

Avis de la commission de la transparence

HAS INTRATECT

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

immunoglobuline humaine normale **INTRATECT 50 et 100 g/L,** solution pour perfusion Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 octobre 2022

- ➔ Déficits immunitaires et immunomodulation
- ➔ Secteurs : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM :

- **TraITEMENT de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes** : déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps ; déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS) avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.
- **Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes** : thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire ; syndrome de Guillain-Barré ; maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique) ; polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ; neuropathie motrice multifocale (NMM).

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux immunoglobulines humaines normales déjà existantes.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs ou secondaires

et dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans).

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitemen^tt de substitution chez les adultes, les enfants et les adole^scents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ● Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps. ● Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l. <p>* DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ● Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire ● Syndrome de Guillain-Barré ● Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2) ● Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ● Neuropathie motrice multifocale (NMM)
SMR	IMPORTANT dans les indications de l'AMM
ASMR	En l'absence de données comparatives versus les autres spécialités à base d'immunoglobuline humaine normale, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs ou secondaires et dans le traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
ISP	INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs ou secondaires et dans le traitement immunomodulateur chez les patients âgés de 0 à 18 ans. Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.
Population cible	La population cible d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) peut être estimée au maximum à 30 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Comparateurs cliniquement pertinents	7
4.1 Médicaments	7
4.2 Comparateurs non médicamenteux	14
5. Analyse des données disponibles	14
5.1 Efficacité	14
5.2 Qualité de vie	17
5.3 Tolérance	18
5.4 Résumé & discussion	19
6. Place dans la stratégie thérapeutique	20
7. Conclusions de la Commission	20
7.1 Service Médical Rendu	20
7.2 Amélioration du Service Médical Rendu	21
7.3 Population cible	21
8. Autres Recommandations de la Commission	22
9. Informations administratives et réglementaires	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2022

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription d'INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication validée :

- « **Traitements de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :**
 - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.
 - Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

* DPAS = *incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques*

- **Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :**
 - Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire
 - Syndrome de Guillain-Barré
 - Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2)
 - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
 - Neuropathie motrice multifocale (NMM).

INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) a obtenu une AMM dans ces indications le 25/11/2021, selon une procédure de reconnaissance mutuelle.

Dans un contexte de tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines polyvalentes, l'ANSM a accordé une autorisation d'importation pour des spécialités à base d'immunoglobulines humaines polyvalentes dont les spécialités INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) et un tableau de hiérarchisation des indications est régulièrement mis à jour¹. Conformément aux notes d'information DGOS/DSS², les spécialités INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) sont déjà prises en charge à titre exceptionnel et transitoire depuis le 1/03/2021 dans la totalité des indications ayant obtenu l'AMM.

A noter que la spécialité INTRATECT 50 g/L (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion avait déjà obtenu une AMM nationale en 2012 sous le nom de TECTASIM 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion. Ces deux spécialités sont donc identiques. TECTASIM 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) n'a jamais été commercialisée en France et le laboratoire a souhaité l'abrogation de l'AMM nationale en 2016. Une demande d'inscription avait néanmoins été examinée par la Commission en 2015, qui lui avait octroyé un SMR important et une ASMR V dans l'ensemble des indications de l'AMM³ en tant que traitement de substitution et traitement immunomodulateur.

1 <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>

2 NOTES D'INFORMATION INTERMINISTERIELLE relatives à l'évolution des modalités de prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation, à titre dérogatoire et transitoire, des spécialités pharmaceutiques à base d'immunoglobulines humaines faisant l'objet d'une autorisation d'importation dans un contexte de tensions d'approvisionnement des spécialités équivalentes. Notes du 1er mars 2021, du 14 décembre 2021 et du 25 avril 2022.

3 Avis de la Commission de la Transparence TECTASIM 50 mg/mL, solution pour perfusion du 18 février 2015, dans le indications AMM :

- Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes: syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps ; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques

Les données déposées dans le cadre de cette demande d'inscription pour INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) sont identiques à celles déjà évaluées par la Commission dans son avis d'inscription de 2015 pour TECTASIM 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale), à savoir deux études cliniques dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) et une étude dans la thrombocytopénie immune primaire (TIP).

Depuis 2015, le libellé des indications de TECTASIM / INTRATECT a évolué conformément aux dernières recommandations de l'EMA⁴ relatives à l'harmonisation des RCP des spécialités à base d'immunoglobuline normale humaine IV (IgIV), avec notamment un élargissement au traitement immunomodulateur en cas de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et de neuropathie motrice multifocale (NMM). Pour rappel, les DIP et le TPI restent les modèles recommandés par l'EMA⁵ pour tout développement d'immunoglobulines par voie IV et permettent de démontrer les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation pour toutes les autres indications « dites « établies » des IgIV, dont la PIDC et la NMN.

2. Indications

- « **Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :**
 - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps.
 - Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

* DPAS = *incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococciques*

- **Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) dans les situations suivantes :**
 - Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire
 - Syndrome de Guillain-Barré
 - Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique, voir rubrique 4.2)
 - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
 - Neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

3. Posologie

Cf. RCP

a échoué ; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque ; hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH) ; SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition.

- Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes : purpura thrombopélique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire ; syndrome de Guillain et Barré ; maladie de Kawasaki.

4 Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6. 16 December 2021.

5 Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3. 28 June 2018.

4. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...), pouvant être proposés au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisé dans la même population que celle visée par l'indication de l'AMM, à la date de l'évaluation.

4.1 Médicaments

Toutes les immunoglobulines administrées par voie IV sont susceptibles d'avoir une AMM en accord avec les indications incluses dans le modèle de RCP recommandé par l'EMA⁴. Les RCP ont été mis à jour pour la majorité des immunoglobulines.

4.1.1 Immunoglobulines administrées par voie intra-veineuse

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CLAIRYG 50 mg/mL (immunoglobuline hu- maine normale)	Oui	<ul style="list-style-type: none">- Traitement substitutif :<ul style="list-style-type: none">• Déficits immunitaires primitifs tels que :• agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale,• déficit immunitaire commun variable,• déficit immunitaire combiné sévère,• syndrome de Wiskott Aldrich.• Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.• Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.- Traitement immunomodulateur :<ul style="list-style-type: none">• Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.• Syndrome de Guillain et Barré.• Maladie de Kawasaki.- Allogreffe de moelle osseuse	10/02/2010 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
LFB Biomédicaments		Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	06/12/2017 (Extension)	Important	ASMR V	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
		Neuropathie motrice multifocale (NMM)	22/05/2019 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline hu- maine normale) Grifols France	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement substitutif de : - Déficits immunitaires primitifs tels que : <ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique Idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragiques important ou avant la chirurgie pour corriger le taux de plaquettes. • Syndrome de Guillain Barré. • Maladie de Kawasaki. - Allogreffe de moelle osseuse <p>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM). 	06/10/2010 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) Takeda France SAS	Oui	<p>Patients avec déficits en immunoglobuline A (IgA) et anticorps anti-IgA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution <ul style="list-style-type: none"> • déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale, • infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH, • déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition <p>Patients avec déficits en immunoglobuline A (IgA) et anticorps anti-IgA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, 	01/12/1999 (Inscription)	Important	ASMR I	Oui
			09/01/2002 (Extension)	Important	ASMR I	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
		<ul style="list-style-type: none"> syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, Maladie de Kawasaki, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 				
GAMUNEX 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) : <ul style="list-style-type: none"> Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps. Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique. Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique. Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes. Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de : <ul style="list-style-type: none"> Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain Barré. Maladie de Kawasaki. Polyradiculonévrite inflammatoire démyelinisante chronique (PIDC). 	04/09/2019 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
		Neuropathie motrice multifocale (NMM)	24/06/2020 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
		Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aigues sévères	06/01/2021 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
KIOVIG 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Traitement substitutif Déficits immunitaires primitifs tels que : <ul style="list-style-type: none"> agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale déficit immunitaire commun variable déficit immunitaire combiné sévère syndrome de Wiskott-Aldrich Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Traitemen 	21/06/2006 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
Takeda France SAS						

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
OCTAGAM 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)	Octapharma France SAS	<ul style="list-style-type: none"> • purpura thrombopénique idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. • syndrome de Guillain-Barré • maladie de Kawasaki - Greffe de moelle osseuse allogénique 				
		Neuropathie motrice multifocale (NMM)	29/02/2012 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
		Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	04/09/2019 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
		<ul style="list-style-type: none"> - Traitement substitutif : <ul style="list-style-type: none"> • Déficits immunitaires primitifs tels que : <ul style="list-style-type: none"> - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale, - déficit immunitaire commun variable, - déficit immunitaire combiné sévère, - syndrome de Wiskott Aldrich. • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec • hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. • Syndrome de Guillain et Barré. • Maladie de Kawasaki. • Allogreffe de moelle osseuse. 	12/1999 10/03/2010 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
			23/03/2011 (Réévaluation du SMR)	Insuffisant	-	Oui
			22/06/2011 (Réévaluation du SMR)	Important	ASMR V	Oui
		Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	04/02/2015 22/03/2017 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution en cas de : <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> - agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales - déficit immunitaire commun variable - déficit immunitaire combiné sévère - syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. 	03/09/2008 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CSL Behring SA		<ul style="list-style-type: none"> • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré • Maladie de Kawasaki - Greffe de moelle osseuse allogénique 				
		Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyelinisantes chroniques (PIDC)	16/10/2013 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
TEGELINE 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution : <ul style="list-style-type: none"> • déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale • infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH • déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associées à des infections à répétition. - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. • Maladie de Kawasaki - Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques - Rétinochoroïdite de Birdshot - Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte 	05/02/1997 (Inscription)	Important	ASMR VI	Oui
LFB Biomédicaments		Neuropathie motrice multifocale (NMM)	21/03/2001 (Extension)	Important	ASMR II	Oui
		Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyelinisantes chroniques (PIDC)	09/05/2007 (Extension)	Important	ASMR II	Oui
		Poussées aigües de myasthénie.	27/01/2010 (Extension)	Important	ASMR V	Oui
			20/07/2016 (Extension)	Important	ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.1.2 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CUTAQUIG 165 mg/mL** (immunoglobuline hu- maine normale)	Oui Octapharma France	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de : <ul style="list-style-type: none"> • Déficit immunitaire primitif avec production défaillante d'anticorps • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple (MM). • Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). 	17/02/2021 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
CUVITRU 200 mg/mL (immunoglobuline hu- maine normale)	Oui Takeda France SAS	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de : <ul style="list-style-type: none"> • syndromes d'immunodéficience primaire avec production défaillante d'anticorps, • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple, • Hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. 	25/07/2018 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui
GAMMANORM 165 mg/mL** (immunoglobuline hu- maine normale plas- matique)	Oui Octapharma SAS	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants, comme : <ul style="list-style-type: none"> • les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • le déficit immunitaire variable commun (DIVC), • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. - Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphatique chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. <p>Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).</p>	11/05/2005 06/07/2005 01/10/2014 (Inscription)	Important	ASMR III	Oui
HIZENTRA 200 mg/mL	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable 	20/07/2011 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge	
(immunoglobuline humaine normale) CSL Behring SA		<ul style="list-style-type: none"> déficit immunitaire combiné sévère déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. 					
		<ul style="list-style-type: none"> Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : [...] hypogammaglobulinémies chez les patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. 	25/07/2018 (Extension)	Important	ASMR V	Oui	
		<ul style="list-style-type: none"> Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : <ul style="list-style-type: none"> polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des immunoglobulines I.V. 	17/04/2019 (Extension)	Important	ASMR V	Oui	
HYQVIA 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) Takeda France SAS	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales déficit immunitaire commun variable déficit immunitaire combiné sévère déficits en sous-classe d'immunoglobulines G avec infections récurrentes. Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes 	16/09/2015 (Inscription)	Important	ASMR V	Oui	
		<ul style="list-style-type: none"> Traitement substitutif chez [...] l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défaillante d'anticorps ; Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (enfants et adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. 	06/12/2017 (Extension)	<p>Important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte</p> <p>Insuffisant dans les autres indications</p>	ASMR V	Oui	

4.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches et la thérapie génique peuvent être envisagées pour certains déficits immunitaires primitifs chez l'adulte et l'enfant, en particulier les déficits immunitaires combinés sévères.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) sont l'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines IV ou SC dans leurs indications communes.

5. Analyse des données disponibles

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a fourni les 3 mêmes études cliniques que celles déjà déposées et évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de TECTASIM 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale)³, ancien nom commercial de la spécialité INTRATECT 50 g/L :

- l'étude 941 de phase III réalisée pendant 6 mois chez 17 patients âgés de 6 à 35 ans présentant un DIP,
- l'étude 957⁶ de phase III/IV réalisée pendant 48 semaines chez 51 patients âgés de 6 à 50 ans présentant un DIP,
- l'étude 942⁷ de phase III réalisée pendant 28 jours chez 24 patients adultes âgés de 18 à 70 ans présentant un PTI avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$.

5.1 Efficacité

5.1.1 Méthode

Le résumé des principaux éléments de méthode de ces 3 études cliniques est présenté dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1.

Etude	941	957	942
Type d'étude	Etude de phase III, quasi-expérimentale, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 1 an	Etude de phase III/IV, non comparative, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 1 an	Etude de phase III, quasi-expérimentale, multicentrique, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 28 jours
Objectif	1. Evaluer l'efficacité clinique, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques chez des patients présentant un DIP 2. Comparer de façon intra-individuelle les taux d'IgG à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.	1. Evaluer l'efficacité clinique, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques chez des patients présentant un DIP 2. Comparer de façon intra-individuelle les taux d'IgG à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.	1. Evaluer l'efficacité clinique et la tolérance de TECTASIM chez des patients présentant un PTI. 2. Comparer les résultats à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.

6 Kreuz W, Erdös M, Rossi P, Bernatowska E, Espanol T, Maródi L. A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect, a novel intravenous immunoglobulin preparation. Clin Exp Immunol. 2010 Sep;161(3):512-7.

7 Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. Hematol J. 2003;4(5):358-62.

Effectifs N	N=17 patients pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance.	52 patients sélectionnés 51 patients évalués	N= 24 patients (15 patients dans le groupe 2 jours de traitement et 9 patients dans le groupe 5 jours de traitement).
Population étudiée	<p>Hommes ou femmes (âgés de 6 à 35 ans)</p> <p>DIP dont hypogammaglobulinémie (ou agammaglobulinémie) congénitale, déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott Aldrich</p> <p>Traitemennt de substitution avec IgIV établi pendant les 6 derniers mois</p>	<p>Hommes ou femmes (âgés de 6 à 50 ans)</p> <p>DIP dont hypogammaglobulinémie (ou agammaglobulinémie) congénitale, déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott Aldrich</p> <p>Traitemennt de substitution avec IgIV établi pendant les 6 derniers mois</p>	<p>Hommes ou femmes (âgés de 18 à 70 ans)</p> <p>PTI chronique</p> <p>Nombre de plaquettes < 20x10⁹/L</p> <p>Consentement éclairé écrit</p>
Schémas thérapeutiques	Perfusion IV toutes les 3 - 4 semaines - Dose et fréquence maintenues (dose moyenne: de 455 - 530 mg/kg)	Perfusion IV toutes les 3-4 semaines. Dose ajustée individuellement en fonction du traitement préalable ou bien de façon à obtenir un taux de IgG ≥ 6 g/l.	Posologie recommandée de 1 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 jours ou de 0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs.
Parmi les critères d'évaluation	<p>Efficacité : taux d'infection/patient/an ; utilisation d'antibiotiques ; nombre de jours avec une fièvre > 38,0°C</p> <p>Tolérance : nombre d'effets indésirables</p>	<p>Efficacité : taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves ; utilisation d'antibiotiques ; nombre de jours avec fièvre > 38,0°C ; nombre de jours d'absence de l'école ou du travail ; nombre de jours à l'hôpital pour le traitement d'une infection ; autres infections (nouvelles infections aiguës et pertinentes)</p> <p>Tolérance : nombre d'effets indésirables</p>	<p>Efficacité : réponse plaquettaires (nombre de plaquettes ≥ 50/nl au cours de l'étude) ; durée de la réponse plaquettaires ; évolution de la numération plaquettaires ; nombre maximal de plaquettes avec délai d'obtention ; régression des hémorragies</p> <p>Tolérance : nombre d'effets indésirables</p>

5.1.2 Résultats

Les principaux résultats de ces études cliniques sont résumés ci-après (**rappel de l'avis TECTASIM 50 mg/mL de la Commission³**).

5.1.2.1 Etude 941 dans les DIP

Au total, 17 patients diagnostiqués avec un DIP dont 5/17 (29,4%) femmes ont été inclus dans cette étude avec un âge moyen de 19,2 ± 10,8 ans. Le DIP avait été diagnostiqué en moyenne 7,2 ± 5,5 ans avant l'étude. Parmi les 17 patients sélectionnés : 10 avaient un déficit immunitaire commun variable (58,8%), 2 une agammaglobulinémie congénitale (11,8%), 2 une hypogammaglobulinémie congénitale (11,8%), 2 une insuffisance de sous-classe IgG2 (11,8%) et 1 un syndrome de Purtilo (5,9%).

Tableau 2. Résultats sur les principaux critères d'efficacité de l'étude 941

Critère	Période d'observation de 6 mois (personnes/année)	Valeur observée à la fin de l'étude (personnes/année)	Différence (IC 95%)
Infections	2,5 ± 3,2	4,0 ± 3,6	1,5 [-0,5 ; 3,6]
Utilisation d'antibiotiques	1,4 ± 2,1	3,4 ± 2,6	2,0 [-0,8 ; 3,2]
Jours avec épisodes fébriles	2,5 ± 4,7	3,5 ± 5,1	1,0 [-2,0 ; 4,1]

5.1.2.2 Etude 957 dans les DIP

Dans cette étude, 51 patients atteints d'un DIP ont été traités dont 14 (27,5%) femmes. L'âge moyen était de $18,1 \pm 10,8$ ans (patients âgés de 6 à 48 ans, dont 19 patients âgés de 6 à 12 ans et 5 patients de plus de 40 ans). Le poids corporel moyen était de $53,4 \pm 20,3$ kg.

Le DIP avait été diagnostiqué en moyenne $9,8 \pm 5,2$ ans avant l'étude. Parmi les 51 patients sélectionnés : 20 avaient un déficit immunitaire commun variable (39,2%), 12 une agammaglobulinémie congénitale (23,5%), 5 une hypogammaglobulinémie congénitale (9,8%), 1 un déficit immunitaire combiné sévère (2,1%) et 13 un autre diagnostic (25,5%).

Résultats sur le critère de jugement principal

Une seule infection bactérienne aigue grave a été signalée sous traitement (inflammation généralisée du tissu conjonctif du genou après la perfusion). Le taux d'infections bactériennes aiguës graves était de $0,02 \pm 0,14$ personnes-années (IC 99% : 0 à 0,11).

Résultats des critères secondaires d'efficacité

Tableau 3. Résultats sur les critères secondaires d'efficacité de l'étude 957

Paramètres	Jours/patients	Nombre moyen de jours	Proportion moyenne	Taux/patient/année
Antibiotiques (+proph.)	3 792 / 46	$74,35 \pm 105,10$	$20,56 \pm 29,05\%$	75,58
Antibiotiques (-proph.)	1 638 / 44	$32,12 \pm 47,17$	$9,03 \pm 13,25\%$	32,65
AIPs (respiratoires)	2 026 / 40	$39,73 \pm 50,58$	$11,28 \pm 14,71\%$	40,38
AIPs (autres)	344 / 17	$6,75 \pm 16,33$	$1,82 \pm 4,24\%$	6,86
Fièvre > 38°C	91 / 21	$1,78 \pm 3,09$	$0,50 \pm 0,88\%$	1,81
Jours d'absence de l'école/du travail	200 / 23	$3,92 \pm 7,04$	$1,12 \pm 2,02\%$	3,99
Infections ayant entraîné une hospitalisation	18 / 3	$0,35 \pm 1,47$	$0,10 \pm 0,40\%$	0,36

5.1.2.3 Etude 942 dans le PTI

Au total, 24 patients ayant une thrombocytopénie immunologique chronique ont été inclus dans cette étude dont 18 (75%) femmes avec un âge moyen de $39,7 \pm 12,1$ ans. Parmi les 24 patients traités, 15 patients ont été traités pendant 2 jours et 9 patients pendant 5 jours.

Par ailleurs, des données historiques d'autres patients traités dans le même centre avec des immuno-globulines de référence ont été recueillies. Les caractéristiques de ces patients sont montrées dans le tableau des résultats ci-après.

Résultats du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de réponse plaquettaire. Un patient a été considéré comme un répondeur si la numération plaquettaire augmentait à une valeur $\geq 50 \times 10^9/L$ durant l'étude.

Au total, 22 des 24 patients ont répondu au traitement, soit un taux de réponse global de 91,7 % :

- 14/15 patients (93,3%) dans le groupe 2 jours,
- 8/9 patients (88,9%) dans le groupe de 5 jours.

Ces données ont été comparées à celles d'une cohorte historique de patients traités dans les mêmes centres. Le tableau ci-dessous résume ces données.

Résultats des critères de jugement secondaires

Tableau 4. Résultats des critères secondaires d'efficacité de l'étude 492

Variable	Données historiques	Etude 492 N=24
	N=19	
Nombre de femmes	13 (68,4)	18 (75,0)
Age (ans)	41,3 ± 11,2	39,7 ± 12,1
Durée de traitement IgIV	5 ± 2 jours	2 ou 5 jours
Plaquettes avant traitement	17 ± 16/nl	17 ± 6/nl
Plaquettes après traitement	130 ± 106/nl	224 ± 144/nl
Nombre maximum de plaquettes	251 ± 176/nl N=16 répondreurs	245,3 ± 136,9/nl N=22 répondreurs
Taux de réponse	84,2% (n=16/19)	91,7% (n=22/24)
Temps pour répondre	8 ± 14 jours (n=16)	4 ± 2 jours (n=22)

- Délai et durée de la réponse plaquettaire :

Le délai moyen pour obtenir la réponse plaquettaire a été de $3,9 \pm 2,4$ jours (2 jours : $4,4 \pm 2,8$ jours versus 5 jours : $2,9 \pm 0,6$ jours).

La durée moyenne de réponse avec une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ a été de $19,8 \pm 7,8$ jours (2 jours : $17,6 \pm 8,0$ jours versus 5 jours : $23,6 \pm 6,3$ jours).

La durée moyenne de réponse plaquettaire avec une numération plaquettaire supérieure à celle de l'inclusion a été de $24,4 \pm 3,6$ jours (2 jours : $23,0 \pm 3,7$ jours versus 5 jours : $26,8 \pm 1,7$ jours).

- Régression des hémorragies :

Compte tenu des taux de réponse élevés dans les deux groupes de traitement, une régression globale élevée des hémorragies (88,9%) a été obtenue avec un léger avantage en faveur du groupe 2 jours.

- Evolution de la numération plaquettaire :

Pour la plupart des patients, l'évolution individuelle de la numération plaquettaire durant les 28 jours de l'étude a montré une augmentation de la numération plaquettaire jusqu'au 7^{ème} au 14^{ème} jour, respectivement et une baisse au jour 21 et 28. Toutefois, à la fin de l'étude, la numération plaquettaire était toujours $> 50/nl$ pour 11/22 répondreurs.

- Nombre maximal de plaquettes et délai pour l'obtenir :

Le nombre moyen maximal de plaquettes dans la population de répondreurs était de $245,3 \pm 136,9/nl$; $218,0 \pm 120,1/nl$ (2 jours) versus $293,1 \pm 159,1/nl$ (5 jours).

Le délai moyen pour obtenir la numération plaquettaire maximale était de $8,8 \pm 5,2$ jours ; $9,7 \pm 6,4$ jours (administration tous les 2 jours) contre $7,3 \pm 1,0$ jours (administration tous les 5 jours).

5.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études cliniques dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

5.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des études cliniques (rappel de l'avis TECTASIM 50 mg/mL de la Commission³⁾

Au cours de l'étude 941, un total de 111 événements indésirables (EI) (dont la plupart des infections) a été observé chez 16/17 patients (94,1%). La majorité de ces événements ont été évalués comme non liés à l'administration de TECTASIM (78,4%).

Une bronchite (70,6%), des maux de gorge et une rhinite (47,1%), une sinusite (29,4%), des céphalées (23,5%) et une fièvre (17,5%) ont été rapportés chez plus de 2/17 patients.

Le seul EI grave concerne l'apparition d'une neurodégénérescence progressive pour qui la relation causale avec l'administration de TECTASIM a été jugée comme improbable.

Au cours de l'étude 957 un total de 630 EI ont été rapporté chez 50/51 patients (98,0%). La majorité de ces événements ont été évalués comme non liés à l'administration de TECTASIM (90,2%).

Les EI le plus souvent signalés ont été, toux (60,8%), fièvre (45,1%), rhinite (45,1%), bronchite (39,2%) et pharyngite (33,3%).

Au total 14 EI graves survenus au cours du traitement ont été rapportés par 11/51 patients (21,6%). Aucun n'a été évalué comme étant lié à TECTASIM.

Au cours de l'étude 942, un total de 38 EI a été observé chez 15/24 patients (62,5%). Une céphalée (37,5%), une fièvre (25%), des nausées (12,5%) et une hémolyse (12,5%) ont été rapportées par plus de deux patients. Hormis un épisode d'hémorragie aggravée, tous les événements ont été considérés comme liés au médicament. Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés dans cette étude.

5.3.2 Données issues des PSUR

Les dernières données de pharmacovigilance internationales couvrant la période allant du 1^{er} juin 2017 au 31 mai 2020 ont été présentées par le laboratoire (16^{ème} PSUR pour INTRATECT 50 g/L, 6^{ème} PSUR pour INTRATECT 100 g/L et 6^{ème} PSUR commun couvrant les deux dosages d'INTRATECT).

Au cours de la période considérée, INTRATECT 50 g/L (immunoglobuline humaine normale) était autorisé dans 58 pays et INTRATECT 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) dans 35 pays.

L'exposition cumulée totale s'élève à 109 160 patients-années pour le dosage à 50 g/L depuis sa mise sur le marché en 2004 et à 14 946 patients-années pour le dosage à 100 g/L depuis sa mise sur le marché en 2012.

Le signal "thrombocytopénie" a été réfuté sur la base d'un jugement médical et d'une évaluation scientifique. Les signaux "syndrome pseudo-lupique" ainsi que "lésion pulmonaire liée à la transfusion" ont entraîné une modification du CCDS d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale).

En outre, le « débit de perfusion lent » recommandé dans la section des mises en garde et précautions du RCP a été réduit de 1,4 mL/kg/h à 0,3 mL/kg/h afin de permettre une meilleure discrimination entre les réactions indiquant une contre-indication et celles ne nécessitant qu'une réduction du débit de perfusion ou un arrêt transitoire d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale). Une demande de modification pour mettre en œuvre la modification correspondante du RCP a été soumise aux autorités compétentes de l'Union Européenne et de la Suisse. Le « débit de perfusion initial » recommandé dans la section Posologie et mode d'administration du RCP a également été réduit de 1,4 mL/kg/h à 0,3 mL/kg/h.

Les effets indésirables rapportés au cours de l'intervalle couvert par le dernier PSUR reflètent le profil de tolérance déjà connu d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale).

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

Le dernier PGR en vigueur est daté de 2018 (version 06). Sa dernière mise à jour fait suite aux recommandations de l'EMA « Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) »⁸ de juin 2018. A cette occasion les nouvelles indications « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) » et « Neuropathie motrice multifocale (NMM) » ont également été intégrées.

A ce jour aucun risque important identifié ou important potentiel n'est mentionné dans le PGR.

5.3.4 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP, il est mentionné :

« Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables provoqués par les immunoglobulines humaines normales comprennent (par ordre décroissant de fréquence) :

- frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, tension artérielle faible et lombalgies modérées
- réactions hémolytiques réversibles ; en particulier chez les patients dont le groupe sanguin est A, B ou AB, et (rarement) anémie hémolytique nécessitant une transfusion
- (rarement) chute brutale de la tension artérielle et, dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucune réaction d'hypersensibilité au cours d'une administration antérieure
- (rarement) réactions cutanées transitoires (y compris de lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée)
- (très rarement) réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
- cas de méningite aseptique réversible
- cas d'augmentation des taux sériques de créatinine et/ou survenue d'une insuffisance rénale aiguë
- cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI). »

5.4 Résumé & discussion

Les données cliniques de l'évaluation de TECTASIM reposent principalement sur trois études cliniques ouvertes, de faibles effectifs. Deux de ces études incluent des patients atteints d'un DIP et une inclut des patients atteints d'un PTI. Les DIP et le PTI sont les modèles recommandés par l'EMA pour tout développement d'immunoglobulines car ils permettent de démontrer les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation dans les autres indications que sont celles validées par l'AMM d'INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale)^{4,5}.

Les résultats d'efficacité et de tolérance de ces études apparaissent cohérents avec ceux constatés avec d'autres immunoglobulines humaines normales intraveineuses et ceux décrits dans la littérature. Néanmoins, leurs plans méthodologiques (comparaison avec des données historiques ou absence de comparaison) ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance d'INTRATECT par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

⁸ EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev.5.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues d'études non comparatives, il n'est pas attendu d'impact d'INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie. En conséquence, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les autres immunoglobulines.

6. Place dans la stratégie thérapeutique

Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs ou secondaires et dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans).

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

7. Conclusions de la Commission

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

7.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Déficits immunitaires

- ➔ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ➔ INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) est un traitement de substitution à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines humaines normales).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines et de leur faible prévalence,
- du besoin médical couvert par les autres immunoglobulines humaines normales, mais prenant en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,

INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

7.1.2 Traitement immunomodulateur

- ➔ Les pathologies qui nécessitent un traitement immunomodulateur sont des pathologies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ➔ INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines humaines normales).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des pathologies ciblées par l'AMM et de leur faible prévalence,
- du besoin médical couvert par les autres immunoglobulines humaines normales, mais prenant en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,

INTRATECT (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 considère que le service médical rendu par INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) est important dans les indications de l'AMM.

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

7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives versus les autres spécialités à base d'immunoglobuline humaine, INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs ou secondaires et dans le traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

7.3 Population cible

La population cible de la spécialité INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) est représentée par les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :

- atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) et secondaires (DIS) et nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines,
- nécessitant une immunomodulation dans les situations suivantes :
 - Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire

- Syndrome de Guillain-Barré
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique)
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Déficits immunitaires

Selon le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), la prévalence des patients atteints de DIP en France au 15/06/2021 était de 5 861 patients⁹.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de déterminer les patients atteints de déficits immunitaires secondaires.

Traitements immunomodulateurs

On ne dispose pas de données permettant d'estimer avec précision la prévalence des maladies immunologiques ciblées par l'AMM d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) en France. D'après les données des Cahiers d'Orphanet mis à jour en Janvier 2022¹⁰, la prévalence de ces maladies en Europe serait de l'ordre de (donnée non disponible pour la maladie de Kawasaki) :

- Thrombopénie immuno : 25,0/100 000. On ne dispose pas de données permettant d'estimer la part des patients à haut risque hémorragique ou devant subir une intervention chirurgicale, conformément au libellé d'AMM.
- Syndrome de Guillain-Barré : 3,5/100 000.
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : 3,7/100 000.
- Neuropathie motrice multifocale : 1,5/100 000.

Après extrapolation à la population française¹¹, on peut estimer la prévalence de ces pathologies à environ 23 000 patients en France.

Conclusions

Au total, la population cible d'INTRATECT (immunoglobuline humaine normale) peut donc être estimée au maximum à 30 000 patients.

8. Autres Recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

9 C'est quoi un DIP ? – Iris (associationiris.org).

10 Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Janvier 2022.

11 Estimation de la population au 1^{er} janvier 2022 | Insee. Selon les données INSEE : 67 813 396 personnes en France au 1^{er} janvier 2022.

9. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1er juillet 2022. Date d'examen et d'adoption : 5 octobre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	INTRATECT 50 g/L, solution pour perfusion - 1 flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 302 428 2 7) - 1 flacon en verre de 50 mL (CIP : 34009 302 428 4 1) - 1 flacon en verre de 100 mL (CIP : 34009 302 428 5 8) - 1 flacon en verre de 200 mL (CIP : 34009 302 428 6 5) INTRATECT 100 g/L, solution pour perfusion - 1 flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 302 428 7 2) - 1 flacon en verre de 50 mL (CIP : 34009 302 428 8 9) - 1 flacon en verre de 100 mL (CIP : 34009 302 428 9 6) - 1 flacon en verre de 200 mL (CIP : 34009 302 429 0 2)
Demandeur	BIOTEST PHARMA GMBH
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (Procédure de reconnaissance mutuelle - Procédure « Day0 » accordée par l'ANSM) : 25 novembre 2021 Date des rectificatifs et teneur : 22 décembre 2021 (erreurs administratives : rubriques 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités également autorisée Autorisation d'importation octroyée en avril 2021 avec prise en charge dérogatoire depuis le 01/03/2021. Inscrit sur la liste mentionnée au 1° de l'article L. 5126-6 du CSP (liste rétrocession) par décision de l'ANSM du 3/5/2022.
Code ATC	J06BA02 Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

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