



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 MAI 2022

Immunoglobuline humaine normale
OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

Nouvelle indication

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge de la dermatomyosite active chez l'adulte.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les mesures non médicamenteuses sont importantes dans la prise en charge de la dermatomyosite de l'adulte, en association au traitement immunomodulateur/immunosuppresseur, qu'il s'agisse de la prise en charge de la douleur, du retentissement psychologique, du handicap, de la dénutrition, de l'éducation thérapeutique et de l'importance capitale de la rééducation/kinésithérapie.

Le traitement de fond repose sur la corticothérapie, généralement associé au méthotrexate à visée d'épargne cortisonique (hors AMM).

D'autres traitements systémiques utilisés hors AMM tels que des immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide), le rituximab (immunoglobuline glycosylée) et les immunoglobulines humaines normales (IgIV) et/ou des échanges plasmatiques sont discutés en 2^e ou 3^e ligne en fonction des manifestations cliniques et des atteintes associées. L'atteinte cutanée peut évoluer de façon discordante par rapport à l'atteinte musculaire. En cas de persistance d'une atteinte cutanée importante, les traitements locaux (dermocorticoïdes, tacrolimus topique 0,03 et 0,1%) et l'hydroxychloroquine sont utilisés (hors AMM).

Les IgIV peuvent être proposées pour « passer un cap » et elles permettent de contrôler la maladie en attendant l'effet du nouveau traitement de fond.

Dans le cas spécifique du traitement de l'atteinte cutanée, les IgIV peuvent être utiles dans chez les patients avec une forme sévère et une atteinte musculaire.

Les IgIV peuvent être proposées en première ligne en cas de dermatomyosite sévère avec risque de complication vitale, en association avec des immunosuppresseurs.

Place du médicament

OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, est réservé aux adultes ayant une dermatomyosite active, dont la sévérité clinique musculaire justifie l'emploi d'une thérapeutique adjuvante au traitement standard (corticoïde et/ou immunosuppresseur) avec un souhait d'amélioration rapide justifié par la sévérité de l'atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance/contre-indication au traitement standard et/ou dans l'attente de son délai d'action (3 à 6 mois).

Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Néanmoins, la poursuite des traitements par Ig IV au-delà de 6 mois doit rester exceptionnelle. Elle est à réserver aux formes de dermatomyosites réfractaires, en échec des thérapeutiques immunosuppressives de première, deuxième voire de troisième ligne en adjonction aux corticoïdes.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	« Effet immunomodulateur chez les adultes atteints de : <ul style="list-style-type: none"> • Dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ de la démonstration de la supériorité d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 20 % du score TIS (seuil d'amélioration minimale cliniquement pertinente) après 16 semaines de traitement, en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16), essentiellement chez des patients ayant une dermatomyosite active et recevant un traitement standard (corticothérapie systémique et/ou immunosuppresseurs) avec 78,2 % de répondeurs versus 43,75 % ($p = 0,0008$) ; ▪ de son profil de tolérance globalement favorable marquée principalement par des effets généraux tels que céphalées, nausées, vomissements, fièvre et douleurs lombaires mais comportant des risques inhérents à la classe des IgIV à savoir : <ul style="list-style-type: none"> - des risques graves, bien que rares, d'événements thromboemboliques et anaphylactiques, de méningite aseptique, d'insuffisance rénale, d'hémolyse et de transmission d'agents infectieux, - des risques d'interaction avec certains tests glycémiques, les vaccins à virus vivants atténués et les tests sérologiques, <p>mais,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ de l'absence de démonstration de son efficacité en termes de qualité de vie, faute de données robustes ; ▪ de l'absence de données d'efficacité comparatives au-delà de 16 semaines alors que le traitement peut être prolongé jusqu'à 6 mois voire plus ; ▪ des incertitudes sur la transposabilité des résultats dans des sous-populations spécifiques en raison de l'absence de données : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients ayant un cancer associé à la dermatomyosite ou ayant des antécédents de cancer et chez les femmes enceintes ou allaitantes (les femmes étant plus fréquemment atteintes que les hommes) qui n'ont pas été inclus dans l'étude, or les Ig IV représentent souvent le seul traitement possible dans ces populations ; - chez les patients atteints de formes amyopathiques car seuls les patients ayant un score d'activité musculaire MMT-8 < 142 ont été inclus dans l'étude ; - en fonction du phénotype sérologique dans la mesure où les symptômes, leur gravité et le pronostic de la maladie en dépendent ; <p>La Commission de la Transparence considère qu'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la dermatomyosite active chez l'adulte.</p>
ISP	OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline normale humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2 ^e ligne ou plus chez les adultes porteurs de dermatomyosite active, dont la sévérité clinique musculaire justifie l'emploi d'une thérapeutique adjuvante au traitement standard (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) avec un souhait d'amélioration rapide justifié par la sévérité de l'atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance/contre-indication au traitement standard et/ou dans l'attente de son délai d'action (3 à 6 mois).
Population cible	Moins de 1500 patients

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication :

« **Effet immunomodulateur chez les adultes dans :**

- **Dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments ».**

Une AMM a été octroyée OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) dans cette indication par procédure de reconnaissance mutuelle le 4 juin 2021. Il convient de noter que la spécialité OCTAGAM 50 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, n'a pas fait l'objet d'une extension d'indication dans la dermatomyosite.

Bien que les immunoglobulines humaines normales soient recommandées dans la stratégie thérapeutique (voir le chapitre Stratégie thérapeutique) et utilisées en pratique dans le traitement de la dermatomyosite, OCTAGAM 100 mg/ml est la première spécialité d'immunoglobuline humaine normale à disposer, à ce jour, d'une AMM dans cette indication.

Compte-tenu des difficultés d'approvisionnement en plasma sanguin, accrues avec la crise de liée à la COVID 19, et des besoins croissants en raison d'un usage de plus en plus étendu dans les maladies auto-immunes, il a été établi une liste des indications prioritaires pour lesquelles des immunoglobulines (Ig) peuvent être administrées. Les indications dermatomyosite et neuropathie motrice multifocale¹ sont mentionnées dans la note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS)² de 2019, confirmées en octobre 2021³, qui comporte un tableau de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Ces deux indications y sont classées dans la catégorie : le traitement par Ig est « à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques ».

02 INDICATIONS

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

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps,
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients présentant des infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, *proven specific antibody failure*)* ou un taux d'IgG sérique < 4 g/l.

*PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques....

Effet immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) dans :

- Thrombocytopénie immunologique primaire (TIP) chez les patients présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes,

¹ Autre extension d'indication d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) octroyée le 20/06/2021 (voir avis de la Commission de la Transparence du 09/03/2022).

² Ministère des solidarités et de la santé. NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes.

³ ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>.

- Syndrome de Guillain-Barré,
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2),
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Effet immunomodulateur chez les adultes atteints de :

- **Dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments. »**

03 POSOLOGIE

« Le traitement de substitution doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

Posologie

La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication.

La dose doit éventuellement être individualisée pour chaque patient selon la réponse clinique. Il peut être nécessaire d'adapter la dose en fonction du poids corporel des patients qui présentent une insuffisance pondérale ou qui sont en surpoids. Chez les personnes qui sont en surpoids, la dose doit être adaptée au poids corporel physiologique standard.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

[...]

Dermatomyosite (DM)

2 g/kg répartis en plusieurs doses égales sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien (voir rubrique 5.1 *du RCP*). Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

OCTAGAM 100 mg/ml doit être injecté par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 0,01 ml/kg/minute pendant 30 minutes (voir rubrique 4.4 *du RCP*). En cas de réaction indésirable, il convient soit de réduire la vitesse d'administration, soit d'arrêter la perfusion. Si la vitesse de perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4 *du RCP*), elle peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 0,12 ml/kg/minute.

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible. Les patients atteints de dermatomyosite sont considérés comme présentant un risque accru d'événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4 *du RCP*) ; ils doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance et le débit de perfusion ne devra pas dépasser 0,04 ml/kg/min. Afin de perfuser l'intégralité de produit présent dans la tubulure en fin de la perfusion, il est nécessaire de rincer la tubulure avec une solution saline à 0,5% ou une solution de dextrose à 5 %. »

► La maladie

La dermatomyosite est une maladie inflammatoire d'origine auto-immune affectant certaines zones de la peau (derme) et de certains muscles (myosite ou myopathie inflammatoire) associée à une vasculopathie qui représente l'élément physiopathologique prédominant.

Le caractère auto-immun est confirmé dans 60 % des cas avec la présence d'anticorps spécifiques de myosite. Ces anticorps spécifiques de myosite sont associés à des caractéristiques cliniques musculaires, cutanées et/ou systémiques, biologiques, histologiques, mais aussi pronostiques.

Les lésions cutanées sont préférentiellement localisées dans les zones découvertes et peuvent apparaître après une exposition au soleil. Elles se manifestent principalement par une éruption, des rougeurs et un œdème et peuvent prendre une teinte violacée au niveau des paupières supérieures. Environ 30 % des patients ont des manifestations cutanées spécifiques au niveau des doigts (papule de Gottron). La dermatomyosite peut s'accompagner également d'une atteinte du cuir chevelu avec des lésions qui ressemblent à celles du psoriasis et pouvant être prurigineuses. Des calcinoses peuvent apparaître sous la peau mais elles sont peu fréquentes chez l'adulte (moins d'un adulte sur dix).

Au niveau musculaire, la dermatomyosite se manifeste par une faiblesse, dont l'importance est variable, et des douleurs musculaires, notamment des cuisses, des bras et des épaules de façon symétrique. On note ainsi des difficultés à monter une marche, à se lever d'une chaise sans l'aide de ses bras pour se mettre debout (signe du tabouret), à se relever du sol (signe de Gowers), à se relever d'une position accroupie, à se relever du plan du lit en position allongée.

En évoluant la maladie peut toucher les muscles distaux des mains, des poignets ou des mollets. On peut observer également une atteinte des muscles du pharynx et du larynx, ce qui entraîne des troubles de la déglutition et des fausses routes et favorise les infections, ainsi qu'une atteinte des muscles respiratoires, cardiaques et digestifs. Ces atteintes spécifiques constituent des signes de gravité et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

C'est une maladie chronique qui se développe le plus souvent lentement sur plusieurs semaines ou mois, mais parfois plus rapidement, et évolue par poussées ; elle est parfois extrêmement handicapante.

Des symptômes extra-musculaires et extra-cutanés peuvent également survenir et compliquer la dermatomyosite, tels qu'une fièvre, une altération de l'état général avec amaigrissement et asthénie, une atteinte articulaire (25 à 50 % des cas), des manifestations cardiaques infracliniques (troubles de la conduction, insuffisance cardiaque, myocardite) ou pulmonaires (inflammation du parenchyme fréquente chez l'adulte en présence d'anticorps anti-MDA5, pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de la déglutition, altération infraclinique des épreuves fonctionnelles, rarement une hypertension pulmonaire), une atteinte de la muqueuse digestives et un ictère.

Chez l'adulte, le cancer est associé à la dermatomyosite dans 20 à 30 % des cas. Il s'agit notamment de cancers ovariens, bronchiques, du côlon, du sein et de la région tête et cou, plus rarement des lymphomes.

► Son diagnostic

Le diagnostic repose principalement sur un dosage des enzymes musculaires, la recherche d'auto-anticorps, une biopsie musculaire (non systématique dans les cas typiques), une biopsie cutanée et une IRM musculaire (utile pour confirmer l'atteinte musculaire).

⁴ Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR

⁵ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) - Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte (juillet 2016) : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf

⁶ Bolko, L., Gitioux, C. & Allenbach, Y. [Dermatomyositis: new antibody, new classification]. Med. Sci. MS 35 Hors série n° 2, 18–23 (2019).

Selon le type d'Ac spécifiques en présence, il existe des sous-groupes de dermatomyosites au phénotype musculaire et extra-musculaire particulier (voir Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques phénotypiques des dermatomyosites associées aux différents anticorps spécifiques de myosite^{7,10}

Type d'atteinte	Anticorps spécifiques de la myosite				
	SAE	Mi2	NPX2	TIF1g	MDA5
Atteinte cutanée	Sévère Atteinte typique Erythème violacé inconstant	Erythème typique	Calcinose +++ Œdème sous cutané	Sévère Papules de Gottron hyperkeratosique Lésions psoriasiformes Patch 'red on white'	Mains de mécanicien Ulcères cutanés Nécrose digitales
Atteinte musculaire	Dysphagie	Atteinte sévère Taux élevé de CPK	Atteinte sévère Myalgie Dysphagie	Atteinte modérée Taux faible de CPK « DM amyopathique » Dysphagie	« DM amyopathique »
Atteintes extra-cutanéomusculaires	Pneumopathie interstitielle diffuse : peu fréquente Arthrite : peu fréquente Raynaud : peu fréquent				Pneumopathie interstitielle diffuse sévère Arthrite : fréquente Raynaud : fréquent Fièvre
Association au cancer	0 – 20%	0 – 20%	10 – 35%	35 – 80%	0 – 28,6 % ¹⁰
Histologie musculaire	Lésions sévères Atteinte classique	Lésions sévères Atteinte nécrotique	Lésions sévères Vasculopathie	Lésions sévères Vasculopathie	Lésions sévères Atteinte focale

► Les données épidémiologiques

La dermatomyosite est une maladie rare. L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas par an) de la maladie est estimée de 1/500 000 à 1/250 000 chez l'enfant et se situerait entre 1,9 et 7,7/1 000 000 chez l'adulte. Sa prévalence (nombre de cas dans une population donnée à un instant précis) est estimée entre 1/50 000 et 1/10 000 dans la population générale.

La dermatomyosite touche deux fois plus de femmes que d'hommes. Elle peut survenir à tout âge, mais apparaît surtout chez les enfants entre 5 et 14 ans (on parle de dermatomyosite juvénile) et chez les adultes entre 50 et 60 ans.

► La prise en charge

Selon le PNDP (2016)⁵, le traitement de fond repose sur la corticothérapie. Dans la grande majorité des cas, ce traitement est associé au méthotrexate à visée d'épargne cortisonique (hors AMM). D'autres traitements systémiques utilisés hors AMM tels que des immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide), le rituximab (immunoglobuline glycosylée) et les immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV) et/ou les échanges plasmatiques sont discutés en 2^e ou 3^e ligne en fonction des manifestations cliniques et des atteintes associées.

L'atteinte cutanée peut évoluer de façon discordante par rapport à l'atteinte musculaire. En cas de persistance d'une atteinte cutanée importante, les traitements locaux (dermocorticoïdes, tacrolimus topique 0,03 et 0,1%) et l'hydroxychloroquine sont utilisés hors AMM.

Les IgIV peuvent être proposées pour « passer un cap » et elles permettent de contrôler la maladie en attendant l'effet du nouveau traitement de fond⁵.

Dans le cas spécifique du traitement de l'atteinte cutanée, les IgIV peuvent être utiles dans chez les patients avec une forme sévère et une atteinte musculaire⁵.

Les IgIV peuvent être proposées en première ligne en cas de dermatomyosite sévère avec risque de complication vitale, en association avec des immunosuppresseurs⁴.

D'après le 239^{ème} ENMC datant de 2018⁷, les IgIV peuvent être utilisées seules en 1^{re}, 2^e ou 3^e ligne ou en association à un autre traitement en fonction du phénotype clinique et des comorbidités du patient.

A ce jour, OCTAGAM 100 mg/ml, déjà sur le marché, est la première spécialité d'Immunoglobuline humaine normale IV à disposer d'une AMM dans le traitement de la dermatomyosite.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (corticoïdes, immunosuppresseurs, rituximab, IgIV et échanges plasmatiques). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la dermatomyosite active de l'adulte, notamment en cas d'échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) des corticoïdes et des immunosuppresseurs. La spécialité OCTAGAM (Ig humaine normale) devrait continuer à contribuer à répondre au besoin identifié.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez l'adulte dans le traitement de la dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance ou de contre-indications à ces médicaments.

06.1 Médicaments

Seuls sont disponibles des médicaments utilisés hors AMM dans le traitement de la dermatomyosite active de l'adulte en échec des traitements standards (corticoïdes ou immunosuppresseurs) :

- autres spécialités à base d'immunoglobuline humaine normale :
 - CLAIRYG (LFB Biomédicament)
 - FLEBOGAMMA (Grifols France)
 - GAMMAGARD (Takeda France SAS)
 - GAMUNEX (Grifols France)
 - KIOVIG (Takeda France SAS)
 - PRIVIGEN (CSL Behring SA).
- rituximab (MABTHERA, Roche SAS), immunoglobuline glycosylée recombinante murine / humaine (Anticorps monoclonal).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

- Echanges plasmatiques.

⁷ Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O, & ENMC 239th Workshop Study Group. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscul. Disord.* NMD 2020;30:70–92.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans le champ de l'AMM sont les autres spécialités d'Ig humaine normale citées ci-dessus, le rituximab (MABTHERA) et les échanges plasmatiques.

07 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Celle de l'AMM
Belgique	En cours	Celle de l'AMM
Espagne	Phase nationale en cours (dossier sera soumis dans un second temps)	Celle de l'AMM
Italie	Phase nationale en cours (dossier sera soumis dans un second temps)	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Phase nationale en cours (dossier sera soumis dans un second temps)	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	OUI	Celle de l'AMM
Finlande	OUI	Celle de l'AMM
Danemark	En cours	Celle de l'AMM
Norvège	OUI	Celle de l'AMM
Suède	NON	/

► AMM aux Etats-Unis

OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) a le statut de médicament orphelin et a obtenu une AMM pour cette indication le 15 juillet 2021.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans la dermatomyosite de l'adulte repose sur l'étude de phase III ProDERM, de supériorité *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, chez des patients adultes atteints de dermatomyosite active recevant un traitement systémique standard par corticoïdes ou immunosuppresseurs depuis au moins 4 semaines ou étant en échec ou intolérants à ces traitements.

08.1 Efficacité

Référence	Etude ProDERM Versus placebo
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02728752
Objectifs principaux de l'étude	Démontrer la supériorité d'OCTAGAM 10 % (Ig normale humaine) par rapport au placebo après 16 semaines de traitement, chez des patients adultes atteints de dermatomyosite active, recevant un traitement systémique standard par corticoïdes ou immunosuppresseurs ou en étant échec ou intolérants à ces traitements.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité <i>versus</i> placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles et multicentrique. La randomisation était stratifiée sur le score <i>Global Disease Activity</i> (léger, modéré, sévère) à l'inclusion.
Date et durée de l'étude	Dates du recrutement (1 ^{er} patient inclus – dernier patient inclus) : 27/02/2017 – 05/11/2019 Etude réalisées dans 36 centres dans 10 pays :
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adultes ≥ 18 ans et < 80 ans ▪ Dermatomyosite active certaine ou probable selon les critères de Bohan et Peter, <ul style="list-style-type: none"> - traitée par corticoïdes et/ou 2 immunosuppresseurs maximum à dose stable depuis au moins 4 semaines - <u>OU</u> en échec ou intolérants aux corticoïdes et à au moins un immunosuppresseur additionnel, avec une période de sevrage des corticoïdes/immunosuppresseurs ▪ Maladie active, évaluée et validée par un comité indépendant ▪ Score MMT-8⁸ < 142 avec au moins 2 valeurs anormales du <i>Core Set Measures (Echelle Visuelle Analogique -EVA-</i> de l'activité globale des patients ≥ 2 cm, activité globale de la maladie évaluée par le médecin à 2 cm, activité extra-musculaire ≥ 2 cm ; au moins une enzyme musculaire > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, <i>Health Assessment Questionnaire</i> ≥ 0,25)
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myosite associée à un cancer : diagnostic de myosite dans les 2 ans suivant le diagnostic du cancer (à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire excisé depuis au moins 1 an et guéri ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ayant été excisé depuis au moins 5 ans et guéri) ▪ Maladie maligne active ou de tumeurs malignes diagnostiquées au cours des 5 dernières années (y compris les hémopathies malignes et les tumeurs solides) ou cancer du sein diagnostiqué au cours des 10 dernières années. ▪ Myosite de chevauchement (sauf en cas de chevauchement avec le syndrome de Sjögren), dermatomyosite associée à une maladie du tissu conjonctif, myosite à corps d'inclusion, polymyosite, dermatomyosite juvénile ou myopathie d'origine médicamenteuse.

⁸**MMT-8 (Manual Muscle Testing-8)** : Test portant sur un ensemble de 8 muscles spécifiques, dont 5 muscles proximaux et 2 muscles distaux testés bilatéralement, plus un muscle axial flexeur du cou. Les muscles sont testés en l'absence de mouvement, lors d'un mouvement sur le plan horizontal ou contre la gravité et en position stable avec différents niveaux de pression. Le score varie 0 (absence d'activité musculaire) à 150 (activité normale).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Myopathie nécrosante à médiation immunitaire en l'absence d'éruption cutanée typique de la DM. ▪ Affections musculo-squelettiques graves et généralisées autres que la DM, ne permettant pas une évaluation médicale suffisante ▪ Traitement par IgG dans les 6 mois précédant l'inclusion ▪ Transfusion sanguine ou des produits dérivés du plasma (autres que des IgG) ou des échanges plasmatiques dans les 3 mois précédant l'inclusion ▪ Insuffisance cardiaque (Classe NYHA III/IV), cardiomyopathie, dysrythmie cardiaque significative nécessitant un traitement, cardiopathie ischémique instable ou avancée ▪ Maladie hépatique sévère ▪ Maladie rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) ▪ Antécédent d'événement thromboembolique ▪ IMC ≥ 40 kg/m²
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comprenait deux périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Période randomisée de 16 semaines (période principale)</u> : les patients ont été randomisés pour recevoir OCTAGAM 10 % ou le placebo. Dans chacun des 2 groupes, à la semaine 8 et/ou à la semaine 12, en cas de détérioration confirmée de l'état du patient lors de 2 visites consécutives, le patient changeait de traitement (OCTAGAM 10 % -> placebo et placebo -> OCTAGAM 10 %). Ces patients étaient considérés comme non-répondeurs dans l'analyse statistique. Les autres patients poursuivaient leur traitement jusqu'à la semaine 16 ; - <u>Période d'extension de 24 semaines ouverte</u> : tous les patients recevaient 6 cycles supplémentaires d'OCTAGAM (de la semaine 16 à la semaine 40)⁹. <p>Figure 1. Schéma de l'étude ProDerm</p> <p>Les patients pouvant rentrer dans la période d'extension étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients randomisés dans le groupe OCTAGAM 10 % sans détérioration confirmée au cours de la période principale, incluant la semaine 16. - Les patients randomisés dans le groupe placebo sans détérioration confirmée au cours de la période principale avant la semaine 16. - Les patients randomisés dans le groupe placebo ayant eu une détérioration confirmée à la semaine 8 et mis sous OCTAGAM 10 % et en l'absence de détérioration à la semaine 16.
<p>Traitements étudiés</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Groupe OCTAGAM 10 % (immunoglobuline humaine normale) : voie IV, 4 cycles de perfusion de 2 g/kg toutes les 4 semaines (semaines 0, 4, 8 et 12) ▪ Groupe placebo : chlorure de sodium 0,9 % administré par voie IV, 4 cycles de perfusion de 2 g/kg toutes les 4 semaines (semaines 0, 4, 8 et 12)

⁹ L'International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) recommande une durée d'étude de 6 mois (24 semaines) au minimum. Par ailleurs, l'expérience en pratique clinique a montré que l'efficacité doit être évaluée sur une période minimum de 4 cycles de traitement, soit une durée de 16 semaines.

	<p>Un cycle de perfusion comprenait tous les épisodes de perfusion administrés pendant 2 à 5 jours au cours d'une visite.</p> <p>Au cours de la période d'extension, chez les patients stables à la posologie de 2,0 g/kg (20 ml/kg) d'OCTAGAM 10 %, la posologie pouvait être diminuée à 1,0 g/kg (10 ml/kg) à partir de la semaine 28.</p> <p><u>Motifs d'arrêt de traitement (période de traitement randomisée et période d'extension) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À la semaine 16 : <ul style="list-style-type: none"> - Les patients randomisés dans le groupe OCTAGAM 10 % ayant une détérioration confirmée et mis sous placebo ou tout patient avec une détérioration à la semaine 16. - Les patients randomisés dans le groupe placebo ayant une détérioration confirmée et mis sous OCTAGAM 10 % au cours de la première période et ayant une nouvelle détérioration à la semaine 16. ▪ Autres motifs : <ul style="list-style-type: none"> - Retrait de consentement - Détérioration de la dermatomyosite (au cours de la période d'extension) - Patientes enceintes - Risque pour le patient de continuer l'étude selon l'avis de l'investigateur - Pathologie interférant avec le traitement de l'étude ou qui constitue un critère d'exclusion - Administration d'IgIV autre qu'OCTAGAM 10 % <p>Une détérioration confirmée¹⁰ était définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggravation de l'EVA du score GDA (<i>Global Activity Disease</i>) évalué par le médecin ≥ 2 cm et aggravation du MMT-8 ≥ 20 % lors de 2 visites consécutives, ou - Aggravation de l'activité extra-musculaire globale (score MDAAT) ≥ 2 cm mesurée par une EVA lors de 2 visites consécutives, ou - Aggravation de 3 des 6 <i>Core Set Measures</i> (excluant les enzymes) de ≥ 30 % lors de 2 visites consécutives.
Traitements concomitants	<p>Immunosuppresseurs, corticoïdes ou hydroxychloroquine autorisés si le traitement avait débuté au moins 3 mois avant l'inclusion et était administré à dose stable (ne dépassant pas la dose maximale) pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion. Les schémas posologiques des traitements concomitants ne devaient pas être modifiés au cours de la période principale mais pouvaient être diminués au cours de la période d'extension.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients répondeurs à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, défini par une amélioration ≥ 20 points du score total d'amélioration (<i>Total Improvement Score</i> ou TIS¹¹) et en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16).</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires sans gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de patients répondeurs à la semaine 16 et la semaine 40, en fonction du niveau d'amélioration (minimale, modérée, majeure) du score total d'amélioration

¹⁰ Oddis, C. V. et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013;65:314–324.

¹¹ **TIS (*Total Improvement Score*) ou score total d'amélioration** : critère composite validé par l'*American College of Rheumatology* et l'*European League Against Rheumatism* dont les seuils d'amélioration minimale, modérée et majeure ont été définis comme suit :

- un score de ≥ 20 à 39 points est définie comme une amélioration minimale,
- un score de ≥ 40 à 59 points est définie comme une amélioration modérée,
- un score de ≥ 60 points est définie comme une amélioration majeure.

La variation d'au moins 20 points du score TIS est cliniquement pertinente.

Voir plus de détail en annexe sur la constitution du score.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variation moyenne du score CDASI modifié¹² entre l'inclusion et la semaine 16 ▪ Variation moyenne du score CDASI modifié entre la semaine 16 et la semaine 40 ▪ Variation moyenne du score SF-36 v2¹³ entre l'inclusion et la semaine 16 puis entre la semaine 16 et la semaine 40 ▪ Variation moyenne des séries de mesures (CSM) composant le score total d'amélioration entre l'inclusion et la semaine 16 puis entre la semaine 16 et la semaine 40 ▪ Score total d'amélioration moyen entre l'inclusion et la semaine 16 puis entre l'inclusion et la semaine 40 ▪ Délai jusqu'à amélioration minimale, modérée, majeure du score total d'amélioration ▪ Délai jusqu'à une détérioration confirmée ▪ Pourcentage de patients ayant une détérioration confirmée entre l'inclusion et la semaine 16
Taille de l'échantillon	<p>Les hypothèses choisies pour le calcul de la taille de l'échantillon ont fait l'objet de discussion et validées par un comité consultatif composé de plusieurs experts dans ce domaine.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur la proportion de patients répondeurs dans le groupe OCTAGAM 10 % et le groupe placebo à la fin de la période d'efficacité de 16 semaines (période principale).</p> <p>En supposant une proportion vraie de patients répondeurs de 0,6 dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 0,3 dans le groupe placebo, un échantillon total de 84 patients était nécessaire afin de montrer une différence significative en termes de patients répondeurs entre les deux groupes avec une puissance de 80 %.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon est réalisé avec un test du Chi-2 de Pearson à un risque alpha bilatéral de 0,05.</p> <p>Afin de tenir compte des arrêts prématurés de traitement et l'utilisation de l'analyse stratifiée, il était prévu de recruter un total de 94 patients évaluables dans l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population de tolérance</u> : tous les patients ayant reçu au moins une perfusion d'OCTAGAM 10 % ou de placebo. - <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : tous les patients randomisés.

¹² **CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index) modifié** : Le CDASI est un score évalué par le médecin qui mesure séparément l'activité et les lésions cutanées des patients atteints de dermatomyosite. Il peut être utilisé en pratique clinique ou dans le cadre des études cliniques.

Le CDASI modifié (version 2) est la version utilisée dans l'étude ProDERM. Le CDASI modifié comporte 3 mesures de l'activité (érythème, squames et érosion/ulcération) et 2 mesures de lésions (poikilodermie et calcinose), qui sont évaluées sur 15 zones corporelles. Les papules de Gottron au niveau des mains sont évaluées à la fois en termes d'activité et de lésions. L'activité des changements péri-unguéaux et de l'alopecie est également évaluée.

Le score total varie de 0 à 132, le score d'activité variant de 0 à 100 et celui des lésions de 0 à 32. Un score élevé traduit un niveau important de sévérité.

¹³ **SF-36v2 (Short Form Health Survey 36-Item version 2)** : questionnaire d'évaluation de la qualité de vie composé de 36 items répartis en 8 échelles multi-items évaluant 8 dimensions :

- Fonction physique,
- Limitations dues à l'état physique,
- Perception de l'état de santé général,
- Douleur corporelle,
- Vitalité (énergie/fatigue),
- Fonctionnement social,
- Bien-être émotionnel,
- Limitations dues à l'état psychique.

Pour chacune de ces dimensions, un score variant de 0 à 100 est obtenu ; les scores tendant vers 100 indiquant une meilleure qualité de vie. Il est aussi possible de calculer 2 scores résumés : un score de santé physique (*Physical Component Summary ou PCS*) et un score de santé mentale (*Mental Component Summary ou MCS*).

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Population Per protocol 1 (PP1)</u> : tous les patients de la population ITT, excluant ceux ayant une déviation significative au protocole avant la semaine 16 pouvant impacter l'analyse du critère de jugement principal. - <u>Population Per protocol 2 (PP2)</u> : tous les patients de la population ITT ayant reçu au moins une partie d'une perfusion d'OCTAGAM 10 %, excluant ceux ayant une déviation significative au protocole pouvant impacter l'évaluation de l'effet au traitement d'OCTAGAM 10 %. <p>Analyse du critère de jugement principal : Les patients ayant arrêté l'étude avant la semaine 16 ont été considérés comme non-répondeurs. Le niveau d'amélioration était basé sur la comparaison des séries de mesure (CSM) à la semaine 16 par rapport aux valeurs à l'inclusion. Le score total d'amélioration a été calculé selon la méthode suivante : le pourcentage absolu de variation (valeur finale - valeur à l'inclusion / intervalle) × 100 a été calculé pour chaque composant du CSM. Un score d'amélioration a été attribué pour chaque composant du CSM sur la base du pourcentage absolu de variation. Le score total d'amélioration était la somme des scores obtenus pour chaque composant du CSM.</p> <p>Les pourcentages de patients répondeurs dans chacun des groupes ont été comparés avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel à un risque alpha bilatéral de 0,05. Le critère de jugement principal a été analysé sur la population ITT et la population PP1. Une analyse de sensibilité a été prévue en utilisant un modèle de régression logistique, incluant le score d'activité globale de la maladie (GDA). Des analyses en sous-groupes (âge, sexe, ethnie, région USA/non USA) ont été prévues au protocole.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires : Les critères de jugement secondaires ont été analysés par statistiques descriptives. Les variables continues ont été analysées avec une analyse de covariance (ANCOVA). Le modèle comprenait le traitement et le score GDA comme variables fixes et le site comme variable aléatoire. La valeur à l'inclusion de la variable à analyser a été incluse comme covariable. Les moyennes des moindres carrés ont été calculées et présentées avec les IC_{95%} par groupe de traitement. Les IC_{95%} ont été calculés pour la différence globale des moyennes des moindres carrés entre le groupe OCTAGAM 10 % et le groupe placebo.</p> <p>Le délai jusqu'à amélioration et le délai jusqu'à une détérioration confirmée ont été présentés en utilisant les estimations de Kaplan-Meier. Pour les variables d'amélioration au cours de la période principale, le temps jusqu'à événement a été censuré au moment du changement de traitement. Les délais jusqu'à événement entre les deux groupes ont été comparés avec un test de log-rank stratifié. Un modèle de régression de Cox a été utilisé pour le délai jusqu'à une amélioration minimale, incluant le traitement et la strate de randomisation comme facteurs.</p> <p>Des analyses en sous-groupes (âge, sexe, ethnie, région USA/non USA) ont été prévues au protocole.</p>
Principaux amendements au protocole	18/07/2018 (applicable à tous les pays sauf l'Allemagne) et 30/08/2018 (applicable pour l'Allemagne) : diminution de la vitesse de perfusion maximale de 0,12 ml/kg/min à 0,04 ml/kg/min faisant suite à une <i>Dear Doctor Letter</i> .

Résultats :

► Effectifs

Un total de 95 patients a été randomisé dans l'étude :

- 47 dans le groupe OCTAGAM 10 %
- 48 dans le groupe placebo.

La quasi-totalité des patients a terminé la première partie de l'étude jusqu'à la semaine 16 (95,7 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et 95,8 % dans le groupe placebo). La cause de l'arrêt prématuré du traitement à l'étude a été la survenue d'événements indésirables (2 patients dans le groupe OCTAGAM 10 % et 1 patient dans le groupe placebo) et une autre raison (1 patient dans le groupe placebo).

Lors de la phase d'extension jusqu'à la semaine 40, 72,3 % des patients du groupe OCTAGAM 10 % et 72,9 % des patients du groupe placebo ont terminé l'étude. Pour les 11 patients de chaque groupe qui ont arrêté prématurément l'étude, les causes de l'arrêt ont été principalement des événements indésirables (3 dans le groupe OCTAGAM et 6 dans le groupe placebo) et le choix du patient (3 dans le groupe OCTAGAM 10 % et 4 dans le groupe placebo).

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 2.

Les patients étaient âgés de 52,7 ans en moyenne, principalement des femmes (74,7 %).

Le délai médian depuis le diagnostic était de 2,57 ans. Tous les patients répondaient aux critères de Bohan et Peters de faiblesse musculaire proximale symétrique et d'éruption cutanée typique de la dermatomyosite. Plus de 90 % des patients répondaient aux critères d'élévation des enzymes musculosquelettiques. Un total de 60 % des patients avait des résultats électromyographiques compatibles avec une myosite et une myosite était présente à la biopsie musculaire chez 48,4 % des patients.

La majorité des patients (70,5 %) avait un diagnostic de dermatomyosite certaine.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ProDERM

	Octagam 10% (n = 47)	Placebo (n = 48)	Total (n = 95)
Age, ans			
Moyenne (DS)	54,04 (13,838)	51,35 (12,979)	52,68 (13,407)
Sexe, n (%)			
Femme	36 (76,6)	35 (72,9)	71 (74,7)
Homme	11 (23,4)	13 (27,1)	24 (25,3)
Indice de masse corporelle (kg/m²)			
Moyenne (DS)	26,87 (4,965)	27,57 (4,903)	27,22 (4,920)
Médiane	26,70	26,70	26,70
Min - Max	16,5 – 37,0	19,7 – 39,4	16,5 – 39,4
Durée depuis le diagnostic (années)			
Moyenne (DS)	5,34 (8,715)	3,86 (3,915)	4,59 (6,736)
Critères de Bohan et Peter, n (%)			
Faiblesse symétrique des muscles proximaux	47 (100,0)	48 (100,0)	95 (100,0)
Présence d'une myosite à la biopsie musculaire	23 (48,9)	23 (47,9)	46 (48,4)
Élévation des CPK	43 (91,5)	44 (91,7)	87 (91,6)
Résultats électromyographiques compatibles avec une myosite	31 (66,0)	26 (54,2)	57 (60,0)
Éruption cutanée typique de la DM	47 (100,0)	48 (100,0)	95 (100,0)
Classification de la dermatomyosite, n (%)			
Certaine	34 (72,3)	33 (68,8)	67 (70,5)
Probable	13 (27,7)	15 (31,3)	28 (29,5)
Moyenne (DS)	19,04 (13,169)	18,77 (14,322)	18,91 (13,691)
CDASI – score d'activité			
Moyenne (DS)	19,04 (13,169)	18,77 (14,322)	18,91 (13,691)
CDASI – score de lésion			
Moyenne (DS)	2,89 (3,421)	2,44 (3,548)	2,66 (3,475)
MDAAT¹⁴ – Evaluation globale extra-musculaire (EVA 0 à 10 cm)			

¹⁴ **MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool)**: Outil d'évaluation de l'activité de la dermatomyosite basé sur **1**) l'évaluation de divers systèmes organiques (musculaires et extra-musculaires) en utilisant une échelle de (absence) 0 à 4 (nouvelle activité) et **2**) l'appréciation globale par le médecin de

Moyenne (DS)	4,23 (1,744)	4,17 (2,187)	4,20 (1,970)
MDAAT – Evaluation globale du médecin (EVA 0 à 10 cm)			
Moyenne (DS)	5,13 (1,616)	4,82 (1,796)	4,97 (1,707)
Score d'activité globale de la maladie évaluée par le patient (EVA de 10 cm)			
Moyenne (DS)	5,86 (1,629)	5,79 (1,913)	5,82 (1,769)
Score MMT-8 total (0 à 150)			
Moyenne (DS)	119,53 (19,596)	122,19 (18,253)	120,87 (18,875)
Score HAQ total (0 à 3)			
Moyenne (DS)	1,35 (0,692)	1,26 (0,649)	1,31 (0,668)
Créatine kinase (U/L)			
Nombre	47	48	95
Moyenne (DS)	369,47 (478,163)	687,48 (2779,336)	530,15 (1999,948)
ALAT (U/L)			
Nombre	46	48	94
Moyenne (DS)	31,30 (19,402)	34,81 (29,888)	33,10 (25,233)
ASAT (U/L)			
Nombre	47	48	95
Moyenne (DS)	34,19 (26,110)	35,60 (32,939)	34,91 (29,607)
LDH (U/L)			
Nombre	47	48	95
Moyenne (DS)	271,11 (103,557)	276,56 (185,529)	273,86 (149,887)
Aldolase (U/L)			
Nombre	45	46	91
Moyenne (DS)	6,62 (8,011)	8,84 (14,222)	7,74 (11,565)

Tous les patients, à l'exception d'un (98,9 %), avaient reçu un traitement antérieur. Les traitements antérieurs les plus fréquents étaient les corticoïdes (89,5 %), les immunosuppresseurs (60,0 %) et les anti-inflammatoires et antirhumatismaux (21,1 %).

► Traitements concomitants

La grande majorité des patients a pris un traitement concomitant au cours de l'étude (97,9 % dans le groupe OCTAGAM et 100 % dans le groupe placebo), le plus fréquemment des corticoïdes systémiques (85,1 % et 91,7 % respectivement), des immunosuppresseurs (55,3 % et 58,3 % respectivement) et des anti-inflammatoires et antirhumatismaux (23,4 % et 18,8 % respectivement).

► Critères de jugement principal : pourcentage de répondeurs TIS ≥ 20 à la semaine 16 en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16).

Le pourcentage de répondeurs à la semaine 16 a été plus important dans le groupe OCTAGAM que dans le groupe placebo : **78,2 % versus 43,75 %**, soit une différence de 34,97 % (IC_{95%} = [16,70 ; 53,24], **p = 0,0008**).

► Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires

➤ Pourcentage de patients en fonction du niveau de la réponse au TIS

Tous les patients ont reçu OCTAGAM 10 % de la semaine 16 à la semaine 40.

A la semaine 16 :

- amélioration modérée du TIS (≥ 40) : 68,1 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 22,9 % dans le groupe placebo ;
- amélioration majeure du TIS (≥ 60) : 31,9 % et 8,33 % respectivement.

A la semaine 40 :

- amélioration minimale du TIS (≥ 20) : 71,11 % et 69,6 % respectivement ;
- amélioration modérée du TIS (≥ 40) : 57,8 % et 69,6 % respectivement ;
- amélioration majeure du TIS (≥ 60) : 37,8 % et 30,43 % respectivement.

l'activité globale de la maladie, de l'activité extra-musculaire et des autres activités de la maladie à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm.

➤ Variation moyenne du score cutané CDASI modifié entre l'inclusion et la semaine 16

Variation du score total d'activité (0 à 100) à S16 : -10,3 dans le groupe OCTAGAM 10 % et -2,3 dans le groupe placebo.

Variation du score total de lésion (0 à 32) à S16 : -0,7 dans le groupe OCTAGAM 10 % et -0,1 dans le groupe placebo.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ProDERM à l'aide du score SF-36v2 (*Short Form Health Survey 36-Item* version 2) en tant que critère de jugement secondaire. En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats présentés ci-après doivent être considérés à titre exploratoire.

Une augmentation du score correspond à une amélioration de la qualité de vie.

A l'inclusion, le sous-score SF-36 « santé physique » moyen était de 35,69 dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 37,7 dans le groupe placebo. A la semaine 16, le score a augmenté en moyenne de +6,27 dans le groupe OCTAGAM 10 % et de +2,39 dans le groupe placebo.

A l'inclusion, le sous-score SF-36 « santé mentale » moyen était de 44,87 dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 43,28 dans le groupe placebo. A la semaine, le score a augmenté en moyenne de 3,36 points dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 1,95 points dans le groupe placebo.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude ProDERM

► Exposition

Au cours de la période principale, OCTAGAM 10 % a été administré à la dose de 2 g/kg à raison de 4 cycles de perfusion toutes les 4 semaines). Cinq patients du groupe placebo en échec sont passés dans le groupe OCTAGAM 10 % soit un total de 52 patients ayant reçu 189 cycles de perfusion d'OCTAGAM 10 %. Les 48 patients du groupe placebo ont reçu 184 cycles de perfusions.

A partir de la semaine 40, les patients ont tous reçu OCTAGAM 10 % à la dose de 2 g/kg ou de 1 g/kg à partir de la semaine 28 pour les patients stables. La majorité des patients (91,5 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et 91,7 % dans le groupe placebo) n'ont pas eu de réduction de dose d'OCTAGAM 10 %.

Au cours de la période totale de l'étude, 641 cycles de perfusion d'OCTAGAM 10 % à la dose de 2 g/kg et 23 cycles de perfusion d'OCTAGAM 10 % à la dose de 1 g/kg ont été reçus. Un total de 70,2 % des patients du groupe OCTAGAM 10 % a terminé les 10 cycles de perfusion avec OCTAGAM 10 % et 68,8 % des patients initialement sous placebo ont terminé les 6 cycles de perfusion avec OCTAGAM 10 %.

► Evénements indésirables (EI) toutes causes

Lors de la période principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 80,8 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 58,3 % dans le groupe placebo.

La majorité des EI ont été d'intensité légère (75,0 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et 58,3 % dans le groupe placebo) ou modérée (38,5 % et 20,8 % respectivement).

Les EI les plus fréquents dans le groupe OCTAGAM 10 % ont été des céphalées (40,4 % *versus* 8,3 % dans le groupe placebo), de la fièvre (17,3 % *versus* 6,3 %), des nausées (13,5 % *versus* 4,2 %), des vomissements (7,7 % *versus* 0,0 %) et une myalgie (5,8 % *versus* 0,0 %). Dans le groupe placebo, le EI les plus fréquents ont été une aggravation de l'état (18,8 % *versus* 5,8 % dans le groupe OCTAGAM 10 %).

Au cours de la période totale, 84/95 patients (88,4 %) ont eu au moins un EI. Il s'agissait principalement de céphalées (48,4 %), de fièvre (17,9 %), de nausées (18,9 %), de vomissements (9,5 %) et de myalgies (9,5 %).

► **EI considérés comme liés au traitement**

Lors de la période principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement a été de 57,7 % dans le groupe OCTAGAM 10 % et de 22,9 % dans le groupe placebo.

Il s'agissait principalement de céphalées (36,5 % dans le groupe OCTAGAM 10 % *versus* 6,3 % dans le groupe placebo), de fièvre (11,5 % *versus* 6,3 %), de nausées (11,5 % *versus* 4,2 %), de vomissements (5,8 % *versus* 0,0 %) et d'une myalgie (5,8 % *versus* 0,0 %).

Au cours de la période totale de l'étude, les EI ont été considérés comme liés au traitement chez 65,3 % des patients. Il s'agissait principalement de céphalées (42,1 %), de nausées (15,8 %), de vomissements (8,4 %), de fièvre (13,7 %) et de myalgie (7,4 %).

► **EI graves**

Lors de la période principale, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 5,8 % dans le groupe OCTAGAM 10 % (3 patients, 5 EI graves dont 2 considérés liés au traitement : spasmes musculaires et dyspnée) et de 4,2 % dans le groupe placebo (2 patients, 4 EI graves : 2 tachycardies sinusales, 1 hypertension et 1 parésie spastique tropicale).

Au cours de la période d'extension, 7 EI graves rapportés chez 6 patients ont été considérés comme reliés au traitement : 2 embolies pulmonaires, 1 thrombose veineuse profonde, 1 perte de connaissance, 1 AVC, 1 infarctus cérébral et 1 hypoesthésie.

► **EI d'intérêt particulier**

Sur l'ensemble de l'étude, 6 patients (6,3 %) du groupe OCTAGAM 10 % ont eu 8 EI d'intérêt particulier répartis comme suit :

- Au cours de la période principale, 1 patient (1,9 %) du groupe OCTAGAM 10 % a eu 2 EI d'intérêt particulier (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) qui n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Aucun patient du groupe placebo n'a eu d'EI d'intérêt particulier.

- Au cours de la période d'extension : 6 EI d'intérêt particulier (dont 5 considérés liés au traitement) ont été rapportés chez 5 patients :
 - embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde chez 1 patient,
 - accident vasculaire cérébral chez 1 patient,
 - infarctus cérébral chez 1 patient,
 - embolie pulmonaire chez 1 patient,
 - hypoesthésie chez 1 patient.

Dans chaque cas, les patients avaient de nombreuses comorbidités.

Au cours de la première période, le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition pour les événements thromboemboliques a été de 1,94 pour 100 patients-mois dans le groupe OCTAGAM 10 % avant l'ajustement de la vitesse de perfusion et de 1,11 après la diminution de la vitesse de perfusion.

Au cours de la période d'extension, le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition pour les événements thromboemboliques a été de 2,56 pour 100 patients-mois avant la modification de la vitesse de perfusion et 0,67 pour 100 patients-mois après la modification de la vitesse de perfusion.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

OCTAGAM (Ig humaine normale) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR, version 11.1 au 31/05/2020). Les risques identifiés, potentiels et informations manquantes mentionnés dans le PGR sont détaillés ci-après :

Risques importants identifiés	Evénements thromboemboliques Méningite aseptique Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques Insuffisance rénale Interférence avec certains tests de glycémie Hémolyse
Risques importants potentiels	Potentielle transmission d'agent infectieux Interaction avec les vaccins à virus vivant atténué et tests sérologiques Lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI) Neutropénie/Leucopénie
Informations manquantes	Aucune

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 01/06/2017 au 31/05/2020. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence dans ce rapport.

8.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables provoqués par les immunoglobulines humaines normales (par ordre de fréquence décroissante) incluent (voir également la rubrique 4.4 du RCP) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires modérées, des réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B et AB, et (rarement) une anémie hémolytique nécessitant une transfusion,
- (rarement), une baisse brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique même lorsque le patient n'a pas révélé d'hypersensibilité lors des précédentes administrations,
- (rarement), des réactions cutanées passagères (y compris un lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée),
- (très rarement) des réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde,
- des cas de méningite aseptiques réversibles, et des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou d'une insuffisance rénale aiguë,
- des cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI). »

Pour la description d'une série d'effets indésirables, comme des réactions d'hypersensibilité, les événements thromboemboliques, une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de méningite aseptique et une anémie hémolytique, voir la rubrique 4.4 du RCP.

Pour plus de précisions sur les effets indésirables issus de données des études cliniques et ceux issus de l'expérience post-commercialisation, voir le RCP.

Les complications potentielles peuvent être souvent évitées en s'assurant que les patients :

- ne soient pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter le produit lentement (0,01 à 0,02 ml/kg de poids corporel par minute) ;
- soient attentivement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler tout symptôme éventuel.

En particulier les patients naïfs d'immunoglobuline humaine normale, les patients qui prenaient auparavant un autre produit à base d'IgIV ou lorsque la précédente perfusion remonte à longtemps.

Ces patients doivent être surveillés pendant la première perfusion ainsi que pendant la première heure qui suit la première perfusion afin de déceler tout signe d'effet indésirable potentiel. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV nécessite :

- une hydratation adéquate avant l'instauration de la perfusion d'IgIV ;
- une surveillance de la production d'urine ;
- une surveillance des taux de créatinine sérique ;
- de ne pas utiliser concomitamment de diurétiques de l'anse (voir la rubrique 4.5 du RCP).

Il convient de noter que ce médicament contient, en tant qu'excipient, 90 mg de maltose par ml (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). **La présence de maltose peut entraîner une interférence avec les tests de glycémie sanguine et donner des résultats faussement élevés.** Elle peut donc conduire à l'administration inappropriée d'insuline susceptible de causer une hypoglycémie grave, voire le décès du patient. En outre, des cas réels d'hypoglycémie peuvent rester non traités si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats de la glycémie faussement élevés.

Il convient également de noter la **présence de 69 mg de sodium par dose.** Cela équivaut à 3,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par un adulte.

L'administration d'immunoglobulines peut réduire l'efficacité des vaccins vivants atténués tels que le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pendant une durée d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois. Il faut respecter un intervalle de 3 mois entre l'administration de ce médicament et la vaccination par des vaccins vivants atténués. Pour la rougeole, l'efficacité du vaccin peut être réduite pendant un an. Pour cette raison, les patients se faisant vacciner contre la rougeole doivent au préalable faire vérifier leur taux d'anticorps.

Voir les autres précautions d'emploi dans la rubrique 4.4 du RCP portant sur les risques suivants :

- réactions à la perfusion,
- réactions locales au site d'injection,
- réactions d'hypersensibilité,
- événements thromboemboliques
- insuffisance rénale aiguë,
- syndrome de méningite aseptique (SMA),
- anémie hémolytique,
- neutropénie/leucopénie,
- syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI),
- interférences avec les tests sérologiques,
- vis-à-vis des agents transmissibles,
- vitesse de sédimentation des globules rouges (faussement) élevée,
- surcharge circulatoire (de volume).

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'inscription d'OCTAGAM (Ig humaine normale) pour l'indication de la dermatomyosite chez l'adulte repose sur **une étude de phase III ProDERM, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints de dermatomyosite active bien que sous traitement systémique (un corticoïde et/ou 2 immunosuppresseurs à dose stable depuis 4 semaines) ou en cas d'échec ou intolérance aux corticoïdes et à au moins un immunosuppresseur additionnel.**

Pendant la période initiale comparative de l'étude (0 à 16 semaines), les patients du groupe OCTAGAM 10 % ont reçu en perfusion la dose de 2 g/kg (répartie sur 2 à 5 jours) toutes les 4 semaines. Les patients de groupe placebo ont reçu du chlorure de sodium 0,9 % en perfusion toutes les 4 semaines. Les patients en échec d'OCTAGAM 10 % étaient mis sous placebo et les patients en échec dans le groupe placebo étaient mis sous OCTAGAM 10 %. Ces patients ont été comptabilisés comme des échecs.

Les immunosuppresseurs, les corticoïdes ou l'hydroxychloroquine étaient autorisés pendant l'étude si le traitement avait débuté au moins 3 mois avant l'inclusion et était administré à dose stable (ne dépassant pas la dose maximale) pendant au moins 4 semaines avant l'inclusion.

Les schémas posologiques des traitements concomitants ne devaient pas être modifiés au cours de la période principale mais pouvaient être diminués au cours de la période d'extension (jusqu'à la semaine 40).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs à la semaine 16 par rapport à l'inclusion, défini par une amélioration ≥ 20 points du score total d'amélioration clinique (*Total Improvement Score* ou TIS), en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16). Le seuil de 20 points correspond à l'amélioration minimale cliniquement pertinente. Le TIS est un score composite prenant en compte l'activité globale de la maladie évaluée par le médecin, l'activité globale de la maladie évaluée par le patient, le score d'activité musculaire MMT-8, la capacité fonctionnelle évaluée par le questionnaire HAQ, les taux enzymatiques (aldolase, créatine kinase, ALAT, ASAT et LDH) et l'activité de la maladie au niveau extra-musculaire (partie du score MDAAT).

Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (74,7 %) et étaient âgés de 52,7 ans en moyenne. La majorité des patients (70,5 %) avaient un diagnostic de dermatomyosite certain. Les patients avaient un score moyen d'activité globale de la maladie évaluée par le médecin et par le patient de 4,97 points et 5,85 points respectivement (EVA de 10 cm), un score de handicap HAQ de 1,31 (score de 0 à 3) et un score d'activité musculaire MMT-8 moyen de 120,87 (score de 0 à 150). L'atteinte cutanée était peu importante selon les composantes du score CDASI (CDASI-activité moyen de 18,9 sur une échelle de 0 à 100 et score CDAASI-lésion de 2,66 sur une échelle de 0 à 32). Le score moyen MDAAT-extra-musculaire était de 4,2 (EVA de 0 à 10). Plus de 90 % des patients répondaient aux critères d'élévation des enzymes musculosquelettiques.

La quasi-totalité des patients (98,9 %) avait reçu un traitement antérieur. Les traitements antérieurs les plus fréquents étaient les corticoïdes (89,5 %), les immunosuppresseurs (60,0 %) et les anti-inflammatoires et antirhumatismaux (21,1 %).

Au cours de l'étude, 97,9 % des patients avaient un traitement concomitant dans le groupe OCTAGAM 10 % et 100 % des patients dans le groupe placebo. Il s'agissait principalement des corticoïdes systémiques (85,1 % et 91,7 % respectivement), des immunosuppresseurs (55,3 % et 58,3 % respectivement) et des anti-inflammatoires et antirhumatismaux (23,4 % et 18,8 % respectivement).

Le pourcentage de répondeurs (selon le critère de jugement principal) à la semaine 16 a été plus important dans le groupe OCTAGAM 10 % que dans le groupe placebo : **78,2 % versus 43,75 %**, soit une différence de 34,97 % (IC_{95%} = [16,70 ; 53,24], **p = 0,0008**).

Il ne peut être tenu compte des résultats sur les critères de jugement secondaires, parmi lesquels la qualité de vie, dans la mesure où il s'agit de critères de jugement exploratoire (absence de gestion de l'inflation du risque alpha et absence de comparaison au placebo à la semaine 40).

► Tolérance

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec OCTAGAM 10 % sont : frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires modérées, des réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B et AB, et (rarement) une anémie hémolytique nécessitant une transfusion.

Dans l'étude ProDERM, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés avec OCTAGAM 10 % comparativement au groupe placebo ont été : céphalées (36,5 % versus 6,3 % dans le groupe placebo), fièvre (11,5 % versus 6,3 %), nausées (11,5 % versus 4,2 %), vomissements (5,8 % versus 0,0 %) et myalgie (5,8 % versus 0,0 %). On note la survenue, au cours

de la phase d'extension, de 5 événements thromboemboliques (dont 2 chez le même patient) liés au traitement. Ces événements sont survenus chez des patients de plus de 60 ans avec des comorbidités notamment cardio-vasculaires. Au cours de cette phase, le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition pour les événements thromboemboliques a été de 2,56 pour 100 patients-mois avant la modification de la vitesse de perfusion et 0,67 pour 100 patients-mois après la modification de la vitesse de perfusion.

Dans le PGR, ont été retenus comme **risques importants identifiés** des événements thromboemboliques, une méningite aseptique, des réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, une insuffisance rénale, une interférence avec certains tests de glycémie et une hémolyse et comme **risques importants potentiels** une potentielle transmission d'agent infectieux, l'interaction avec les vaccins à virus vivant atténué et les tests sérologiques, une lésion pulmonaire aiguë liée à la transfusion (TRALI) et une neutropénie/Leucopénie.

► Discussion

L'étude ProDERM a permis de démontrer la supériorité d'OCTAGAM 10 % (Ig humaine normale), à la dose de 2 mg/kg (administrée par perfusion sur 2 à 5 jours) toutes les 4 semaines, par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes ayant une dermatomyosite active (certaine ou probable) malgré l'utilisation des corticoïdes systémiques ou des immunosuppresseurs, et chez des patients en échec ou intolérants à ces traitements. La population incluse correspond à l'indication de l'AMM qui a été retenue c'est-à-dire en 2^e ligne de traitement ou plus lorsque la maladie reste active malgré l'utilisation des corticoïdes systémiques ou des immunosuppresseurs, en *add on* de ces traitements, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces traitements.

La supériorité d'OCTAGAM 10 % par rapport au placebo, en association aux corticoïdes systémiques ou des immunosuppresseurs, a été démontrée à la semaine 16, en termes de pourcentage de répondeurs définis par les patients ayant eu une amélioration ≥ 20 points du score total d'amélioration du TIS (*Total Improvement Score*), en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16). Le TIS est un score composite pertinent dans la mesure où il prend en compte les différentes dimensions de la maladie (activité sur les atteintes musculaires, cutanées, extra-musculaires et extra-cutanées, la capacité fonctionnelle, les taux d'enzymes musculaires) et une appréciation globale de la maladie par le patient et par le médecin. Ce score est recommandé par l'*American College of Rheumatology* et l'*European League Against Rheumatism*¹⁵.

La quantité d'effet observée sur ce critère est importante mais ce critère est peu contraignant dans la mesure où l'amélioration ≥ 20 points définit une variation minimale cliniquement pertinente. Les résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires montrent que parmi les patients répondeurs, la majorité des patients du groupe OCTAGAM 10 % a eu une amélioration au moins modérée ≥ 40 points (68 %) et 32 % des patients ont eu une amélioration importante (≥ 60). Ces pourcentages étaient de 23 % et 8 % respectivement dans le groupe placebo.

Le placebo est un comparateur valide dans la mesure où les autres alternatives n'ont pas d'AMM dans la dermatomyosite et où l'on ne dispose pas d'études de référence pour ces traitements.

Toutefois, l'évaluation d'OCTAGAM 10 % (Ig humaine normale) doit prendre en considération les points suivants :

- Le score MMT8, échelle de cotation de la force musculaire, utilisé pour construire le TIS ne comprend pas l'évaluation des psoas souvent électivement atteints dans la dermatomyosite.
- On ne dispose pas de données spécifiques sur la capacité fonctionnelle et de données robustes sur la qualité de vie, toutes deux fortement impactées dans cette maladie. En effet, la capacité fonctionnelle (score HAQ) n'a pas été évaluée séparément du TIS et aucune mesure de l'inflation

¹⁵ Rider, L. G. et al. 2016 American College of Rheumatology (ACR) - European League Against Rheumatism (EULAR) Criteria for Minimal, Moderate and Major Clinical Response for Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:898–910.

du risque alpha n'était prévue au protocole pour l'évaluation des critères de jugement secondaires parmi lesquels, le score SF-36 évaluant la qualité de vie.

- On ne dispose pas de données comparatives au-delà de 16 semaines, mais les données exploratoires à la semaine 40 suggèrent le maintien des réponses obtenues à la semaine 16 dans le groupe traité par OCTAGAM 10 % depuis le début de l'étude et les patients initialement sous placebo puis mis sous OCTAGAM 10 % à la semaine 16 ont obtenu des réponses qui rejoignent celles des patients du groupe OCTAGAM 10 % initial.
- Les dermatomyosites associées à des cancers ou les patients avec antécédent de cancer et les femmes enceintes ou allaitantes étaient des critères de non-inclusion dans l'étude. Or ce sont des populations d'intérêt dans la mesure où, chez ces patients, les Ig IV associées la corticothérapie représentent souvent la seule possibilité de traitement du fait des contre-indications de la plupart des autres traitements immunosuppresseurs. De plus, les dermatomyosites de l'adulte sont souvent associées aux néoplasies, notamment les dermatomyosites associées aux anti-TIF1gamma, fréquemment rencontrées chez l'adulte¹⁶ et rappelons que les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes. Ces populations ne font pas l'objet d'une contre-indication dans le RCP et sont, par conséquent, susceptibles d'être traitées par OCTAGAM 10 % (Ig humaine normale).
- On ne dispose pas de données sur les formes de dermatomyosite amyopathiques dans la mesure où les patients inclus avaient un score MMT-8 < 142 ;
- On peut également regretter l'absence de données en fonction de la sérologie auto-immune dont dépendent les symptômes, leur gravité et le pronostic de la maladie, ce qui aurait pu permettre l'identification de sous-groupes phénotypiques plus à même de bénéficier du traitement par OCTAGAM 10 % (Ig humaine normale).

Le profil de tolérance est principalement caractérisé par des symptômes généraux (céphalée, fièvre, nausées, vomissements, arthralgie, douleurs lombaires), toutefois, des événements graves de type thromboemboliques peuvent survenir, notamment chez les personnes à risque ayant des comorbidités cardio-vasculaires. Il convient de noter que ces événements semblent être associés à une utilisation prolongée d'OCTAGAM 10 % (Ig humaine normale) puisque les 5 cas rapportés considérés comme liés au traitement sont survenus au cours de la phase d'extension de l'étude. Afin de réduire ce risque, le protocole de l'étude a été amendé consécutivement à une *Dear Doctor Letter* (excepté en Allemagne) pour diminuer la vitesse maximale de perfusion.

L'étude a été prolongée jusqu'à la semaine 40 (10 mois), or le traitement est généralement arrêté après 6 mois. Lors d'un traitement prolongé, il est nécessaire de rechercher la dose minimale efficace (diminution de la dose et espacement des cycles) afin de limiter le risque thromboembolique. Une attention particulière doit être portée aux risques d'interférence avec les tests glycémiques (présence de maltose) et les vaccins atténués, aux risques de réactions d'hypersensibilité, d'hémolyse, de méningite aseptique et d'insuffisance rénale.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire d'OCTAGAM 10 % sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, OCTAGAM 10 % apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

¹⁶ DeWane, M. E., Waldman, R. & Lu, J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;82:267–281.

8.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il est important de souligner l'importance des mesures non médicamenteuses dans la prise en charge de la dermatomyosite de l'adulte, en association au traitement immunomodulateur/immunosuppresseur, qu'il s'agisse de la prise en charge de la douleur, du retentissement psychologique, du handicap, de la dénutrition, de l'éducation thérapeutique et de l'importance capitale de la rééducation/kinésithérapie⁵.

Selon le PNDS (2016)⁵, le traitement de fond repose sur la corticothérapie. Dans la grande majorité des cas, ce traitement est associé au méthotrexate à visée d'épargne cortisonique (hors AMM). D'autres traitements systémiques utilisés hors AMM, tels que des immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide), le rituximab (immunoglobuline glycosylée) et les IgIV et/ou des échanges plasmatiques, sont discutés en 2^e ou 3^e ligne en fonction des manifestations cliniques et des atteintes associées. L'atteinte cutanée peut évoluer de façon discordante par rapport à l'atteinte musculaire. En cas de persistance d'une atteinte cutanée importante, les traitements locaux (dermocorticoïdes, tacrolimus topique 0,03 et 0,1 %) et l'hydroxychloroquine sont utilisés (hors AMM).

En tant qu'immunomodulateurs, les IgIV sont associées à un risque infectieux moindre, contrairement aux immunosuppresseurs. Elles peuvent être proposées pour « passer un cap » et elles permettent de contrôler la maladie en attendant l'effet du nouveau traitement de fond⁵.

Dans le cas spécifique du traitement de l'atteinte cutanée, les IgIV peuvent être utiles dans chez les patients avec une forme sévère et une atteinte musculaire⁵.

Les IgIV peuvent être proposées en première ligne en cas de dermatomyosite sévère avec risque de complication vitale, en association avec des immunosuppresseurs⁴.

D'après le 239^{ème} ENMC datant de 2018⁷, les IgIV peuvent être utilisées seules en 1^{re}, 2^e ou 3^e ligne ou en association à un autre traitement en fonction du phénotype clinique et des comorbidités du patient.

Place de d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans la stratégie thérapeutique :

OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, est réservé aux adultes ayant une dermatomyosite active, dont la sévérité clinique musculaire justifie l'emploi d'une thérapeutique adjuvante au traitement standard (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) avec un souhait d'amélioration rapide justifié par la sévérité de l'atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance/contre-indication au traitement standard et/ou dans l'attente de son délai d'action (3 à 6 mois).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Le RCP précise notamment que si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Néanmoins, selon le PNDS actuel (2016)⁵, la poursuite des traitements par Ig IV au-delà de 6 mois doit rester exceptionnelle. Elle est à réserver aux formes de dermatomyosites réfractaires, en échec des thérapeutiques immunosuppressives de première, deuxième voire de troisième ligne en adjonction aux corticoïdes.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

► La dermatomyosite est une maladie auto-immune rare caractérisée par une atteinte inflammatoire non-infectieuse des muscles et de la peau associée à une vasculopathie. Elle se caractérise principalement par des atteintes cutanées et musculaires pouvant conduire à un handicap et une altération de la qualité de vie. Par ailleurs, elle peut se compliquer par des atteintes extra-musculaires et extra-cutanées, telles que des atteintes articulaires, cardiaques et respiratoires, y compris une atteinte des muscles pulmonaires, ces dernières représentant une cause majeure de mortalité.

► La spécialité OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un médicament à visée curative.

► Son rapport efficacité/effet indésirable est moyen.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (notamment les autres Ig humaines normales utilisées hors AMM).

► Cette spécialité est réservée aux adultes porteurs de dermatomyosite active, dont la sévérité clinique musculaire justifie l'emploi d'une thérapeutique adjuvante au traitement standard (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) avec un souhait d'amélioration rapide justifié par la sévérité de l'atteinte et/ou en cas de mauvaise tolérance/contre-indication au traitement standard et/ou dans l'attente de son délai d'action (3 à 6 mois).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, de son évolution vers un handicap voire une issue fatale et de sa rareté ;
- de la réponse partielle au besoin partiellement couvert identifié du fait :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité, essentiellement chez des patients ayant une dermatomyosite active, recevant un traitement standard (corticothérapie systémique et/ou immunosuppresseurs, 98,9 % des patients), par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration de $\geq 20\%$ du score TIS (seuil minimal cliniquement pertinent) après 16 semaines de traitement, en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16) ;
 - de l'absence d'impact démontré en termes de qualité de vie, faute de données robustes ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins et de vie du patient, l'administration par voie intra-veineuse nécessitant une hospitalisation pendant 2 à 5 jours toutes les 4 semaines ;

OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) par rapport au placebo en termes de pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 20 % du score TIS (seuil d'amélioration minimale cliniquement pertinente) après 16 semaines de traitement, en l'absence de détérioration confirmée lors de 2 visites consécutives (incluant la semaine 16), essentiellement chez des patients ayant une dermatomyosite active et recevant un traitement standard (corticothérapie systémique et/ou immunosuppresseurs) avec 78,2 % de répondeurs versus 43,75 % ($p = 0,0008$) ;
- de son profil de tolérance globalement favorable marquée principalement par des effets généraux tels que céphalées, nausées, vomissements, fièvre et douleurs lombaires mais comportant des risques inhérents à la classe des IgIV à savoir :
 - des risques graves, bien que rares, d'événements thromboemboliques et anaphylactiques, de méningite aseptique, d'insuffisance rénale, d'hémolyse et de transmission d'agents infectieux,
 - des risques d'interaction avec certains tests glycémiques, les vaccins à virus vivants atténués et les tests sérologiques,

mais,

- de l'absence de démonstration de son efficacité en termes de qualité de vie, faute de données robustes ;
- de l'absence de données d'efficacité comparatives au-delà de 16 semaines alors que le traitement peut être prolongé jusqu'à 6 mois voire plus ;
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats dans des sous-populations spécifiques en raison de l'absence de données :
 - chez les patients ayant un cancer associé à la dermatomyosite ou ayant des antécédents de cancer et chez les femmes enceintes ou allaitantes (les femmes étant plus fréquemment atteintes que les hommes) qui n'ont pas été inclus dans l'étude, or les Ig IV représentent souvent le seul traitement possible dans ces populations ;
 - chez les patients atteints de formes amyopathiques car seuls les patients ayant un score d'activité musculaire MMT-8 < 142 ont été inclus dans l'étude ;
 - en fonction du phénotype sérologique dans la mesure où les symptômes, leur gravité et le pronostic de la maladie en dépendent ;

La Commission de la Transparence considère qu'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la dermatomyosite de l'adulte.

010.3 Population cible

La population cible de OCTAGAM 100 mg/ml dans l'extension d'indication correspond aux patients adultes atteints de dermatomyosite active traitée par des médicaments immunosuppresseurs, y compris des corticoïdes, ou en cas d'intolérance à ces médicaments ou de contre-indications de ces médicaments.

La prévalence de la dermatomyosite est estimée entre 1 pour 10 000 et 1 pour 50 000 personnes⁴ chez l'adulte. En extrapolant ces données de prévalence à la population française adulte (données INED janvier 2022), entre 1 055 et 5 275 adultes seraient atteints de dermatomyosite en France. Seule une partie de ces patients est susceptible de recevoir un traitement par OCTAGAM 10 %. Par ailleurs, en avril 2020, un total de 1 400 patients a été recensé dans la base de données des personnes atteintes de myosite en France¹⁷.

Toutefois, compte tenu du libellé de l'indication, tous ces patients ne sont pas atteints de dermatomyosite ni ne nécessitent un traitement par immunoglobuline humaine. Dans une étude

¹⁷ AFM Téléthon (2020). Avancées dans les myopathies inflammatoires.

observationnelle française ayant inclus 77 patients consécutifs pris en charge au CHU de Rouen, 24 patients ont nécessité le recours aux Ig humaines IV du fait d'un échec à un ou plusieurs immunosuppresseurs, y compris les corticoïdes, soit 31 % des patients¹⁸.

La population cible de OCTAGAM 10 % peut être estimée à moins de 1 500 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ Marie, I. et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. The Journal of Rheumatology 2001;28 :2230–2237.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 décembre 2021 Date d'examen et d'adoption : 18 mai 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion B/1 flacon de 20 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 182 1 6) B/1 flacon de 50 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 183 8 4) B/1 flacon de 100 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 184 4 5) B/1 flacon de 200 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 185 0 6)
Demandeur	Laboratoire OCTAPHARMA
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 27/10/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle) Date des rectificatifs et teneur (depuis le dernier avis CT) : - 29/11/2018 : ajout de l'effet indésirable « lupus » - 20/06/2019 : extension d'indication (neuropathie motrice multifocale) et harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig IV - 24/10/2019 : ajout des flacons de 30 g : - 07/09/2020 : ajout des données finales de l'étude « Neurotrack » : - 04/06/2021 : extension d'indication dans la dermatomyosite. L'AMM est associée à un PGR.
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
Code ATC	J06BA02

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

► Echelle *Total Improvement Score* (TIS)

Le TIS est un score dérivé de l'évaluation des résultats de six séries mesurant (*Core Set Measures*) l'activité de la myosite établis et utilisant dans les études cliniques chez des patients atteints de DM et PM :

- **Activité globale de la maladie mesurée par le médecin** : partie de l'outil d'évaluation *Myositis Disease Activity Assessment Tool* (MDAAT) mesurée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm. Le score varie de « Aucun signe d'activité de la maladie » à « Activité de la maladie extrêmement active ou grave » ; l'activité de la maladie étant définie comme une pathologie ou une physiologie potentiellement réversible résultant de la myosite.
- **Activité globale de la maladie mesurée par le patient avec une EVA de 10 cm**. Le score varie de « Aucun signe d'activité de la maladie » à « Activité de la maladie extrêmement active ou grave », l'activité de la maladie étant définie par une inflammation active des muscles, de la peau, des articulations, des intestins, du cœur, des poumons ou d'autres parties du corps pouvant s'améliorer lorsqu'elle est traitée par des médicaments.
- **MMT-8** : Test portant sur un ensemble de 8 muscles spécifiques, dont 5 muscles proximaux et 2 muscles distaux testés bilatéralement, plus un muscle axial flexeur du cou. Les muscles sont testés en l'absence de mouvement, lors d'un mouvement sur le plan horizontal ou contre la gravité et en position stable avec différents niveaux de pression. Le score varie 0 (absence d'activité musculaire) à 150 (activité normale).
- **Health Assessment Questionnaire (HAQ)** : échelle fonctionnelle générique comprenant 8 sections (s'habiller, se lever, manger, marcher, hygiène, atteindre, saisir et activités) de 2 ou 3 questions. Le score de chaque section varie de 0 (sans aucune difficulté) à 3 (incapacité de réaliser l'action). Pour chaque section, le score donné à cette section est le plus mauvais score de la section. Le score total est la moyenne des scores obtenus pour les 8 sections. Si une aide ou un dispositif a été utilisé ou si l'aide d'une autre personne a été nécessaire, le score peut être modifié.
- **Enzymes** : aldolase, créatinine kinase, ALAT, ASAT et LDH
- **Activité extra-musculaire (partie du MDAAT)** : évaluation de l'activité de la maladie au niveau des différents organes faite par le médecin faite par une échelle variant de 0 (« non présente au cours des 4 dernières semaines ») à 4 (« Nouveau - au cours des 4 dernières semaines par rapport aux 4 semaines précédentes ») et par une EVA.

Une analyse conjointe a été utilisée pour définir le degré d'amélioration issu des 6 séries de mesures afin de calculer le score TIS.

Le score TIS varie de 0 à 100¹⁹ :

- un score de ≥ 20 à 39 points est définie comme une amélioration minimale,
- un score de ≥ 40 à 59 points est définie comme une amélioration modérée,
- un score de ≥ 60 points est définie comme une amélioration majeure.

Une amélioration ≥ 20 points est considérées comme cliniquement pertinente

¹⁹ Aggarwal, R. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann. Rheum* 2017;76:792–801.