

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017****immunoglobuline humaine normale*****CLAIRYG 50 MG/ML, solution pour perfusion**

B/1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 576 186 7 4)

B/1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 576 187 3 5)

B/1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 34009 576 189 6 4)

B/1 flacon en verre de 200 ml (CIP : 34009 576 190 4 6)

B/1 flacon en verre de 500 ml (CIP : 34009 576 191 0 7)

Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS

Code ATC	<b>J06BA02 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données descriptives disponibles, suggérant une efficacité du même ordre que celle de la spécialité TEGELINE dans le cadre d'un traitement d'entretien,</li> <li>- des données de la littérature disponibles sur l'efficacité des Ig. I.V. et non spécifiques à CLAIRYG,</li> </ul> <p>la Commission considère que CLAIRYG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques par rapport aux autres immunoglobulines (OCTAGAM, TEGELINE, PRIVIGEN).</p>
<b>ISP</b>	<b>Pas d'ISP</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	CLAIRYG peut être prescrit aux patients ayant une PIDC au même titre que les autres Ig I.V. Néanmoins, l'efficacité clinique n'a été quantifiée (échelle INCAT) qu'en traitement d'entretien chez 19 patients traités par Ig I.V. depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'Ig I.V. avait été déterminée.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale le 24/12/2009 (procédure nationale) Extension d'indication dans le PIDC le 31/05/2017 PGR mis à jour suite à l'extension d'indication le 31/05/2017 (cf. 8.2.4 )
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
Classification ATC	2017 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité CLAIRYG dans le traitement immunomodulateur des « polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) ».

L'AMM dans cette indication a été obtenu sur la base des résultats d'une étude de phase III (étude ECLIPSE) comparative, descriptive versus TEGELINE et des données cliniques de la littérature sur l'utilisation des Ig I.V. dans le traitement des PIDC.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec anomalies de la production d'anticorps
  - Agammaglobulinémies congénitales et hypogammaglobulinémies congénitales.
  - Déficit immunitaire commun variable.
  - Déficit immunitaire combiné sévère.
  - Syndrome de Wiskott Aldrich.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec de l'antibio-prophylaxie.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau (stabilisé) n'ayant pas répondu à la vaccination anti pneumococcique.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCH).
- Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à - 18 ans) en cas de :

- Thrombopénie immunitaire primaire (purpura thrombopénique idiopathique (PTI)) en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré.
- Maladie de Kawasaki
- **Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).** »

## 04 POSOLOGIE

---

« La posologie initiale est de 2 g/kg administrée sur 2 à 5 jours consécutifs et répétée toutes les 4 semaines.

L'effet thérapeutique devra être évalué après chaque cure. En cas d'absence d'effet thérapeutique après 3 cures l'arrêt du traitement devra être envisagé. La poursuite du traitement au-delà de 4 mois doit être soumise à l'appréciation des médecins en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie. »

## 05 BESOIN MEDICAL<sup>1</sup>

---

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie auto-immune.

D'après les Cahiers d'Orphanet mis à jour en juillet 2017, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000<sup>2</sup>. Les PIDC peuvent se manifester à tout âge, plus souvent vers 50 ans.<sup>3</sup>

Il s'agit d'une pathologie grave émaillée de complications graves : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients.

Les signes cliniques incluent : faiblesse symétrique progressive des muscles proximaux et distaux des membres inférieurs et/ou supérieurs avec récupération partielle ou complète entre les crises, sensibilité altérée et diminution/abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT). L'évolution se fait par rechutes (30% des cas), de façon chronique et progressive (60%), ou monophasique avec une récupération permanente généralement totale (10%).

La PIDC peut être associée à : hépatite C, maladie inflammatoire intestinale, lymphome, VIH, transplantation, mélanome ou maladies du tissu conjonctif. Elle pourrait être due à une réaction immunitaire entraînant une démyélinisation segmentaire ou multifocale, puis une perte axonale progressive.

Le diagnostic est envisagé devant une neuropathie démyélinisante progressive depuis 2 mois, avec chez certains patients des antécédents infectieux. Elle peut aussi apparaître plus de 8 semaines après un syndrome de Guillain-Barré (SGB). Le diagnostic repose sur les résultats cliniques, biologiques et électrophysiologiques. L'étude du LCR et la biopsie nerveuse sont indiquées en fonction de la clinique. Quand les manifestations durent depuis au moins 2 mois, l'électroneuromyogramme (ENMG) confirme le diagnostic si 3 des critères suivants sont présents sur plusieurs nerfs : blocs partiels de conduction des nerfs moteurs, ralentissement de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, allongement de la latence distale et des latences des ondes F.

L'IRM peut révéler un renforcement par le gadolinium et un élargissement de la racine des nerfs proximaux. L'hyperprotéinorachie isolée et la démyélinisation/remyélinisation, souvent associées à une inflammation sur la biopsie nerveuse, renforcent le diagnostic. La biopsie n'est recommandée qu'en cas de suspicion de PIDC avec ENMG non concluant. Il faut discuter la PIDC devant une neuropathie multifocale ou généralisée de cause inconnue.

Le diagnostic différentiel inclut certaines polyneuropathies chroniques secondaires (gammopathies monoclonales, diabète, neuropathies toxiques) et neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth ou polyneuropathie amyloïde familiale).

Le traitement vise à limiter la réponse immune pour stopper l'attaque des nerfs et permettre la remyélinisation et la régénération axonale. Il dépend de la gravité de la PIDC, de l'âge, de l'état global du patient et des contre-indications aux traitements validés : corticostéroïdes, perfusion d'immunoglobulines (Ig I.V), plasmaphérèse.

---

<sup>1</sup> Vallat J M. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Orphanet, décembre 2010

<sup>2</sup> Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juillet 2017 - Numéro 2 [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf) page 7

<sup>3</sup> Lozeron P. Polyradiculonévrites chroniques. EMC Neurologie 2015; 12

Les formes purement motrices bénéficient des Ig I.V plutôt que des corticoïdes. Dans les autres formes l'abstention thérapeutique est possible en cas de formes peu graves ; puis sont proposés successivement en fonction de la gravité, corticothérapie, plasmaphérèse ou combinaison stéroïdes- Ig I.V.

Les cas réfractaires peuvent recevoir des immunosuppresseurs.

Dans l'indication du traitement immunomodulateur de la PIDC, plusieurs autres spécialités d'Ig I.V sont disponibles : TEGELINE (depuis janvier 2010), PRIVIGEN (depuis mars 2013) et OCTAGAM (depuis 2015). Par conséquent, le besoin médical est couvert par les autres Ig I.V.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### 6.1.1 Immunoglobulines humaines

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEGELINE (Ig humaine) <i>LFB Biomédicaments</i>	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	27/01/2010	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints de PIDC.	Oui
PRIVIGEN (Ig humaine) <i>CSL Behring</i>		16/10/2013		ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites.	
OCTAGAM (Ig humaine) <i>Octapharma France</i>		04/02/2015		ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN).	

#### 6.1.2 Corticoïdes

Les corticoïdes disposant d'une AMM dans la PIDC sont : CORTANCYL (prednisone), SOLUPRED (prednisolone), BETNESOL (bétaméthasone), CELESTENE (bétaméthasone), et DECTANCYL (dexaméthasone). Ils ont tous un SMR important.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) sont également des traitements de la polyradiculonévrite, pour les populations de patients non répondeurs aux Ig I.V. et aux corticoïdes.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres immunoglobulines humaines disponibles sur le marché ainsi que les corticoïdes.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La France est le seul pays européen à avoir pour l'instant octroyé l'indication PIDC.

### ► AMM à l'étranger :

Pays	Date d'AMM	Prise en charge dans la PIDC
Brésil	03/09/2015	Evaluation en cours
Colombie	13/08/2012	Non
Koweït	11/11/2014	Non
Liban	29/10/2012	Oui (04/10/2017)
Maroc	11/02/2015	Evaluation en cours
Mexique	06/10/2014	Evaluation en cours

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour appuyer sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase III (étude ECLIPSE), comparative versus TEGELINE, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de CLAIRYG dans le contrôle du statut neurologique des patients ayant une PIDC et recevant déjà un traitement d'entretien par Ig I.V L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude avec une puissance suffisante. Les données sont donc analysées uniquement de manière descriptive.
- des données complémentaires issues de la littérature :
  - l'étude ICE (Hughes 2008<sup>4</sup>) : étude comparative Ig I.V (GAMUNEX) versus placebo, randomisée, double-aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme d'une Ig intraveineuse purifiée chez des patients avec PIDC.
  - une revue Cochrane (Eftimov 2013<sup>5</sup>) évaluant l'efficacité des Ig I.V en termes d'amélioration clinique dans le traitement des PIDC.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude ECLIPSE

Etude ECLIPSE	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de CLAIRYG dans le contrôle du statut neurologique des patients ayant une PIDC et recevant déjà un traitement d'entretien par Ig I.V.
Méthode	Phase III, contrôlée versus TEGELINE, randomisée, double-aveugle.
Critères d'inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"><li>• Homme ou femme de plus de 18 ans</li><li>• Patients dont le diagnostic de PIDC a été établi par un neurologue expérimenté.</li><li>• Patients répondant aux critères de diagnostics de 2010 de la Fédération Européenne des Associations de Neurologies et de la Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS).<sup>6</sup></li><li>• Patients ayant une invalidité due à la PIDC, avec un score d'au moins 2 sur l'échelle INCAT</li></ul>

<sup>4</sup> Hughes RA et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44

<sup>5</sup>Eftimov F et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797

<sup>6</sup> Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of , chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:356-63

	<p>d'invalidité, même si l'invalidité est contrôlée par le traitement.<sup>7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients recevant un traitement d'entretien par immunoglobulines intraveineuses depuis au moins 6 mois et pour qui la dose minimale efficace a déjà été déterminée.</li> <li>• Patients pour qui la posologie est comprise entre 0,4 et 2 g/kg à chaque prise, avec une fréquence d'administration toutes les 2 à 9 semaines.</li> </ul>
Critères de non inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit en immunoglobuline A (IgA) (&lt;0.2 g/L) ou présence d'anticorps anti-IgA</li> <li>• Historique d'ischémie cérébrale ou cardiaque, d'insuffisance cardiaque, d'épilepsie, de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, ou de toute pathologie entraînant un défaut de coagulation</li> <li>• Insuffisance rénale chronique ou niveau de filtration glomérulaire &lt; 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>• Usage de diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, pirétanide)</li> <li>• Maladie hépatique évolutive qui aurait pu s'aggraver pendant l'étude</li> <li>• PIDC associée à un taux de paraprotéine d'immunoglobuline M (IgM) &gt; 5 g/l ou avec un titre des anticorps anti-MAG ≥ 1000 BTU</li> <li>• Toute maladie concomitante pouvant avoir causé une polyneuropathie chronique, telle qu'une exposition à un toxique, une carence alimentaire, un diabète non contrôlé, une hyperthyroïdie, un cancer, un lupus systémique érythémateux ou toute autre maladie du tissu conjonctif, l'infection par le VIH, les virus de l'hépatite B (HBV) ou C (HCV), la maladie de Lyme, le myélome multiple, la maladie de Waldenström, l'amylose, ou bien une neuropathie d'origine génétique.</li> <li>• Traitement concomitant par corticoïdes oraux ou systémiques (les formes topiques étaient autorisées)</li> <li>• L'utilisation dans les 12 semaines précédentes d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, ou le recours à une transfusion sanguine.</li> <li>• Facteurs de risques d'hyperviscosité sanguine tels que la cryoglobulinémie ou une malignité hématologique associée à une gammopathie monoclonale.</li> <li>• Facteurs contribuant à la stase veineuse tels que l'alitement prolongé</li> <li>• IMC ≥ 40</li> </ul>
Déroulement de l'étude et groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisé (ratio 1 :1) en deux groupes pour recevoir un traitement par CLAIRYG ou TEGELINE pendant environ 6 mois (24 à 28 semaines) selon le même rythme d'administration et le même dosage d'Ig I.V. qu'avant l'inclusion dans l'étude. La posologie a été comprise entre 0,4 et 2 g/kg à chaque cure, avec une fréquence d'administration toutes les 2 à 9 semaines.</p>
Critères de jugements	<p><i>Le critère de jugement principal initialement prévu au protocole « Proportion de patients sans rechute au cours des 6 mois, c'est à dire dont le score INCAT d'invalidité ajusté est resté le même ou a été amélioré » est finalement devenu un critère de jugement secondaire, car il a été considéré non adapté dans le cas d'un traitement de maintenance avec la plus petite dose efficace. Le plan d'analyse statistique a été mis à jour en conséquence.</i></p> <p><u>Critère de jugement principal</u>  <b>Proportion de patients sans rechute au cours des 6 mois de suivi</b>, dont le score INCAT d'invalidité ajusté<sup>8</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- est resté le même qu'à l'inclusion ou a été amélioré</li> <li>- a été augmenté d'un point sans « renforcement du traitement » de la PIDC.</li> </ul> <p>Le « renforcement du traitement » de la PIDC a été défini comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout changement dans l'administration des médicaments de l'étude incluant une augmentation de la dose d'immunoglobulines intraveineuses et/ou une diminution de l'intervalle d'administration,</li> <li>- L'addition de corticoïdes (équivalent à plus de 10 mg/j de prednisone, pendant plus de dix jours) ou d'immunosuppresseurs,</li> <li>- Arrêt prématuré du traitement de l'étude, et démarrage d'un autre traitement de la PIDC tel que : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunoglobulines intraveineuses (autres que celles de l'étude)</li> <li>○ Corticoïdes</li> <li>○ Immunosuppresseurs</li> <li>○ Plasma</li> </ul> </li> </ul>

<sup>7</sup> Echelle INCAT d'invalidité : cette échelle permet de mesurer l'invalidité des membres supérieurs et inférieurs, chaque région obtenant un score de 0 (absence d'invalidité) à 5 (invalidité maximum), pour un score total compris entre 0 et 10.

<sup>8</sup> Score INCAT d'invalidité ajusté : le score des membres inférieurs est inchangé par rapport à celui calculé grâce à l'échelle INCAT d'invalidité.

Le score correspondant aux membres supérieurs est recalculé après exclusion du niveau 1 qui correspond à des symptômes subjectifs n'affectant aucune des quatre actions spécifiées (utiliser une fermeture éclair et fermer des boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, tenir de petites pièces de monnaie).

Les patients présentant un score 1 sur l'échelle INCAT au niveau des bras sont considérés comme ayant un niveau 0 pour le score INCAT d'invalidité ajusté. Le score concernant les membres supérieurs varie donc de 0 à 4.

	<p><u>Critère de jugements secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proportion de patients dont le score INCAT d'invalidité ajusté<sup>8</sup> était maintenu au même niveau ou amélioré au cours des 6 mois de suivi</b></li> <li>• <b>Proportion de patients dont le traitement de la PIDC a été renforcé au cours des 6 mois de suivi (même critères de renforcement que pour le critère principal)</b></li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour une étude de non-infériorité de CLAIRYG versus une autre spécialité d'Ig I.V, avec une marge de non-infériorité de 10 % et une estimation de 87 % de répondeurs dans chaque groupe, 250 patients auraient été nécessaires pour avoir une puissance suffisante. Compte tenu de la rareté de la PIDC en France, ce nombre de patient a été considéré non atteignable par le laboratoire. Par conséquent, la comparaison entre CLAIRYG et TEGELINE a été purement descriptive et la taille de l'échantillon de 40 patients évaluable a été déterminée de manière empirique. Il était attendu 87 % de répondeurs dans chaque groupe traité <sup>9</sup> , sachant que dans un groupe placebo, la proportion de répondeurs était de 55 %. Supposant que 10% des patients identifiés ne seraient pas évaluable, au minimum 44 patients devaient être inclus dans l'étude.
Analyse statistique	<p>Trois populations d'analyse ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total des patients traités (TTS) : Total des patients ayant reçu au moins une administration d'un médicament à l'étude.</li> <li>- Total des patients analysés (FAS) : Tous les patients du groupe TTS pour lesquels au moins une évaluation du critère principal de jugement a été réalisée.</li> <li>- Patients per protocole (PPS) : Tous les patients du groupe FAS sans déviation majeure au protocole.</li> </ul> <p>Les résultats ont été analysés de manière descriptive en utilisant un test exact de Fisher avec un seuil de significativité bilatéral de 5 %. L'analyse a été menée sur la population en intention de traiter, et un test de sensibilité a été effectué sur la population per protocole.</p>

### **Résultats :**

Au total 40 patients ont été inclus, 20 dans le groupe CLAIRYG et 20 dans le groupe TEGELINE. Les résultats de ces analyses sont uniquement descriptifs étant donné le choix du schéma d'étude et le faible nombre de patients inclus. Les différentes populations analysées dans cette étude sont présentées dans le Tableau 1.

**Tableau 1: Répartition des patients inclus dans l'étude ECLIPSE selon les populations d'analyse**

n (% vs randomisés)	CLAIRYG	TEGELINE	Total
Patients randomisés	20	20	40
Population TTS	20	20	40
Population FAS / ITT	19	20	39
Population PPS	18	19	37

### **Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion**

A l'inclusion les patients étaient âgés en moyenne de 61,2 ans, dont 70 % étaient des hommes avec une ancienneté moyenne de diagnostic du PIDC d'environ 6 ans. La majorité des patients (70 %) avait une forme atypique de PIDC. Comme prévu au protocole, avant l'inclusion les patients recevaient déjà un traitement Ig I.V. à base de TEGELINE (29/40 patients, 72,5 %), PRIVIGEN (8/40 patients, 20 %) CLAIRYG (3/40 patients 7,5 %). Les caractéristiques démographiques et médicales des patients sont décrites dans le

<sup>9</sup> La proportion de répondeurs a été établie d'après l'extension de l'étude ICE.

Tableau 2.

**Tableau 2: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, population TTS**

	CLAIRYG (n = 20)	TEGELINE (n = 20)	TOTAL (n = 40)
Âge à l'inclusion (moyenne ± écart-type)	60,8 ± 11,2	61,5 ± 10,1	61,2 ± 10,6
Temps en années depuis le diagnostic (moyenne ± écart-type)	5,95 ± 5,38	6,31 ± 4,16	6,13 ± 4,75
Plus mauvais score INCAT obtenu avant l'inclusion (moyenne ± écart-type)	4,2 ± 0,9	4,7 ± 1,3	4,4 ± 1,1
Forme typique de PIDC	6 (30 %)	10 (50 %)	16 (40 %)
Forme atypique de PIDC*	14* (70 %)	10 (50 %)	24** (60 %)
Dose d'Ig I.V. par cycle (g/kg)	moyenne ± écart-type	1,507 ± 0,453	1,534 ± 0,515
	médiane	1,435	1,808
Fréquence des cycles (semaines)	moyenne ± écart-type	6,0 ± 1,3	5,9 ± 1,4
	médiane	6,0	6,0

\* Les formes atypiques comprennent: les PIDC purement motrices, PIDC purement sensorielles, PIDC associé à un MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée), Syndrome de Lewis-Sumner, PIDC associé à un diabète

\*\* Etant donné que 3 patients ont une combinaison de 2 formes atypiques, le nombre total des patients ayant une forme atypique est inférieur à la somme des formes atypiques.

### ► Critères de jugement

L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude avec une puissance suffisante. Les données sont donc présentées uniquement de manière descriptive.

Les résultats sur le critère principal et les critères secondaires montrent une réponse similaire dans les deux groupes en population ITT (Tableau 3). Dans la population PPS, les résultats sont du même ordre étant donné que le nombre de patients est semblable (cf. Tableau 1).

**Tableau 3: Proportion de patients suivi à 6 mois - population ITT**

	CLAIRYG N=19	TEGELINE N=20	TOTAL N=39	Différence entre CLAIRYG et TEGELINE	
<b>Critère principal : Patients sans rechute</b>					
Pas de rechute	18 (94,7 %)	18 (90 %)	36 (92,3 %)	-4,7 % IC 95% [-0,213 ; 0,118] P = 1,00	
Rechute	1 (5,3 %)	2 (10 %)	3 (7,7 %)		
<b>Critères secondaires</b>					
Score INCAT d'invalidité ajusté maintenu ou amélioré	Oui	15 (78.9%)	16 (80.0%)	31 (79.5%)	P = 1,00
	Non	4 (21.1%)	4 (20.0%)	8 (20.5%)	
Traitement de la PIDC renforcé	Oui	3 (15.8%)	1 (5.0%)	4 (10.3%)	P = 0,342
	Non	16 (84.2%)	19 (95.0%)	35 (89.7%)	

## 8.1.2 Données de la littérature

### Etude ICE (Hughes 2008)<sup>4</sup>:

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme d'une Ig intraveineuse purifiée chez des patients avec PIDC.

Cette étude comparative Ig I.V. (GAMUNEX) versus placebo, randomisée en double-aveugle a évalué 117 patients avec PIDC à 24 semaines et suivis 24 semaines supplémentaires. Après 24 semaines, le pourcentage de patients avec une amélioration d'au moins un point sur l'échelle de l'INCAT a été plus important dans le groupe Ig I.V. par rapport au placebo : 54% versus 21%, différence 33,5 % IC 95 % [15,4 ; 51,7], p=0,0002.

Cette étude, qui a été réalisée avec une autre Ig I.V. que CLAIRYG, confirme l'efficacité des Ig I.V. dans la prise en charge des PIDC.

### **Revue Cochrane (Eftimov 2013)<sup>5</sup> :**

L'objectif de cette revue Cochrane était d'évaluer l'efficacité des Ig I.V. en termes d'amélioration clinique dans le traitement des PIDC.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase, ISI et la Cochrane Neuromuscular Trials Register entre janvier 1985 et décembre 2012. Les études sélectionnées étaient celles randomisées et comparant l'efficacité des Ig I.V. (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes. Sur ces bases, 8 études ont été incluses, dont 5 versus placebo.

Les résultats montrent :

- une amélioration clinique significative chez les patients traités par Ig I.V. par rapport à ceux traités par placebo : risque relatif (RR) égal à 2,40 [1,72 ; 3,36], et nombre de patients à traiter (NNT) pour observer un effet bénéfique supplémentaire égal à 3,03 [2,33 ; 4,55] ;
- une absence de différence significative entre les Ig I.V., les échanges plasmatiques et les corticoïdes per os ou I.V.

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Etude ECLIPSE**

L'analyse de la tolérance a porté sur l'ensemble des patients traités dans l'étude par CLAIRYG ou TEGELINE, soit 40 patients. Les patients ont reçu en moyenne 4 cures sur une durée moyenne d'exposition de 24 semaines, avec une posologie moyenne par cure de 1,5 g/kg.

Au total, 206 événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 28 patients (70%) pour un total de 161 cures (82 perfusions de CLAIRYG et 79 de TEGELINE) :

- 44 EI étaient déjà présents avant le début du traitement.
- 162 EI sont survenus pendant le traitement, 48 dans le groupe CLAIRYG et 114 dans le groupe TEGELINE.

Les EI les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été les maux de tête (37,5 %), les nausées (10 %) et l'asthénie (7,5%).

Un total de 103 EI survenus chez 20 patients (50%) ont été considérés comme reliés au traitement à l'étude, dont 8 patients (40 %) du groupe CLAIRYG et 12 patients (60 %) du groupe TEGELINE. Les EI reliés au traitement à l'étude, les plus fréquents ont été les maux de tête (37,5 %), les nausées (7,5 %) et l'asthénie (7,5%).

La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée et correspondent généralement aux EI listés dans le RCP. Seuls deux patients ont eu des EI graves (EIG), survenus dans le groupe TEGELINE :

- une exacerbation d'une infection chronique obstructive des voies respiratoires, considéré non relié d'après l'investigateur.
- une crise hypertensive, considéré comme relié au traitement.

Des réactions locales au niveau du site d'injection (5 cas), considérés comme liées au traitement, sont survenus chez 2 patients du groupe CLAIRYG. Un arrêt temporaire du traitement a été nécessaire chez 3 patients, amenant à un changement de site d'injection. Aucune inflammation au site d'injection n'a été rapportée dans le groupe TEGELINE.

Un suivi spécifique a été réalisé concernant les risques connus liés aux Ig I.V. : hémolyse, diminution des leucocytes et fonction rénale altérée. Aucun cas d'hémolyse et aucune modification cliniquement significative de la fonction rénale n'ont été observés dans cette étude. Des cas de neutropénies ont été rapportés. Ces neutropénies ont été temporaires, asymptomatiques et spontanément réversibles.

## 8.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportées dans le PSUR 11 de CLAIRYG, portant sur la période du 1<sup>er</sup> juin 2016 au 31 mai 2017, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

L'œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI) a été ajouté dans les risques potentiels identifiés depuis le PSUR 9 à la demande du PRAC.

Dans le PSUR 10, un signal a été ouvert concernant le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) à la demande du PRAC. Aucun cas n'a été identifié pour la spécialité CLAIRYG au moment du PSUR 10. Le PRAC a conclu à un lien de causalité faible entre la SEPR et les Ig I.V, prenant en compte la maladie associée (syndrome de Guillain-Barré) et les traitements concomitants. Dans le PSUR 11, un cas de SEPR avec CLAIRYG a été rapporté chez un patient ayant le syndrome de Guillain-Barré.

## 8.2.3 Données issues du RCP

« Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalées, sensations vertigineuses, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, pression artérielle basse et lombalgies modérées peuvent survenir occasionnellement. Rarement, les immunoglobulines humaines normales 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 et des rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observées avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez certains patients, en particulier, chez ceux des groupes sanguins A, B et AB. Plus rarement, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion pourrait survenir après le traitement par des Ig I.V. à forte dose (voir également rubrique 4.4 du RCP). Des cas d'élévation de la créatinine plasmatique et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. Très rarement ont été constatés des événements thromboemboliques tels que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde. »

## 8.2.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4: Résumé des risques du PGR**

Risques importants identifiés	Réactions anaphylactiques Méningites aseptiques Événements thromboemboliques
Risques potentiels identifiés	Insuffisance rénale aiguë (ARF) Hémolyse / Anémie hémolytique Diminution de l'efficacité des vaccins vivants atténués Transmission d'agents infectieux tels que les virus, virus émergents et d'autres agents infectieux et pathogènes non identifiés Interférence avec des examens sérologiques Potentiel néphrotoxique de l'excipient mannitol Œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel (TRALI)
Informations importantes manquantes	Utilisation dans la population pédiatrique

## 08.3 Données de prescription

Le laboratoire a fourni des données issues du PMSI couvrant la période 2013-2015.

Il apparaît que dans la PIDC et la NMN (Neuropathie Motrice Multifocale<sup>10</sup>) CLAIRYG représentait 20 % des Ig I.V. prescrites en 2014, bien que ne disposant pas encore de l'AMM. Sur la période 2013-2015, les indications dans la PIDC et la NMN représentent environ 30 % de la consommation globale des immunoglobulines concernant environ 3 500 patients par an.

Il n'est pas possible de connaître les prescriptions spécifiques dans la PIDC, étant donné que le codage est le même que pour la NMN.

## 08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CLAIRYG 50 MG/ML (Immunoglobuline humaine administrée par voie I.V.) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), repose essentiellement sur les résultats :

- d'une étude de phase III, contrôlée versus TEGELINE (étude ECLIPSE), réalisée chez 40 patients atteints de PIDC, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de CLAIRYG dans le contrôle du statut neurologique des patients ayant une PIDC et recevant déjà un traitement d'entretien par Ig I.V. L'étude n'a pas été conçue pour une comparaison statistique directe entre les groupes d'étude. Les données sont donc présentées uniquement de manière descriptive.
- des données complémentaires issues de la littérature : l'étude ICE (Hughes 2008<sup>4</sup>) et une revue Cochrane (Eftimov 2013<sup>5</sup>).

### Efficacité

Dans l'étude ECLIPSE, 39 patients traités par Ig I.V. depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'Ig I.V. avait été déterminée, ont été randomisés et ont reçu en double aveugle, soit CLAIRYG (19 patients) soit TEGELINE (20 patients) à une dose identique à celle qu'ils recevaient avant leur inclusion dans l'étude. Les résultats de cette étude sont uniquement descriptifs étant donné le faible nombre de patients inclus qui ne permet pas d'établir une comparaison statistique avec une puissance suffisante. Au cours de cette période, les patients ont reçu en moyenne 4 cures sur une durée moyenne d'exposition de 24 semaines avec une posologie moyenne par cure de 1,5 g/kg.

L'efficacité (réponse au traitement) a été évaluée avec le score INCAT d'invalidité et le critère principal de jugement de l'efficacité a été la proportion de patients sans rechute au cours des 6 mois de suivi, définie par les patients dont le score INCAT d'invalidité ajusté est resté le même qu'à l'inclusion ou avait augmenté d'un point sans « renforcement du traitement » de la PIDC).

Le pourcentage de réponse a été de 94,7% (18/19) dans le groupe CLAIRYG versus 92,3% (18/20) dans le groupe TEGELINE, suggérant une efficacité similaire dans les deux groupes.

Dans l'étude ICE, chez 117 patients avec PIDC après 24 semaines de traitement le pourcentage de répondeurs (réduction d'au moins un point du score de l'INCAT) a été plus important dans le groupe autre Ig I.V. (GAMUNEX) que dans le groupe placebo : 54 % versus 21 %, différence 33,5 % [15,4 ; 51,7],  $p = 0,0002$ .

Cette étude, qui a été réalisée avec une autre Ig I.V. que CLAIRYG 50 MG/ML, conforte l'efficacité des Ig I.V. dans la prise en charge des PIDC mais ne permet pas d'étayer spécifiquement l'efficacité de CLAIRYG 50 MG/ML.

La revue Cochrane a inclus 8 études randomisées comparant l'efficacité des Ig I.V. (non différenciées) au placebo, aux échanges plasmatiques ou aux corticoïdes ( $n=329$ ), montre :

- une supériorité clinique des Ig I.V. par rapport au placebo : RR 2,40 [1,72 ; 3,36], NNT=3

<sup>10</sup> La prévalence dans la NMN, est estimée à 1 à 9/100 000 d'après le site Orphanet, mis à jour en Octobre 2006.

- une absence de différence significative entre les Ig I.V., les échanges plasmatiques et les corticoïdes per os ou I.V.

### **Tolérance**

Les données issues de l'étude de phase III et les données de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable spécifique dans la PIDC, par rapport aux données déjà connues pour CLAIRYG 50 MG/ML.

### **En conclusion, compte tenu :**

- des données d'efficacité descriptive, comparative versus TEGELINE, suggérant une efficacité du même ordre que celle de la spécialité TEGELINE dans le cadre d'un traitement d'entretien chez 19 patients traités par Ig I.V. depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'Ig I.V. avait été déterminée,
- des données de la littérature disponibles sur l'efficacité des Ig. I.V. de manière global (non spécifique à CLAIRYG),

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CLAIRYG 50 MG/ML sur la morbi-mortalité et la qualité de vie et sur le système de santé.

CLAIRYG 50 MG/ML n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical dans la PIDC, actuellement couvert par les autres Ig I.V. disponibles (TEGELINE, OCTAGAM, PRIVIGEN).

## **08.5 Programme d'études**

Une étude PASS, prévue dans le PGR, étudiant la tolérance de CLAIRYG chez les patients de moins de 12 ans, été démarrée le 23 septembre 2015.

## **09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

---

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Selon les recommandations françaises du CEDIT 2008<sup>11</sup> et de l'AP-HP 2014<sup>12</sup>, ainsi que les recommandations européennes (EFN/PNS 2010<sup>6</sup>), les Ig I.V. représentent le traitement de 1ère intention des PIDC, au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques.

La stratégie d'utilisation des Ig I.V. comporte un traitement initial et un traitement d'entretien.

### **Traitement initial :**

- En cas de symptômes légers avec gêne modérée dans les activités de tous les jours, un suivi sans traitement est préconisé.
- En cas de handicap modéré à sévère avec atteinte sensitivomotrice : les Ig I.V (2 g/kg sur 2-5 jours) (niveau A) et les corticoïdes (1 mg/kg ou 60 mg/j de prednisolone) (niveau B) sont des traitements de 1ère intention. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements se fera en fonction des contre-indications respectives.
- En cas de forme motrice pure : les Ig I.V. sont le traitement de choix, les corticoïdes exposant à une aggravation neurologique.
- En cas d'échec des Ig I.V. ou de la corticothérapie, les échanges plasmatiques sont utilisés (leur place apparait donc comme en deuxième intention).
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques.

---

<sup>11</sup> Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Immunoglobulines humaines normales intraveineuses (Ig IV) et sous-cutanée (Ig SC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2006. Décembre 2007. AP-HP, Direction de la politique médicale.

<sup>12</sup> JUSTE PRESCRIPTION de l'île de France, Recommandation sur les immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. AP-HP. Janvier 2014.

### Traitement d'entretien :

Lorsque le traitement est efficace, il doit être poursuivi jusqu'à atteindre le bénéfice maximum puis être adapté en fonction de la réponse individuelle.

Ainsi une fois la réponse clinique obtenue, il est recommandé :

- avec les Ig I.V, si le traitement est efficace, de le poursuivre jusqu'à atteindre un maximum d'efficacité, puis réduire la dose pour obtenir la plus faible dose efficace de maintien (Bonnes pratiques).
- avec les corticoïdes :
  - de maintenir la dose initiale pendant 12 semaines avant de conclure à leur inefficacité ;
  - de diminuer les doses très progressivement sur 1 à 2 ans, jusqu'à la dose minimale efficace.

Si la réponse aux Ig I.V. ou aux corticoïdes est jugée insuffisante par le médecin et le patient, ou si les doses d'entretien sont trop élevées, l'adjonction d'un immunomodulateur pourra être envisagée, mais aucun de ces traitements n'a été validé par une étude randomisée contrôlée dans les PIDC.

A noter que parmi les Ig I.V., CLAIRYG et PRIVIGEN ne contiennent pas de glucide, tandis que TEGELINE contient du saccharose et OCTAGAM contient du maltose.

### Place de CLAIRYG 50 MG/ML dans la stratégie thérapeutique :

CLAIRYG 50 MG/ML peut être prescrit aux patients ayant une PIDC au même titre que les autres Ig I.V. Néanmoins, l'efficacité clinique n'a été quantifiée (échelle INCAT) qu'en traitement d'entretien chez 19 patients traités par Ig I.V. depuis au moins 6 mois et pour lesquels la dose minimale efficace d'Ig I.V. avait été déterminée.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Les PIDC sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie inconnue, répondant probablement à un mécanisme dysimmunitaire, touchant les nerfs périphériques et répondant favorablement à un traitement immunomodulateur. Il s'agit d'une pathologie grave qui évolue vers un handicap lourd et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de complications : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients atteints par cette pathologie.

► Cette spécialité est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des PIDC,
- de la prévalence faible,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives,
- des données descriptives disponibles, suggérant une efficacité de CLAIRYG du même ordre que celle de la spécialité TEGELINE dans le cadre d'un traitement d'entretien,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation du système de santé, par rapport aux autres Ig I.V,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour CLAIRYG 50 MG/ML dans cette nouvelle indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CLAIRYG 50 MG/ML est important dans « le traitement immunomodulateur des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement immunomodulateur des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) » et aux posologies de l'AMM.**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte tenu :**

- **des données descriptives disponibles, suggérant une efficacité du même ordre que celle de la spécialité TEGELINE dans le cadre d'un traitement d'entretien,**
- **des données de la littérature disponibles sur l'efficacité des Ig. I.V. et non spécifiques à CLAIRYG,**

**la Commission considère que CLAIRYG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques par rapport aux autres immunoglobulines (OCTAGAM, TEGELINE, PRIVIGEN).**

## **010.3 Population cible**

La population cible de CLAIRYG est constituée par les patients ayant une PIDC nécessitant un traitement immunomodulateur.

Les PIDC sont des pathologies rares. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues<sup>13</sup>, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, aucune donnée épidémiologique de prévalence des PIDC en France n'a été retrouvée.

D'après les Cahiers d'Orphanet mis à jour en juillet 2017, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000, ce qui représenterait 2 478 patients, après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1<sup>er</sup> Janvier 2017<sup>2,14</sup>.

### **Estimation**

Au total, la population cible de CLAIRYG 50 MG/ML est estimée au maximum à 2 500 patients. Considérant l'absence de données permettant de quantifier la proportion de patients n'étant pas éligibles au traitement immunomodulateur (symptômes légers avec gène modéré notamment) par Ig I.V., cette population apparaît surestimée.

---

<sup>13</sup> Vallat JM *et al.* Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : evaluation of eight cases. Muscle Nerve 2003; 27:478-85

<sup>14</sup> Données INSEE au 1<sup>er</sup> Janvier 2017