

Avis de la commission de la transparence

HAS Flebogamma DIF



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

immunoglobuline humaine normale

FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL

FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL

Modification de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication des déficits immunitaires secondaires¹.

¹ Cf. RCP.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V² avec reformulation du libellé des indications dans les déficits immunitaires secondaires³ :

« 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)⁴ avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l. »

A noter que l'harmonisation de RCP a également conduit à l'ajout de 2 nouvelles indications dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la neuropathie motrice multifocale (NMM). Pour ces 2 indications, la Commission a rendu un avis le 23 octobre 2019 et a considéré que FLEBOGAMMA DIF avait un service médical rendu important et n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ▶ « 4.1. Indications thérapeutiques » :
- ▶ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▶ « 4.3. Contre-indications »
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▶ « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- ▶ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »
- ▶ « 4.8. Effets indésirables »
- ▶ « 4.9. Surdosage »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 06/10/10, du 20/07/11 et du 23/10/19).

² Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018
EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

³ Précédemment le libellé du RCP mentionnait le traitement substitutif de: « Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH ».

⁴ * DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 décembre 2019
Présentations concernées	<p><u>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 577 026 3 2) 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 577 028 6 1) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 577 029 2 2) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 577 030 0 4) 1 flacon(s) en verre de 400 ml (CIP : 34009 577 031 7 2)</p> <p><u>FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 579 815 5 6) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 579 816 1 7) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 579 817 8 5)</p>
Demandeur	Laboratoire GRIFOLS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, solution pour perfusion : 23/08/2007 FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, solution pour perfusion : 13/12/2010 <p>Rectificatif d'AMM du 31/07/2019 avec harmonisation des RCP européens faisant l'objet de cet avis avec la reformulation d'indication dans les DIS et ayant fait l'objet d'un avis de la Commission le 23 octobre 2019 dans les indications de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la neuropathie motrice multifocale (NMM).</p>

05 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE FLEBOGAMMA DIF

Les modifications de RCP apparaissent surlignées en jaune dans la colonne de droite. Il s'agit du même tableau comparatif que celui présenté en Annexe de l'Avis CT de FLEBOGAMMA DIF du 23 octobre 2019.

Ancien RCP		RCP en vigueur (juillet 2019)
DONNEES CLINIQUES		INFORMATIONS CLINIQUES
Indications thérapeutiques Fiebogammadif est prescrit pour : Traitement substitutif de : <ul style="list-style-type: none">- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale- déficit immunitaire combiné variable- 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.		Informations thérapeutiques <u>Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :</u> <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 avant, 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.
<u>Traitement immunomodulateur :</u> Purpura thrombopénique idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant la chirurgie pour corriger le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain Barré. Maladie de Kawasaki. <u>Allogreffe de moelle osseuse.</u>		Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints 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 (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2).- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ;- Neuropathie motrice multifocale (NMM).
Contre-indications Hypersensibilité à un des composants (voir rubrique 4.4).		Contre-indications Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).
Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, particulièrement dans les très rares cas de déficit en IgA, lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA. Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4)		Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4). Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (FH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament.
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]		Patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Sorbitol Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients

	<p>présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).</p> <p>Les sujets âgés de plus de 2 ans présentant une IFH développent une aversion spontanée pour les aliments contenant du fructose, qui peut être accompagnée de l'apparition de certains symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard staturo-pondéral). Par conséquent une anamnèse détaillée portant sur les symptômes d'IFH doit être réalisée pour chaque patient avant l'administration de Flebogamma DIF.</p> <p>En cas d'administration accidentelle et de suspicion d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la glycémie doit être normalisée et les fonctions organiques doivent être stabilisées par des soins intensifs.</p> <p>Une interférence lors du dosage de la glycémie est peu probable.</p> <p>[...]</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV. - une surveillance de la diurèse. - une surveillance de la créatininémie. - la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5). <p>En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.</p> <p>Réaction à la perfusion</p> <p>Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme.</p> <p>Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ; - chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente. <p>Hypersensibilité</p> <p>Les réactions d'hypersensibilité sont rares.</p> <p>Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ; - qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales. <p>En cas de choc, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.</p> <p>Événements thromboemboliques</p>
--	--

	<p>[...] Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.</p> <p><u>Insuffisance rénale aiguë</u></p> <p>[...] Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.</p> <p>Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltosé, celles contenant du saccharose comme stabilisants sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flébogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltosé.</p> <p><u>Syndrome de méningite aseptique (SMA)</u></p> <p>Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives, avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).</p> <p>Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés afin d'exclure d'autres causes de méningite.</p> <p>L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.</p> <p><u>Anémie hémolytique</u></p> <p>Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement <i>in vivo</i> des érythrocytes par des immunoglobulines, entraînant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des érythrocytes. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Neutropénie/leucopénie</u></p> <p>Une diminution transitoire du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. La diminution survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutive en 7 à 14 jours.</p> <p><u>Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)</u></p> <p>Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique (syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)) ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du</p>
--	--

	<p>TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.</p> <p><u>Interférence avec les tests sérologiques</u></p> <p>Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.</p> <p>La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct).</p> <p>[...]</p> <p><u>Teneur en sodium</u></p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 10 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient moins de 29,41 mg de sodium par flacon de 400 ml, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Cependant, en fonction de la dose requise, le patient peut recevoir le contenu de plus d'un flacon.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DJF chez les patients pédiatriques.</p> <p><u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Diurétiques de l'anse</u></p> <p>L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.</p> <p><u>Fertilité, grossesse et allaitement</u></p> <p>Grossesse</p> <p>La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre.</p>
<p><u>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Interférence avec des tests sérologiques</u></p> <p>Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.</p> <p>La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple les tests de recherche des anticorps anti-globules rouges (test de Coomb).</p> <p>Grossesse et allaitement</p> <p>L'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant.</p>	

<p>L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.</p> <p>Les immunoglobulines sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</p>	<p>Allaitement</p> <p>Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourissons allaités n'est attendu.</p> <p>Fertilité</p> <p>L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.</p> <p>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Fibrogammaxif peut provoquer des vertiges, les patients doivent donc être prudents s'ils doivent conduire ou utiliser des machines.</p>	<p>Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les réactions indésirables causées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ; • réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ; • (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ; • (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris 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'élévation de la créatinémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ; • cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI). <p>Description de certains effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les résultats de sécurité obtenus chez 29 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans les études portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de pyrexie, de tachycardie et d'hypotension étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications</p>
<p>L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.</p> <p>Les immunoglobulines sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</p>	<p>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Fibrogammaxif peut provoquer des vertiges, les patients doivent donc être prudents s'ils doivent conduire ou utiliser des machines.</p>	<p>Effets indésirables</p> <p>Des réactions indésirables de type frissons, maux de tête, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, pression artérielle basse et lombalgies peuvent survenir parfois.</p> <p>Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.</p> <p>Des cas de méningite aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.</p> <p>Des cas d'élévation de la créatinémie et /ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.</p> <p>Très rarement : réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident cérébral vasculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.</p> <p>Deux études cliniques ont été menées, l'une sur des enfants et adultes atteints de déficits immunitaires primitifs, et la seconde chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique en phase aiguë. Quarante-six patients ont été inclus dans la première étude et 41 l'ont</p>

terminée. Ils furent suivis pendant 1 an de traitement à une dose de 300-600 mg/kg toutes les 3 ou 4 semaines. Un total de 20 patients fut inclus dans la deuxième étude. Les patients ont reçu une dose totale de 400 mg/kg de poids corporel sur 5 jours de suite et ont été suivis pendant 3 mois. Par conséquent, un total de 66 patients ont été traités au Fibogammadif , ils ont reçu 806 perfusions. Les informations sur les deux études montrent une bonne tolérance du produit avec un faible taux d'effets indésirables, dont la plupart furent d'intensité légère à modérée.	cliniquement pertinentes.
Sur les 806 perfusions administrées aux patients inclus dans les deux études, 10,8% (IC unilatéral 95% limite supérieure = 12,9%) ont rapporté un effet indésirable possiblement lié au produit. Aucun patient n'est décédé, et seulement 6 ont abandonné l'étude, mais aucun d'entre eux n'a rapporté d'effet indésirable potentiellement lié au produit. Quatre patients ont rapporté 8 effets indésirables graves qui furent jugés non liés au produit de l'étude. Dans les deux études, la fièvre et les maux de tête furent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, potentiellement liés au produit.	<p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p> <p>[...]</p>
<p>Surdosage</p> <p>Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale.</p>	<p>Surdosage</p> <p>Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Fibogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.</p>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

immunoglobuline humaine normale

FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, solution pour perfusion

FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL, solution pour perfusion

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications : Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et Neuropathie motrice multifocale (NMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion, constitue une alternative aux autres immunoglobulines humaines normales administrables par voie IV ayant les mêmes indications.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indications concernées	<p>«<u>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM). »
SMR	Important
ASMR	La Commission considère que FLEBOGAMMA DIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des PIDC ou NMM par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse et ayant les mêmes indications.
ISP	FLEBOGAMMA DIF n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et dans la neuropathie motrice multifocale (NMM), la spécialité FLEBOGAMMA DIF est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales.</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines IV commercialisées en France le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité FLEBOGAMMA DIF (immunoglobuline humaine) en solution pour perfusion dans les indications : « Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (2 à 18 ans) atteints de :

- polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- neuropathie motrice multifocale (NMM). »

Cette extension d'indication fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V¹.

La Commission avait déjà évalué FLEBOGAMMA DIF dans son avis du 06/10/2010 pour le dosage à 50 mg/mL et dans son avis du 20/07/2011 pour le dosage à 100 mg/mL. Dans toutes les indications déjà évaluées, FLEBOGAMMA DIF a obtenu un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie I.V.

02 BESOIN MEDICAL

Dans la PIDC et la NMM, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales IV. Cependant, étant donné les tensions récurrentes sur l'approvisionnement², il persiste un besoin en termes de quantité d'immunoglobulines humaines normales.

¹ European medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de FLEBOGAMMA DIF sont les médicaments utilisés dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et de la neuropathie motrice multifocale (NMM).

3.1.1 Immunoglobulines humaines

NOM (DC) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<i>Immunoglobuline administrée par voie intraveineuse</i>					
CLAIRYG 50 mg/mL , (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	06 décembre 2017	Important	ASMR V	Oui
LFB-Biomedicaments					
KIOVIG 100 mg/mL , solution pour perfusion	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	22 mai 2019	Important	ASMR V	Oui
(immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	29 février 2012	Important	ASMR V	Oui
	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	04 septembre 2019	Important	ASMR V	Oui
OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL , solution pour perfusion	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	04 février 2015 (50 mg/mL) 22 mars 2017 (100 mg/mL)	Important	ASMR V	Oui
(immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>					
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	16 octobre 2013	Important	ASMR V	Oui
(immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>					
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	12 juin 2019	Important	ASMR V	Oui
	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	09 mai 2007	Important	ASMR II	Oui

4/15

solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomedicaments</i> GAMUNEX 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Grifols</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	27 janvier 2010	Important	ASMR IV	Oui
« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »		04 septembre 2019	important	ASMR V	Oui
<i>Immunoglobuline administrée par voie sous-cutanée</i>					
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	« Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : - Traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V. »	17 avril 2019	important	ASMR V	Oui

3.1.2 Corticoïdes (dans la PIDC uniquement)

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

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) sont également des traitements de la PIDC, pour les populations de patients non répondeurs aux Ig I.V et aux corticoïdes.
Dans la neuropathie motrice multifocale, il n'y a pas de comparateurs non médicamenteux.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres immunoglobulines humaines IV dans les indications communes avec FLEBOGAMMA DIF ainsi que les corticoïdes pour la PIDC. HIZENTRA, immunoglobuline administrée par voie sous-cutanée est un comparateur pertinent pour la PIDC uniquement en traitement d'entretien après stabilisation.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Toutes les indications du RCP
Allemagne	Oui	Toutes les indications du RCP
Pays-Bas	Oui	Toutes les indications du RCP
Espagne	Oui	Toutes les indications du RCP
Italie	Oui	Toutes les indications du RCP

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Efficacité

La demande d'extension d'indication dans la Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la Neuropathie motrice multifocale (NMM) fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V. à la demande de l'EMA¹.

Il n'y a pas eu d'études spécifiquement réalisée avec FLEBOGAMMA DIF dans ces 2 indications.

► Tolérance

Les données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines disponibles (cf. RCP).

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR de FLEBOGAMMA DIF couvrant la période du 01 juin 2016 au 31 mai 2017. Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

► En conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP Européens au regard de l'indication bien établie des Ig I.V. dans la PIDC et dans la NMM,
- des données de tolérance connues de cette spécialité,

FLEBOGAMMA DIF contribue à répondre au besoin médical identifié dans le traitement de la PIDC et de la NMM, au même titre que les autres Ig I.V.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Place de FLEBOGAMMA DIF dans la stratégie thérapeutique

Dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et dans la neuropathie motrice multifocale (NMM), la spécialité FLEBOGAMMA DIF est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines IV commercialisées en France le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

- Les PIDC sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie inconnue, répondant probablement à un mécanisme dysimmunitaire, touchant les nerfs périphériques et répondant favorablement à un traitement immunomodulateur. Il s'agit d'une pathologie grave qui évolue vers un handicap lourd et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de complications : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients atteints par cette pathologie.
- Cette spécialité est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement de première intention.

Neuropathie motrice multifocale

- La neuropathie motrice multifocale est une maladie rare se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de ces maladies,
- des prévalences faibles de ces maladies,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais doit être pris 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,

FLEBOGAMMA DIF n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLEBOGAMMA DIF est important dans les indications de PIDC et de NMM.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que FLEBOGAMMA DIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des PIDC ou NMM par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse et ayant les mêmes indications.

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 577 026 3 2) 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 577 028 6 1) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 577 029 2 2) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 577 030 0 4) 1 flacon(s) en verre de 400 ml (CIP : 34009 577 031 7 2)</p> <p><u>FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 579 815 5 6) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 579 816 1 7) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 579 817 8 5)</p>
Demandeur	Laboratoire GRIFOLS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, solution pour perfusion : 23/08/2007 • FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, solution pour perfusion : 13/12/2010 <p>Rectificatif d'AMM du 31/07/2019 avec harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V faisant l'objet de cet avis.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament dérivé du sang</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière</p> <p>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.</p>
Classification ATC	<p>J Antiinfectieux généraux à usage systémique</p> <p>J06B Immunoglobulines</p> <p>J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes</p> <p>J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire</p>

08.1 Autres indications de l'AMM

FLEBOGAMMA DIF est indiqué dans :

« Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :

- 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) avéré³, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l.

³ DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :

- 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 (en association avec l'acide acétylsalicylique). »

09 TABLEAU COMPARATIF DES RCP DE FLEBOGAMMA DIF

Les modifications de RCP apparaissent surlignées en jaune dans la colonne de droite.

Ancien RCP		RCP en vigueur (juillet 2019)
DONNEES CLINIQUES	INFORMATIONS CLINIQUES	
Indications thérapeutiques Fiebogammadif est prescrit pour : <u>Traitement substitutif de :</u> <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 hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.	Informations thérapeutiques <u>Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :</u> <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 * DPAS = incapable à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques.	
<u>Traitement immunomodulateur :</u> Purpura thrombopénique idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant la chirurgie pour corriger le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain Barré. Maladie de Kawasaki. <u>Allogreffe de moelle osseuse.</u>	<ul style="list-style-type: none">- <u>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :</u><ul style="list-style-type: none">- <u>Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.</u>- <u>Syndrome de Guillain Barré.</u>- <u>Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2).</u>- <u>Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).</u>- <u>Neuropathie motrice multifocale (NMM).</u>	
Contre-indications Hypersensibilité à un des composants (voir rubrique 4.4).	Contre-indications Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).	
Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, particulièrement dans les très rares cas de déficit en IgA, lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA. Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4)	Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4). Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament. Patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.	
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Sorbitol Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Les sujets âgés de plus de 2 ans présentant une IFH développent une aversion spontanée pour les	

	<p>aliments contenant du fructose, qui peut être accompagnée de l'apparition de certains symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard staturo-pondéral). Par conséquent une anamnèse détaillée portant sur les symptômes d'IFH doit être réalisée pour chaque patient avant l'administration de Febogamma DIF.</p> <p>En cas d'administration accidentelle et de suspicion d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la glycémie doit être normalisée et les fonctions organiques doivent être stabilisées par des soins intensifs.</p> <p>Une interférence lors du dosage de la glycémie est peu probable.</p> <p>[...]</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p> <p>Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV; - une surveillance de la diurèse; - une surveillance de la créatininémie; - la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5). <p>En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.</p> <p><u>Réaction à la perfusion</u></p> <p>Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme.</p> <p>Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :</p> <p>chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ;</p> <p>chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente.</p> <p><u>Hypersensibilité</u></p> <p>Les réactions d'hypersensibilité sont rares.</p> <p>Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ; - qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales.
--	---

<p>En cas de choc, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.</p> <p>Événements thromboemboliques [...] Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.</p> <p>Insuffisance rénale aiguë [...] Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.</p> <p>Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flébogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.</p> <p>Syndrome de méningite aseptique (SMA) Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives, avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).</p> <p>Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés afin d'exclure d'autres causes de méningite.</p> <p>L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.</p> <p>Anémie hémolytique Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement <i>in vivo</i> des érythrocytes par des immunoglobulines, entraînant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des érythrocytes. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de détecter tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).</p> <p>Neutropénie/leucopénie Une diminution transitoire du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été</p>	
---	--

	<p>rapportés après un traitement par IgIV. La diminution survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutive en 7 à 14 jours.</p> <p>Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)</p> <p>Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.</p> <p>Interférence avec les tests sérologiques</p> <p>Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.</p> <p>La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct).</p> <p>[...]</p> <p>Teneur en sodium</p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 10 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p> <p>Ce médicament contient moins de 29,41 mg de sodium par flacon de 400 ml, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Cependant, en fonction de la dose requise, le patient peut recevoir le contenu de plus d'un flacon.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DJF chez les patients pédiatriques.</p> <p>[...]</p> <p>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>[...]</p> <p>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction</p> <p>[...]</p> <p>Interférence avec des tests sérologiques</p> <p>Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques.</p>
	<p>Diurétiques de l'anse</p> <p>L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.</p>

<p>La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple les tests de recherche des anticorps anti-globules rouges (test de Coomb).</p> <p>Grossesse et allaitement</p> <p>L'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né. Les immunoglobulines sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né.</p>	<p>Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né.</p> <p>Allaitement Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourissons allaités n'est attendu.</p> <p>Fertilité L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.</p> <p>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables, par exemple les vertiges, associés à Flebogamma DIF. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.</p>
<p>Effets indésirables</p> <p>Des réactions indésirables de type frissons, maux de tête, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, pression artérielle basse et lombalgies peuvent survenir parfois.</p> <p>Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.</p> <p>Des cas de méningite aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolytiques réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.</p> <p>Des cas d'élévation de la créatinémie et /ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.</p>	<p>Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les réactions indésirables causées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none">• frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;• réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ;• (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ;• (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris 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'élévation de la créatinémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;• cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI).

<p>Très rarement: réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident cérébral vasculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.</p> <p>Deux études cliniques ont été menées, l'une sur des enfants et adultes atteints de déficits immunitaires primitifs, et la seconde chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique en phase aiguë. Quarante-six patients ont été inclus dans la première étude et 41 l'ont terminée. Ils furent suivis pendant 1 an de traitement à une dose de 300-600 mg/kg toutes les 3 ou 4 semaines. Un total de 300-600 mg/kg toutes les 3 ou 4 semaines. Un total de 20 patients fut inclus dans la deuxième étude. Les patients ont reçu une dose totale de 400 mg/kg de poids corporel sur 5 jours de suite et ont été suivis pendant 3 mois. Par conséquent, un total de 66 patients ont été traités au Flebogamma[®], ils ont reçu 806 perfusions. Les informations sur les deux études montrent une bonne tolérance du produit avec un faible taux d'effets indésirables, dont la plupart furent d'intensité légère à modérée.</p> <p>Sur les 806 perfusions administrées aux patients inclus dans les deux études, 10,8% (IC unilatéral 95% limite supérieure = 12,9%) ont rapporté un effet indésirable possiblement lié au produit. Aucun patient n'est décédé, et seulement 6 ont abandonné l'étude, mais aucun d'entre eux n'a rapporté d'effet indésirable potentiellement lié au produit. Quatre patients ont rapporté 8 effets indésirables graves qui furent jugés non liés au produit de l'étude. Dans les deux études, la fièvre et les maux de tête furent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, potentiellement liés au produit.</p> <p>[...]</p>	<p>Description de certains effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les résultats de sécurité obtenus chez 29 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans les études portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de pyrexie, de tachycardie et d'hypotension étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications cliniquement pertinentes.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p> <p>[...]</p>
<p>Surdosage</p> <p>Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.</p>	<p>Surdosage</p> <p>Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4).</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.</p>



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juillet 2011

FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, solution pour perfusion

1 flacon de 50 ml (CIP : 579 815-5)

1 flacon de 100 ml (CIP : 579 816-1)

1 flacon de 200 ml (CIP : 579 817-8)

Laboratoire INSTITUTO GRIFOLS S.A.

« immunoglobuline humaine normale »

Code ATC : J06BA02 (Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire)

Liste I

Médicament à prescription hospitalière

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 13 décembre 2010

Motif de la demande : Inscription collectivités en complément de la présentation existante (FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml).

Indications thérapeutiques

« FLEBOGAMMA DIF est prescrit pour :

➤ **Traitement substitutif de :**

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 :**

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.

2A9

➤ **Allogreffe de moelle osseuse** »

Posologie et modalités d'administration (cf. RCP)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 octobre 2010

FLEBOGAMMADIF 50 mg/ml, solution pour perfusion

1 flacon de 10 ml (CIP : 577 026-3)

1 flacon de 50 ml (CIP : 577 028-6)

1 flacon de 100 ml (CIP : 577 029-2)

1 flacon de 200 ml (CIP : 577 030-0)

1 flacon de 400 ml (CIP : 577 031-7)

Laboratoire INSTITUTO GRIFOLS S.A.

« immunoglobuline humaine normale »

Code ATC : J06BA02

Liste I

Médicament à prescription hospitalière

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 23 Août 2007

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

« immunoglobuline humaine normale »

1.2. Indications

« FLEBOGAMMADIF est prescrit pour :

➤ **Traitement substitutif de :**

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 :**

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 »**

1.3. Posologie

«Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

Dans les traitements de substitution, la posologie peut être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante), d'au moins 4 - 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie entre 2 et 4 semaines.

Les niveaux résiduels doivent être mesurés afin d'ajuster la posologie et l'intervalle d'administration.

Traitement substitutif du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes: traitement substitutif des infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

Purpura thrombopénique Idiopathique

Pour le traitement d'un épisode aigu, 0,8 à 1 g/kg le premier jour, éventuellement renouvelé dans les trois jours, ou 0,4 g/kg/jour pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être renouvelé si une rechute survient.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 3 à 7 jours.
L'expérience clinique chez les enfants est limitée.

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2,0 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2,0 g/kg en dose unique.

Les patients doivent suivre un traitement associé d'acide acétylsalicylique.

Allogreffe de moelle osseuse

Le traitement à base d'immunoglobulines humaines normales peut être utilisé au cours de la phase de conditionnement ou après la greffe.

Pour le traitement des infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, la posologie est adaptée individuellement. La dose initiale est en général de 0,5 g/kg/semaine, en commençant 7 jours avant la greffe et jusqu'à 3 mois après.
En cas de défaut persistant de production d'anticorps, une dose de 0,5 g/kg/mois est recommandée jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne à la normale.

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement substitutif des déficits immunitaires primitives	dose de charge : 0,4 – 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 2 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6g/l
Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6g/l
Enfants infectés par le VIH	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Traitement immunomodulateur		
Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 – 1 g/kg Ou 0,4 g/kg/d	Le premier jour, avec possibilité de renouvellement dans les 3 jours De 2 à 5 jours
Syndrome de guillain barré	0,4 g/kg/d	De 3 à 7 jours

Maladie de Kawasaki	1,6 – 2 g/kg Ou	En plusieurs doses pendant 2 à 5 jours en association avec de l'acide acétylsalicylique
	2g/kg	En 1 seule dose en association avec de l'acide acétylsalicylique
Allogreffe de moelle osseuse: - Traitement des infections et prévention de la maladie du griffon contre l'hôte - Défaut persistant de production d'anticorps	0,5 g/kg	Chaque semaine à partir du jour J-7 jusqu'à 3 mois après la greffe
	0,5 g/kg	Tous les mois jusqu'à ce que le niveau d'anticorps revienne à la normale

Administration

FLEBOGAMMADIF doit être administré en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,01 à 0,02 ml/kg/min pendant les 30 premières minutes. S'il est bien toléré, le débit peut être accéléré progressivement jusqu'à un maximum de 0,1 ml/kg/min ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J06	Immunosérums et immunoglobulines
J06B	Immunoglobulines
J06BA	Immunoglobulines humaines normales
J06BA02	Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse IV ayant les mêmes indications que FLEBOGAMMADIF :

- OCTAGAM 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 1g, poudre pour solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 3g, 6g, 12g, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 120 mg/ml, solution pour perfusion (IV)
- TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion
- PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion
- NANOGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion (non commercialisé)
- GAMMAGARD 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion (*population limitée aux patients atteints de déficit en IgA et notamment ceux ayant développé des anticorps anti-IgA*).
- Clairgy 50 mg/ml, solution pour perfusion

2.3. Traitements à même visée thérapeutique

- Les immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée SC ou intramusculaire IM indiquées dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs :
 - GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable
 - VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable
 - SUBCUVIA 160 g/l, solution injectable
- L'ensemble des spécialités ayant les mêmes indications que la spécialité FLEBOGAMMADIF.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de FLEBOGAMMADIF repose sur deux études non contrôlées : l'étude IG201, réalisée chez 46 patients avec un déficit immunitaire primitif (DIP), l'étude IG202, réalisée chez 20 patients avec un purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

Note : ces 2 modèles sont recommandés par l'EMA pour tout développement d'immunoglobulines, car ils permettent de démontrer les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation.

3.1. Etude IG201

Méthodologie et objectif : étude de phase III non contrôlée, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité de FLEBOGAMMADIF pour le traitement substitutif du déficit immunitaire primitif.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de plus de 3 ans,
- Atteints de DIP, avec une composante hypogammaglobulinémique significative et/ou un déficit immunitaire (déficit immunitaire commun variable, formes d'agammaglobulinémie autosomique et congénitale, syndrome d'hyper-immunoglobuline M, syndrome de Wiskott Aldrich),
- ayant reçu un traitement substitutif d'IgIV à une dose stable pendant au moins 3 mois avant le début de l'étude,
- et ayant maintenu un taux résiduel au dessus d'au moins 300 ± 10 % mg/dl des valeurs de référence des concentrations sériques d'IgG.

Population et modalités de traitement :

Quarante six patients ont été inclus et 41 ont terminé l'étude.

FLEBOGAMMADIF a été administré à la posologie de 300 à 600 mg/kg par perfusion, tous les 21 ou 28 jours (toutes les 3 ou 4 semaines) pendant 12 mois.

Les patients ont reçu un total de 709 perfusions.

Critère principal de jugement de l'efficacité :

Le nombre d'épisodes d'infections bactériennes graves, avec un critère d'efficacité prédéfini de ≤ 1 infection bactérienne grave/patient/an, pour les infections suivantes :

- Pneumonie bactérienne
- Bactériémie ou septicémie
- Ostéomyélite/arthritis septique
- Abscess viscéraux
- Méningite bactérienne

Résultats :

Trente-trois patients (71,7 %) ont rapporté au moins 1 épisode infectieux, avec un nombre moyen d'épisodes infectieux de 2,1 (médiane 2 ; étendu 0-8), soit un taux d'infections moyen de 1,96 (médiane 1,7 ; étendu 0-8,3) infections/patient/an.

Un seul épisode d'infection grave (Pneumonie bactérienne) est survenu pendant la durée de l'étude, soit un taux d'infection moyen de 0,021 [0,001 à 0,112] infection bactérienne grave/patient/an.

Ce taux satisfait au critère d'efficacité prédéfini de ≤ 1 infection bactérienne grave/patient/an pour le critère de jugement principal.

3.2. Etude IG202

Méthodologie et objectif : étude de phase III non contrôlée, dont l'objectif était de déterminer l'efficacité clinique et la tolérance de FLEBOGAMMADIF chez 20 patients adultes atteints de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chronique en phase aiguë.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 18 à 82 ans, avec un PTI chronique et un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$.

Population et modalités de traitement :

Vingt patients ont été inclus (population ITT) et 19 traités selon le protocole de l'étude (population PP).

FLEBOGAMMADIF a été administrée à la posologie de 400 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs (5 perfusions). Après les perfusions, les patients ont été suivis pendant 3 mois. Les patients ont reçu un total de 97 perfusions.

Critère principal de jugement :

Réponse au traitement, définie par un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/l$ pendant toute la période d'étude.

Résultats :

14/20 patients ont été considérés comme répondeurs au traitement. Le délai moyen de réponse a été inférieur ou égal à 9,5 jours et la durée moyenne de la réponse a été supérieure ou égale à 14,3 jours.

3.3. Tolérance (cf. RCP)

La tolérance de FLEBOGAMMADIF a été plus particulièrement étudiée dans deux études cliniques incluant au total 66 patients (46 patients adultes et enfants dans l'indication déficit immunitaire primitif et 20 patients adultes dans l'indication purpura thrombopénique idiopathique).

Dans ces deux études, le profil de tolérance de FLEBOGAMMADIF a été conforme à celui attendu par rapport aux effets de classe connus avec les immunoglobulines intraveineuses ; les effets indésirables les plus fréquemment étant la fièvre et les céphalées.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous peuvent survenir avec l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses :

- réactions indésirables de type frissons, maux de tête, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, pression artérielle basse et lombalgies.
- Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.
- Des cas de méningite aseptique réversible, des cas isolés d'anémie hémolytique/hémolyse réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.
- Des cas d'élévation de la créatininémie et /ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés.
- Très rarement : réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de FLEBOGAMMADIF chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie et dans la correction de la thrombopénie observée au cours du purpura thrombopénique idiopathique ont été comparables à celles constatées avec d'autres préparations d'immunoglobulines intraveineuses et à celles des résultats décrits dans la littérature.

Aucune étude clinique n'a été fournie dans les autres indications.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- Traitement substitutif en cas de :

- 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.

Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Le service médical rendu par FLEBOGAMMADIF est important.

- Traitement immunomodulateur :

- 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.

Les pathologies qui nécessitent un traitement immunomodulateur sont des pathologies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Le service médical rendu par FLEBOGAMMADIF est important.

- Allogreffe de moelle osseuse

Les immunoglobulines humaines normales peuvent être utilisées en tant que traitement avant et après l'allogreffe.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par FLEBOGAMMADIF est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité FLEBOGAMMADIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2}

❖ Déficits immunitaires primitifs et secondaires

Le traitement par les immunoglobulines concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires (leucémie lymphoïde chronique et myélomes) avec défaut de production d'anticorps.

Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire commun variable, dont la gravité peut différer d'un malade à l'autre.

Chez l'enfant, ce traitement concerne toutes les variétés de déficits immunitaires génétiques responsables d'un déficit en IgG et/ou d'un défaut de production d'anticorps : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie et/ou déficit de production d'anticorps isolé(s) ou survenant au cours de déficits immunitaires primitifs des lymphocytes T.

Le traitement par les immunoglobulines peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires primitifs en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées. En revanche, le déficit isolé en IgA n'est pas une indication de traitement par immunoglobulines.

Le traitement par immunoglobulines à fortes doses est recommandé dans les méningo-encéphalites à entérovirus observées au cours de certains déficits immunitaires génétiques.

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'immunoglobulines) d'au moins 5 g/l.

Après le début du traitement par immunoglobulines, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

Le traitement par les immunoglobulines diminue la fréquence des épisodes infectieux, la consommation d'antibiotiques, de l'absentéisme scolaire et professionnel. Les immunoglobulines préviennent les infections chroniques sinusiennes et bronchiques.

Les effets secondaires liés à l'administration d'immunoglobulines IV sont fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs. La plupart peuvent être évités par un faible débit des perfusions et une surveillance attentive. Il est souhaitable de s'assurer initialement de la tolérance de l'administration des immunoglobulines par une dose test (5 mg/kg) administrée lentement (2 ml/min). En cas d'effets indésirables, faire précéder la perfusion de l'administration intraveineuse d'anti-histaminique ou de corticoïde.

❖ Enfant atteint de sida congénital et avec infections récidivantes.

L'indication d'un traitement substitutif par des immunoglobulines est aujourd'hui restreinte aux enfants infectés par le VIH qui présentent des infections pulmonaires et ORL récidivantes bactériennes (essentiellement pneumococciques) résistantes au traitement préventif usuellement prescrit (sulfaméthoxazole triméthoprimé).

❖ Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant et de l'adulte

1. PTI de l'enfant

Le PTI de l'enfant est le plus souvent une maladie aiguë spontanément résolutive. Les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 20.10^9 /L ($20\ 000$ /mm³) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané). Les immunoglobulines IV sont également indiquées lorsqu'un acte médical ou chirurgical fait courir un risque hémorragique ou lorsque la corticothérapie est inefficace.

¹ CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez un patient ayant un déficit immunitaire primitif. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006, disponible par le lien http://cedit.aphp.fr/index_pub.html

² CEDIT. Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome associés à des infections à répétition. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006, disponible par le lien http://cedit.aphp.fr/index_pub.html

PTI aigu : l'efficacité des immunoglobulines IV est souvent transitoire et limitée à 15 - 21 jours.

PTI persistant / chronique : l'indication d'un traitement d'entretien par les immunoglobulines IV est donc limitée aux rares formes graves et chroniques résistantes aux autres thérapeutiques ou en cas de contre-indication aux autres traitements.

2. PTI de l'adulte

Les modalités thérapeutiques sont proches de celles proposées au cours des formes pédiatriques, mais le passage à la chronicité est beaucoup plus fréquent.

PTI aigu : les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 20.10^9 /L ($20\ 000$ /mm³) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané).

PTI chronique : En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie et besoin d'une thérapeutique efficace afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à $20-30 \times 10^9$ /l), les choix thérapeutiques sont limités.

Chez les patients ayant répondu, même transitoirement, aux premières lignes thérapeutiques, il est proposé un retraitement par corticoïdes ou immunoglobulines³.

❖ Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte

Le syndrome de Guillain-Barré de l'adulte peut être traité soit par échanges plasmatiques, soit par immunoglobulines intraveineuses.

Les immunoglobulines IV améliorent et accélèrent la récupération motrice des patients atteints de syndrome de Guillain-Barré, permettent d'obtenir une sortie plus rapide de réanimation, facilitent la reprise de la marche et améliorent le pronostic fonctionnel à long terme.

Les indications des immunoglobulines sont les suivantes :

- les patients hospitalisés en réanimation spécialisée pour syndrome de Guillain-Barré avec troubles de la marche et/ou nécessité d'une assistance respiratoire et/ou grabatisation, doivent systématiquement être traités par IV en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, allergie connue).
- chez un malade présentant un syndrome de Guillain-Barré sans déficit moteur, ou dont les symptômes moteurs ou sensitifs sont en voie de régression spontanée, seule une surveillance attentive en milieu hospitalier est nécessaire. À l'inverse, toute stabilité des symptômes ou, a fortiori, toute extension du déficit moteur ou sensitif est une indication à l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses.

❖ Maladie de Kawasaki

L'efficacité de l'acide acétylsalicylique et des immunoglobulines pour prévenir les anévrysmes coronaires est démontrée. L'acide acétylsalicylique est administré dès que le diagnostic est suspecté à la posologie initiale usuelle de 5 à 10 mg/kg/jour, pour une durée d'au moins trois mois. Les immunoglobulines IV doivent également être administrées dès que le diagnostic est retenu sur les critères définis.

La posologie recommandée actuellement est 1 g/kg/j pendant 2 jours.

Une cure suffit habituellement ; néanmoins une deuxième cure est indiquée en cas de persistance ou de réapparition de la fièvre. On ne dispose pas d'argument permettant de dire qu'une immunoglobuline est supérieure à une autre.

3 Guide HAS – Affection de longue durée. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Octobre 2009

❖ **Allogreffe de moelle osseuse**

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire :

L'administration des immunoglobulines intraveineuses pour la prévention des infections dans les suites de greffe chez des patients atteints d'hypogammaglobulinémie authentifiée est similaire à la situation des patients non transplantés (Cf. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps).

Place de FLEBOGAMMADIF dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place de FLEBOGAMMADIF est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales intraveineuses ayant les mêmes indications.

FLEBOGAMMADIF n'est pas indiqué chez les patients présentant un déficit en immunoglobulines A et possédant des anticorps anti-Ig A.

4.4. Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables permettant de déterminer avec exactitude la population de patients relevant d'un traitement par immunoglobuline dans les différentes pathologies pour lesquelles FLEBOGAMMADIF est indiqué.

Selon les données du CEDIT⁴, un nombre total de 1 634 patients a reçu des immunoglobulines intraveineuses durant l'année 2006 à l'AP-HP.

A noter que ce chiffre regroupe toutes les indications superposables à celles de la spécialité FLEBOGAMMADIF.

En 2006, l'AP-HP représentait 13,4% de la consommation nationale d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 12 200 patients seraient susceptibles de recevoir des immunoglobulines humaines normales.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

⁴ CEDIT. Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) : Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2006.