupe 1, n = 22) et d'autre part de patients déjà traités par IgIV (sous-groupe 2, n = 18). L'analyse du critère principal n'a été réalisée que pour le sous-groupe 1, seuls 20 patients ont été évaluables (absence de données initiales pour 2 patients).

Résultats :

Efficacité :

Dans le sous-groupe 1, 14 patients sur 20 ont été considérés comme répondeurs après 6 mois de traitement par TEGELINE. Ce taux de répondeurs, dont l'IC à 95 % était de [0.46 ; 0.88], serait, selon les auteurs, significativement différent ($p < 0.0001$) du taux de répondeurs dans un groupe placebo «historique» estimé à 20 %⁶.

Tolérance :

Parmi l'ensemble des événements indésirables :

- les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées (68% des patients, n=27), des réactions allergiques (23%, n=9), une hypertension artérielle (18%, n=7) et des nausées (18%).
- les moins fréquemment rapportés, ont été des frissons (8%, n=3), des myalgies (5%, n=2) et de l'anxiété (5%, n=2).

⁶ Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124(Pt 1):145-53

3.2. Conclusion

Une méta-analyse Cochrane a mis en évidence l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses dans la neuropathie motrice multifocale sur l'amélioration de la force musculaire (critère secondaire).

Une étude réalisée avec TEGELINE a été également présentée dans le dossier de transparence.

L'objectif de cette étude rétrospective a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TEGELINE chez 40 patients atteints de neuropathie motrice multifocale.

Le critère principal d'efficacité a été défini comme le taux de répondeurs au traitement par TEGELINE après 6 mois de traitement, dans la population des patients « naïfs » et traités de novo par TEGELINE (sous-groupe 1), quel que soit le nombre de cures réalisées durant cette période.

Les résultats obtenus ont montré que dans le sous-groupe 1, le taux de répondeurs au score MRC a été significativement supérieur au taux observé sous placebo « historique » ($p < 0.0001$).

Cependant, du fait de l'absence de comparaison directe et de façon prospective de TEGELINE au placebo, de la taille réduite des échantillons étudiés, les résultats doivent être interprétés avec prudence pour apprécier la réelle quantité d'effet.

Les événements les plus fréquemment rapportés ont correspondu aux effets indésirables observés lors d'administration d'IgIV.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt en termes de santé publique :

La neuropathie motrice multifocale (NMM) est une maladie grave qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de la NMM constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité GTNDO, Plan maladies rares).

Malgré l'insuffisance des données disponibles, il est attendu un impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie. Cet impact n'est pas quantifiable.

TEGELINE devrait donc apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité TEGELINE dans cette indication. Mais, compte tenu de la taille de la population et de l'insuffisance de la démonstration, cet intérêt est faible.

Le Service Médical Rendu de TEGELINE dans cette indication est important

4.2. Amélioration du service médical rendu :

La Commission de la Transparence considère que TEGELINE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) chez les patients ayant une neuropathie motrice multifocale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁷

La neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (NMM) est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique. La maladie débute dans 80% des cas entre 20 et 50 ans, avec une nette prédominance masculine (sex ratio H/F= 2,6 :1). La maladie se déclare habituellement dans un membre supérieur.

L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluri-tronculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

La NMM ne répond habituellement pas aux traitements corticoïdes et aux échanges plasmatiques qui peuvent, occasionnellement, aggraver l'état des patients. En revanche, les IgIV (2g/kg perfusées en 2 à 5 jours) sont le traitement recommandé de première intention, et entraînent dans 70% des cas une amélioration rapide mais transitoire, nécessitant la répétition des perfusions.

La constatation d'une insuffisance d'efficacité des IgIV, a fortiori si la maladie s'aggrave, peut justifier la prescription d'un autre traitement immunomodulateur. Le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, le bêta 1a interféron et le rituximab sont des traitements potentiels, dont l'efficacité n'a pas été démontrée par des essais randomisés contrôlés.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques indiquent que la prévalence de la maladie serait estimée entre 1 et 2/100 000 habitants⁸. Ainsi, le nombre de patients atteints de NMM en France pourrait se situer entre 600 et 1200 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 la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

⁷ www.orpha.net. Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction.

⁸ Nobile-Orazio, E, Cappeleri A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle and Nerve* 2005;31/663-680