

Avis de la commission de la transparence

HAS GAMUNEX



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 JANVIER 2021

immunoglobuline humaine normale
GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse

Extension d'indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des poussées myasthéniques aiguës sévères.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GAMUNEX 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution injectable par voie intra-veineuse dans une extension d'indication d'AMM **obtenue le 13/02/2020** : « **immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères** ».

La Commission a déjà évalué GAMUNEX (immunoglobuline (IG) humaine normale) et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IGIV) et ayant les mêmes indications :

- dans son avis initial du 4 septembre 2019¹ dans l'ensemble des indications de traitement de substitution et dans plusieurs indications dans l'immunomodulation incluses dans le RCP commun défini par l'EMA en 2012² pour toutes les IGIV ainsi que dans l'indication « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) » ;
- dans son avis du 24 juin 2020³, dans une extension d'indication dans l'« immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

L'extension d'indication **dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères**, objet de la présente évaluation, est mentionnée dans la note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS) de 2019, qui comporte un tableau de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes⁴ et qui recense toutes les indications dans lesquelles les IG peuvent être administrées. Dans les myasthénies, le libellé d'utilisation est le suivant : « Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte en cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication), en cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs ou en prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical ».

02 INDICATIONS

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

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de 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 et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas 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) ;
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ;
- Neuropathie motrice multifocale (NMM).

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

² Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4.

³ Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2020 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

⁴ Ministère des solidarités et de la santé. NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2019/144 du 25 juin 2019 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Juin 2019. Consulté 09/12/2020 à l'adresse : http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/07/cir_44786.pdf

Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de :

- Poussées myasthéniques aiguës sévères »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les adultes de plus de 18 ans dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères. Seule la TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) dispose spécifiquement d'une AMM et a été évaluée dans cette indication par la Commission de la Transparence.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Oui	« Traitement immunomodulateur : poussées aiguës de myasthénie »	Inscription : 20 juillet 2016	Important	ASMR V dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter toutefois que le tableau de la hiérarchisation des indications des IG humaines polyvalentes de la note d'information de la DGS de 2019⁴, indique qu'il est possible d'utiliser toutes les IG dans la myasthénie auto-immune grave en cas d'échec ou de contre-indications aux échanges plasmatiques. Ce tableau ne mentionne pas de nom de marque, et par conséquent l'ensemble des IG humaines polyvalentes peuvent être administrées (incluant donc CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN). Cependant, aucune de ces spécialités ne dispose d'une AMM dans l'indication des poussées myasthéniques aiguës contrairement à TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) et désormais GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques (EP) sont indiqués en première intention dans les poussées aiguës sévères et les crises myasthéniques. Leur usage est fondé sur la pratique ainsi que les données de la littérature. Les IG sont indiquées en cas d'échec ou de contre-indications aux échanges plasmatiques et ne sont donc pas des comparateurs cliniquement pertinents⁴.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication de l'AMM évaluée sont toutes les autres IG humaines, TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) ayant l'AMM, ainsi que CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN dont l'utilisation est prévue dans la note d'information de la DGS sur la hiérarchisation de l'utilisation des immunoglobulines bien que ne disposant pas d'une AMM.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats Unis

La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Non (non requise)	
Espagne	Non (non requise)	
Italie	Oui	AMM

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication des « poussées myasthéniques aiguës sévères » repose sur 5 études de phase III fournies par le laboratoire :

- Une étude GT11305⁵, non comparative, prospective, en ouvert, réalisée chez 49 patients ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale),
- L'étude Zinman et al. 2007⁶, comparative versus placebo, en double aveugle réalisée chez 51 patients ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale),
- Deux études comparatives versus échange plasmatique :
 - o Barth et al. 2011⁷ en simple aveugle réalisée chez 84 patients, ayant reçu GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale). Par ailleurs, l'étude Barnett et al⁸ est une étude ayant analysé les résultats des questionnaires de qualité de vie MG-QOL-60 et MG-QOL-15 chez 62 patients de l'étude de Barth et al.
 - o Gajdos et al. 1997⁹ en ouvert réalisée chez 87 patients, ayant reçu GAMMACHRON (immunoglobuline humaine normale),
- Une étude Gajdos et al. 2005¹⁰ comparative de deux doses de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), en double aveugle réalisée chez 173 patients, ayant reçu TEGELINE (immunoglobuline humaine normale).

⁵ Karelis G, Balasa R et al. A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. Eur Neurol. 2019;81:223-30.

⁶ Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. 2007. Neurology 2007;68:837-41.

⁷ Barth et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. 2011. Neurology 2011;76:2017-2023

⁸ Barnett C Wilson G et al. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jan;84(1):94-7.

⁹ Gajdos P, Chevret S et al. Clinical Trial of Plasma Exchange and High-dose Intravenous Immune Globulin in Myasthenia Gravis. 1997. Ann Neurol 1997;41:789-96.

¹⁰ Gajdos P, Tranchant C et al. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immune Globulin. A Randomized Double-blind Clinical Trial. 2005. Arch Neurol. 2005;62:1689-93.

Parmi ces études, seule l'étude GTI1305 constitue une nouvelle donnée n'ayant jamais été analysée par la CT, par conséquent ses résultats seront décrits.

En effet, les autres études fournies ont toutes été prises en compte dans une revue systématique Cochrane publiée en 2012 évaluée par la Commission dans son avis du 20 juillet 2016¹¹ relatif à TEGELINE (immunoglobuline humaine normale). Ces résultats seront rappelés ci-après de même que les résultats de l'étude Schuchardt et al. 2002¹² comparative versus méthylprednisolone, contrôlée, randomisée et réalisée en double aveugle qui n'ont pas été fournis par le laboratoire GRIFOLS pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) mais déjà analysés dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui apportent des données seront également rappelés.

5.1.1 Etude GTI1305 (étude spécifique à GAMUNEX, n'ayant jamais été analysée par la CT)

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, prospective, en ouvert, non contrôlée qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de variation du score QMG¹³ (Quantitative myasthenia gravis score), ainsi que la tolérance d'une administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) chez des patients ayant des poussées aiguës de myasthénie.

Parmi les critères d'inclusion dans l'étude, les patients devaient avoir un stade de sévérité de classe IVb ou V selon la classification *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)¹⁴.

Il était prévu d'administrer 2 doses de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) au total : 1 dose (1g/kg) à J0 puis 1 dose à J1. Le critère de jugement principal était la variation du score QMG entre J0 et J14. La population d'efficacité, sur laquelle le critère de jugement principal a été évalué, incluait tous les patients ayant reçu les deux doses de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (1g/kg sur 2 jours consécutifs) et ayant un score QMG valide à l'inclusion et à J14.

L'étude devait inclure 33 patients dans la population d'efficacité pour obtenir une amélioration cliniquement significative de 3,5 points dans la variation de score QMG, avec une puissance de 90%.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient les suivants et ne seront pas détaillés étant donné leur caractère exploratoire (absence de gestion de l'inflation du risque alpha) :

- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par l'échelle QMG de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 3 points de l'échelle QMG).
- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par le score d'activités quotidiennes de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 2 points du score Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile (MG-ADL)¹⁵).
- Pourcentage de patients présentant une amélioration clinique évaluée par le score MG composite de l'inclusion (J0) au jour 14 (diminution d'au moins 3 points du score Myasthenia Gravis Composite (MG composite)).

Au total, 49 patients ont été inclus et ont reçu une première dose de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) à J0 puis 46 patients ont reçu une 2^{ème} dose à J1 (3 patients ont arrêté le traitement dû à des événements indésirables). Tous les patients inclus avaient un stade de sévérité de classe IVb selon la classification MGFA.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur une population d'efficacité de 43 patients (critères d'inclusion non remplis pour 2 patients et administration incomplète pour un patient).

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence du 20 juillet 2016 pour TEGELINE (immunoglobuline humaine normale).

¹² Schuchardt V, Kohler W et al. A randomized controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin versus methylprednisolone in myasthenia gravis: An interim analysis. 2002.

¹³ QMG : Score QMG Quantitative myasthenia gravis score, seuil de pertinence clinique : $\Delta\text{QMG} \geq 3,5$ points

¹⁴ MGFA : Myasthenia Gravis Foundation of America, classification internationale permettant de décrire les stades de sévérité de la myasthénie.

¹⁵ Le score « Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Profile » (MG-ADL) est un questionnaire évaluant les activités de la vie quotidienne sur 8 items permettant de définir un score global compris entre 0 (asymptomatique) et 24 (déficit maximal). Une diminution de 2 points en moyenne du score MG-ADL indique une amélioration clinique.

Parmi les patients inclus, 69,4% (34/49) des patients étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 47,3 ($\pm 15,22$) ans.

Les 43 patients de la population d'efficacité avaient un score QMG moyen de 22,0 (4,6) à l'inclusion et de 15,6 (5,14) à J14 soit une variation moyenne du score QMG de -6,4 ($\pm 5,15$) (IC 95% = [- 7,957 ; - 4,787]).

Des analyses en sous-groupe du score QMG selon l'absence ou la présence de niveaux détectables d'anticorps anti-RACH (anti-récepteur de l'acétylcholine) à l'inclusion (J0) dans la population évaluable ont été effectuées, mais ne seront pas décrites en raison de leur caractère exploratoire dans cette étude monobras.

5.1.2 Rappel des données d'efficacité présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 16 juillet 2016

Les données d'efficacité présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 Juillet 2016¹¹ étaient issues de la revue Cochrane et sont résumées dans le Tableau 1. L'efficacité des immunoglobulines chez les patients ayant des poussées aiguës de myasthénie a été comparée au placebo⁶ (1 étude), aux échanges plasmatiques^{7, 9} (2 études), à la méthylprednisolone¹² (1 étude) et une étude a comparé deux schémas posologiques de TEGELINE¹⁰ (immunoglobuline humaine normale).

Le critère de jugement principal dans ces études était l'évolution du score de gravité de la myasthénie, exprimé par la différence entre le score de myasthénie moyen, SMM¹⁶ ou le *Quantitative myasthenia gravis score*, QMG¹³ mesuré avant le début du traitement (J0) et après la première perfusion d'immunoglobulines (J14 et/ou J28).

Le QMG est un score validé et reconnu par la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)¹⁴. Dans les études ayant utilisé le QMG, une évolution de 3,5 points était considérée comme ayant un impact clinique pertinent. Dans les études ayant utilisé le SMM, une évolution du score de 20 points était considérée comme pertinente¹⁷.

La rubrique « Résumé et Discussion » de l'avis de la Commission de la Transparence de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 juillet 2016 mentionnait :

« Les études n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre les immunoglobulines et le placebo ou la plasmaphérèse. Seule une analyse dans un sous-groupe définie a posteriori des patients atteints de myasthénie modérée à sévère (QMG >10,5) montre un effet modeste des immunoglobulines versus placebo : différence du score QMG de -3,39 IC95% [-5,88 ; - 0,90]. A noter que le seuil de pertinence clinique fixé dans cette étude (différence de 3,5 points sur le QMG) n'a pas été atteint.

Aucune étude n'a confirmé ce résultat par la suite. Cependant, il est à noter que ces études ont inclus des effectifs très faibles et le type d'immunoglobuline utilisée n'était pas spécifié. Les populations incluses étaient hétérogènes (la définition de poussées aiguës de myasthénie variant d'un essai à l'autre) et le critère d'évaluation d'efficacité n'était pas le même dans toutes les études (QMG, SMM).

Au total, les données cliniques étayant l'utilisation de la TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) dans le traitement des poussées aiguës de myasthénie sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit versus placebo et versus plasmaphérèse. »

¹⁶ Score de Myasthénie Moyen (SMM) : compris entre 0 (déficit maximal) et 100 (force normale).

¹⁷ Bedlack RS, Simel DL et al. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005 ; 64:1968-70.

Tableau 1 : Rappel des données présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) issues de la revue Cochrane de 2012

Etude	Schéma de l'étude	Critère évaluation	Groupe de traitement	Effectifs	Résultats sur le critère principal d'évaluation						Différence entre les groupes entre J0 et J28
					Valeur à l'inclusion	Valeur à J14	Valeur à J28	Evolution entre J0 et J14	Evolution entre J0 et J28	Différence entre les groupes entre J0 et J14	
Barth et al., 2011 ⁷	Etude contrôlée évaluant IGIV-C (GAMUNEX-C) 2g/kg vs 5 EP Patients inclus : 84	QMG**	IGIV-C 2g/kg 5 EP	41	14,2	11,0	11,6	-3,2	-2,6	-1,5 [-3,4 ; 0,4]	-2,1 [-4,2 ; 0,0]
				43	14,4	9,7	9,7	-4,7	-4,7		
Zinman et al., 2007 ⁶	Etude contrôlée évaluant IGIV-C (GAMUNEX-C) 2g/kg vs placebo Patients inclus : 51	QMG**	IGIV-C 2g / kg placebo	11	12,3	9,8	9,3	-2,5	-3,0	-1,6 [-3,2 ; 0,0]	-1,8 [-3,6 ; 0,0]
				12	12,5	11,6	11,3	-0,9	-1,2		
Gajdos et al., 2005 ¹⁰	Etude contrôlée évaluant 2 doses d'IGIV (TEGELINE – LFB) Patients inclus : 173	SMM*	IGIV 1g / kg IGIV 2g / kg	81	49,56	65,06		+ 15,5		3,8 [-1,0 ; 8,7]	
				87	50,47	69,77		+ 19,3			
Gajdos et al., 1997 ⁹	Etude contrôlée évaluant IGIV (GAMMACHRON – LFB) vs 3 EP Patients inclus : 87	SMM*	3 EP IGIV 1,2 g / kg IGIV 2g / kg	41	50,5	67,1		+ 16,6		-1,0 [-7,7 ; 5,7]	
				23	53,3	65,7		+ 12,4			
Schuchardt 2002 ¹²	Essai contrôlé évaluant IgG IV 30g/j pendant 5 jours vs méthylprednisolone (MP) 1 à 1,5mg/kg pendant 14 jours Patients inclus : 33	QMG**	IgG MP	15	3,9	2,9		-1		-0,4 [-1,2 ; 0,4]	
				18	4,2	2,8		-1,4			

IGIV : immunoglobuline intraveineuse

EP : échange plasmatique

SMM : Score de Myasthénie Moyen, seuil de pertinence clinique : ΔMMS ≥ 20 points

**QMG : Score QMG Quantitative myasthenia gravis score, seuil de pertinence clinique : ΔQMG ≥ 3,5 points

05.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études GTI1305 et Barnett et al de façon exploratoire à l'aide de 3 questionnaires : MG-ADL¹⁵ (GTI1305), MG-QOL-60¹⁸ (Barnett et al) et MG-QOL-15¹⁹ (Barnett et al). En raison des limites méthodologiques (absence de double aveugle, étude GTI1305 non contrôlée), aucune conclusion formelle n'est retenue.

05.3 Tolérance

5.3.1 Données issues des études cliniques

5.3.1.1 Rappel des données de l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) du 20 Juillet 2016

Les données suivantes ont été présentées dans l'avis de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) et concernent 3 études issues de la revue systématique Cochrane publiée en 2012.

Dans l'étude Gadjos¹⁰ 2005 ayant comparé 2 schémas posologiques (2g/kg et 1g/kg) de TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), la tolérance a été évaluée chez 172 patients qui ont reçu le traitement en une unique injection.

Au total, 93 patients sur 172 (54,1 %) ont eu au moins un événement indésirable (EI) et 27 patients ont eu un EI grave durant les 15 jours de traitement, soit 176 EI dont 29 EI graves. Les EI ont été plus fréquemment observés dans le groupe 2 g/kg (104 EI) que dans le groupe 1 g/kg (72 EI). La plupart des EI ont été d'intensité faible à modérée (75 % dans le groupe 2g/kg versus 74 % dans le groupe 1g/kg). L'incidence des EI d'intensité sévère a été d'environ 20 % dans chaque groupe et 6 % des patients dans chaque groupe ont eu des EI d'intensité très sévère et/ou engageant le pronostic vital. Parmi les 29 EI graves, 18 ont été considérés comme étant reliés au traitement.

Concernant l'étude Zinman et al⁶, les EI les plus fréquents étaient les maux de tête (75% des patients du groupe GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) vs 19% du groupe placebo). Aucun EI grave n'est survenu.

Concernant l'étude Barth et al⁷, l'incidence des EI a été comparable entre les deux groupes ainsi que les arrêts de traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

- Groupe GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (n=41) : réaction allergique (2), nausées et vomissements (7), migraine (8), fièvre (3), frissons (2), anémie hémolytique (1), hypertension (1) ;
- Groupe EP (n=43) : Réaction citrate (6), accès veineux limité empêchant l'administration du traitement (4), vasospasmes (8), réaction vasovagale (2).

5.3.1.2 Etude GTI1305

Dans cette étude, 79,6 % (39/49) des patients traités par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) ont eu au moins 1 événement indésirable (EI) et 61,2% (30/49) ont rapporté un total de 72 événements indésirables potentiellement liés au traitement. Les EI les plus fréquents (≥ 10%) ont été la céphalée (38,8% des patients) et la pyrexie (16,3% des patients). Le détail des événements indésirables survenus est présenté dans le Tableau .

Environ 67,3% des patients ont eu au moins un EI lié à la perfusion (persistant jusqu'à 72h) et un total de 72 EI liés à la perfusion ont été rapportés.

Au total, 21 des 49 patients (42,9%) avaient un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif à un certain moment après l'administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale). Il y a eu 2

¹⁸ Questionnaire comprenant 60 items et classé de 0 (qualité de vie optimale) à 240 (qualité de vie dégradée au maximum)

¹⁹ Questionnaire comprenant 15 items et classé de 0 (qualité de vie optimale)

événements hémolytiques indésirables d'anémie potentiellement liés à l'administration de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) rapportés chez 2 patients.

Pour environ 46% des patients les résultats de test de D-dimères sont passés de normal à élevé entre l'inclusion et le jour 1, 53% le jour 14 et 8,8% le jour 28. Aucun événement thrombotique n'a été signalé dans cette étude.

Aucun EI grave, ni décès n'a été rapporté dans cette étude.

Trois patients (6,1%) ont interrompu l'étude en raison d'EI : deux patients en raison d'un seul EI (éruption prurigineuse ou urticaire) et un patient en raison de 5 EI (hypersensibilité, maux de dos, céphalées, myalgies et pyrexie).

Il y a eu un total de 3 interruptions de perfusion en raison d'EI (hypotension ; hypersensibilité ; nausées et vomissements).

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables dans l'étude GTI1305 (Population de tolérance)

Paramètres	Total en nombre de patients N = 49 n (%)	Total en nombre d'événements indésirables n (%)
Tout EI	39 (79,6)	98
EI suspectés être liés au traitement	30 (61,2)	72
Céphalées	17 (34,5)	19 (19,4)
Pyrexie	8 (16,3)	9 (9,2)
Urticaire	4 (8,2)	4 (4,1)
Eruption	3 (6,1)	4 (4,1)
Syndrome grippal	3 (6,1)	3 (3,31)
EI graves (EIG)	0	0
EI entraînant l'arrêt de l'étude	3 (6,1)	7
EI liés à la perfusion	33 (67,3)	72

EI liés à la perfusion : EI se produisant de la 1^{ère} perfusion jusqu'à 72 heures après la dernière perfusion

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

Le résumé des risques du PGR de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) (tel que cité dans le PSUR établi pour la période allant du 1^{er} juin 2016 au 31 mai 2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques - Hémolyse - Evénements thromboemboliques - Insuffisance rénales aiguë - Méningite aseptique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) - Risque théorique d'infection - Interaction avec les vaccins vivants atténués
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez l'enfant - Utilisation chez la femme enceinte et allaitante

5.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier rapport de sécurité périodique pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL a été établi pour la période allant du 1^{er} juin 2016 au 31 mai 2017. Le nombre total de perfusions administrées au cours de la période cumulative depuis l'autorisation initiale (2003) a été estimé à 7 208 700.

Un total de 2 725 cas associés à des effets indésirables suspectés a été rapporté dont 2 580 pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL et 151 pour une IGIV non spécifiée. Il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance rapporté sur la période de ce PSUR.

5.3.4 Données issues du RCP

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

« Résumé du profil de tolérance :

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

- Frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- Réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B ou 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 créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- Cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI). »

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²⁰

Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant de guérir la myasthénie, la majorité des patients nécessitent néanmoins un traitement, médicamenteux ou non, afin de permettre l'atténuation des symptômes. La stratégie thérapeutique de la myasthénie est définie dans le Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) de la myasthénie auto-immune de 2015²⁰ et la circulaire de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes de la DGS⁴.

En cas de suspicion de myasthénie ou de myasthénie avérée, un traitement symptomatique à base d'anticholinestérases (Pyridostigmine bromide, Ambenonium chloride) constitue le traitement symptomatique de base dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de cette pathologie²⁰. L'immunothérapie doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les anticholinestérases :

- Dans un premier temps, une corticothérapie, seule ou en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs (azathioprine ou mycophénolate mofetyl). Le choix du traitement repose avant tout sur le délai d'action, les contre-indications et sur le choix du patient.
- Dans un second temps, lorsque les traitements de première ligne ont été mal tolérés ou n'ont pas permis un contrôle suffisamment efficace de l'évolution de la maladie, l'utilisation de rituximab, ciclosporine, tacrolimus ou de cyclophosphamide peut être envisagée. Le choix du traitement repose avant tout sur la gravité du tableau clinique, sur les délais d'action et la tolérance de ces traitements. Ce choix thérapeutique complexe doit être fait dans le cadre d'un centre de référence de pathologie neuromusculaire.

En cas de thymome, une tumeur épithéliale thymique, il convient de mettre en place impérativement un traitement chirurgical de résection, quelle que soit la sévérité de la myasthénie, à l'exception des patients d'un âge avancé. En cas de thymome macro-invasif ou de thymome très extensif (et en cas de métastases), une radiothérapie complémentaire et une chimiothérapie peuvent respectivement être proposées.

²⁰ Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Myasthénie auto-immune. Juillet 2015

L'aggravation rapide sur quelques jours voire quelques heures des symptômes fait craindre une poussée aigüe sévère ou une crise myasthénique et impose au praticien la décision d'une hospitalisation d'urgence, éventuellement en service de réanimation avec la mise en place d'une assistance respiratoire. Si les symptômes sont rapides et sévères, l'appel du SAMU est notamment indiqué.

Les échanges plasmatiques (EP) sont alors indiqués en complément de la prise en charge en unité de soins afin de réduire l'intensité des symptômes. La note d'information de la DGS définit la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes⁴. **L'administration intraveineuse d'immunoglobulines est indiquée en cas d'échec ou d'impossibilité d'administration des EP.** Une seule IGIV, TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), est pour l'instant inscrite sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication « poussées myasthéniques aigües ».

Place de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans la stratégie thérapeutique :

Dans la myasthénie aigüe sévère, la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est une alternative thérapeutique **en cas d'échec ou d'impossibilité d'administration** des échanges plasmatiques.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus la spécialité TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui dispose aussi d'une AMM et les autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales mentionnées dans la note d'information de la DGS de 2019, le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépendra par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

- La gravité de la myasthénie est liée au risque de complications respiratoires, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital lors d'une poussée aigüe.
- La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est un médicament à visée symptomatique des poussées aigües sévères de myasthénie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen étant donné les faiblesses méthodologiques des études présentées, et le seuil de pertinence clinique du score QMG atteint dans une seule étude non contrôlée pour GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale).
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, avec TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) qui dispose d'une AMM, dans cette indication, ainsi que toutes les autres immunoglobulines CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN dont l'utilisation est prévue dans la note d'information de la DGS sur la hiérarchisation de l'utilisation des immunoglobulines.
- Il s'agit d'une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines, dans le traitement des poussées aigües de myasthénie.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie, pouvant mettre en jeu le pronostic vital lors d'une poussée aiguë,
- de la faible prévalence de la pathologie, avec environ 3000 patients en France (cf rubrique 07.3 Population cible),
- du besoin médical déjà couvert par les autres immunoglobulines,
- 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,

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

La Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est important dans la nouvelle indication de l'AMM à savoir le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de données comparatives de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) versus TEGELINE (immunoglobuline humaine normale), seule IGIV ayant une AMM ou versus les autres spécialités à base d'immunoglobuline humaine dans le traitement des poussées myasthéniques aiguës sévères, la Commission considère que GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des poussées aiguës de myasthénie.

07.3 Population cible

La population cible de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) correspond aux patients ayant des poussées myasthéniques aiguës sévères. Selon les données du Protocole National de Diagnostic et de Soins publiées en Juillet 2015, la prévalence des patients atteints de myasthénie serait estimée entre 50 et 200 par million d'habitants²⁰.

Après extrapolation à la population française²¹ et en tenant compte de la part de la myasthénie dans la population adulte caucasienne (environ 85 à 90% des cas)²⁰ Erreur ! Signet non défini., un maximum de 9 476 patients auraient une myasthénie en 2020. D'après le PNDS, environ 20 à 30% de ces patients sont à risque de présenter des poussées aiguës.

La population cible de GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) dans cette indication peut donc être estimée à environ 3 000 patients²².

²¹ Données INSERM disponibles au 1^{er} janvier 2020

²² Orphanet : Myasthénie auto-immune. <http://www.orpha.net>

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 juillet 2020 Date d'examen et d'adoption : 6 janvier 2021
Présentations concernées	<u>GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution injectable par voie intra-veineuse</u> 1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9) 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5) 1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2) 1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9) 1 flacon de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)
Demandeur	GRIFOLS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale d'AMM dérogatoire par reconnaissance mutuelle : 10/01/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée
Code ATC	J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes 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

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

immunoglobuline humaine normale
GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse

Modification de l'AMM
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication des déficits immunitaires secondaires.
Avis favorable au remboursement dans la nouvelle indication : neuropathie motrice multifocale (NMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la NMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

GAMUNEX (immunoglobuline humaine) 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse constitue une alternative aux autres immunoglobulines humaines normales administrables par voie IV ayant les mêmes indications.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une modification d'AMM et d'une demande d'inscription pour une extension d'indication de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine).

La demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) en solution pour perfusion concerne l'indication « immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) en cas de [...] neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

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

Les modifications d'AMM de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) font suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les immunoglobulines I.V¹ avec notamment la modification du libellé d'indications s'agissant des déficits immunitaires secondaires² ; ceux-ci sont désormais regroupés sous le libellé suivant :

« 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. »

Les modifications relatives aux modifications du RCP sont disponibles en Annexe 011.

La Commission avait déjà évalué GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans son avis du 04/09/2019³ et lui avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie I.V.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

“ Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- **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 et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas 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, voir rubrique 4.2).
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
- **Neuropathie motrice multifocale (NMM).”**

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 Précédemment le libellé du RCP mentionnait le traitement substitutif dans « l'hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique, ou de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique ; l'hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; l'infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes. »

³ Avis de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019 pour GAMUNEX.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Dans l'extension d'indication de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans la neuropathie motrice multifocale et dans les déficits immunitaires secondaires, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales IV. Il est toutefois à noter des tensions récurrentes sur l'approvisionnement⁴ d'immunoglobulines humaines normales.

⁴ 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-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans son extension d'indication sont les médicaments utilisés dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) de la neuropathie motrice multifocale (NMM).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	09 mai 2007	Important	ASMR II	Oui
KIOVIG 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	29 février 2012	Important	ASMR V	Oui
CLAIRYG 50 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	22 mai 2019	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	12 juin 2019	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF (immunoglobuline humaine normale) <i>Grifols</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	23 octobre 2019	Important	ASMR V	Oui

A noter que les spécialités OCTAGAM 50 et 100 mg/ml, solution pour perfusion, PANZYGA 100 mg/mL, solution pour perfusion et TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion disposent également d'une AMM dans l'indication de la NMM, mais n'ont pas fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans la NMM sont les immunoglobulines humaines ayant l'AMM dans cette indication.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/09/2019 (Inscription initiale)
Indication	<p>Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</p> <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. <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</p> <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 démyélinisante chronique (PIDC).
SMR (libellé)	Le service médical rendu par Gamunex 100 mg/mL est important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité Gamunex 100 mg/mL est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications. Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines commercialisées en France (IV ou SC) 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.
ASMR (libellé)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Efficacité

La demande d'extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale (NMM) fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les immunoglobulines I.V. à la demande de l'EMA¹. Il n'y a pas eu d'études spécifiquement réalisées avec GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans cette indication.

► Tolérance

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

Le laboratoire a fourni le PSUR de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) couvrant la période du 01 juin 2016 au 31 mai 2017. Aucun signal de pharmacovigilance particulier relatif aux immunoglobulines n'a été détecté.

► En conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP Européens¹ au regard de l'indication bien établie des immunoglobulines I.V dans la NMM,
- des données de tolérance de cette spécialité, concordant avec le profil de tolérance connues des immunoglobulines I.V,

GAMUNEX (immunoglobuline humaine) contribue à répondre au besoin médical couvert dans le traitement de la NMM, au même titre que les autres immunoglobulines I.V.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la neuropathie motrice multifocale (NMM), la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) 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 immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Neuropathie motrice multifocale (nouvelle indication)

9.1.1 Service Médical Rendu

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

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX est important dans l'indication de NMM.

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

9.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

09.2 Autres modifications de l'AMM (dont reformulation de l'indication pour les déficits immunitaires secondaires)

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (Avis du 04/09/2019).

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non.
Présentations concernées	<u>GAMUNEX 100 mg/mL, solution injectable par voie intra-veineuse</u> 1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9) 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5) 1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2) 1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9) 1 flacon de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)
Demandeur	GRIFOLS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale d'AMM dérogatoire par reconnaissance mutuelle : 10/01/2019 Date de rectificatif d'AMM : 16/01/2020 suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V ¹ . Objet de ce présent avis.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
Code ATC	J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

Elements supprimées, ~~rayé en rouge~~
 Elements ajoutés ; en vert

RCP 10 Janvier 2019 (AMM initiale)	RCP 16 janvier 2020 (rectificatif)
<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour perfusion.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) : Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4). 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 anti-pneumococcique. Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes.</p> <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de : [...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. En traitement de substitution, la dose doit être adaptée individuellement en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique.</p>	<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour perfusion. La solution est limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) : Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4). 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.</p> <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de : [...] Neuropathie motrice multifocale (NMM).</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. Il peut être nécessaire d'adapter individuellement la dose pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Un ajustement de la dose calculée en fonction</p>

<p>Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif : <i>Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs :</i> Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux résiduels d'IgG (mesurés avant la perfusion suivante) d'au moins 5-à 6 g/L. [...]</p> <p>La dose requise pour obtenir des taux résiduels de 5-à 6 g/L est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. Lorsque l'état d'équilibre a été atteint, l'intervalle d'administration varie entre 3 et 4 semaines. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour diminuer les taux d'infections, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie et de chercher à obtenir des taux résiduels plus élevés.</p>	<p><i>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 à la vaccination antipneumococcique; infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes.</i></p> <p><i>La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</i></p> <p><i>La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/L.</i></p>	<p><i>[...] Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique</i></p> <p><i>Dose initiale : 2 g/kg (20 mL/kg), répartis sur 2-à 4 jours consécutifs. Doses d'entretien : 1 g/kg administrés sur 1 journée (10 mL/kg), ou fractionnés en 2 doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrées sur 2 jours consécutifs, toutes les 3 semaines.</i></p> <p><i>On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez l'enfant atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Les études cliniques de GAMUNEX n'ont pas inclus suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour déterminer un effet précis du traitement.</i></p>
<p><i>du poids peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale.</i></p> <p><i>Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif : Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs :</i></p> <p><i>Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux résiduels d'IgG (mesurés avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/L ou dans les valeurs normales pour la tranche d'âge. [...]</i></p> <p><i>La dose requise pour obtenir des taux résiduels d'IgG de 6 g/L est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. Lorsque l'état d'équilibre a été atteint, l'intervalle d'administration varie entre 3 et 4 semaines. Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour diminuer les taux d'infections bactériennes, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie et de chercher à obtenir des taux résiduels plus élevés.</i></p>	<p><i>Déficits immunitaires secondaires (tels que définis à la rubrique 4.1)</i></p> <p><i>La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée comme nécessaire pour l'obtention d'une protection optimale contre les infections et une augmentation de la dose peut être requise chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.</i></p>	<p><i>[...] Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC)</i></p> <p><i>Dose initiale : 2 g/kg fractionnée sur 2 à 5 jours consécutifs. Doses d'entretien : 1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines. L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, la décision d'un traitement à long terme relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.</i></p> <p><i>Neuropathie motrice multifocale (MMM)</i></p> <p><i>Dose initiale : 2 g/kg fractionnée sur 2 à 5 jours consécutifs. Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.</i></p>

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.
Si le traitement est efficace, la décision d'un traitement à long terme relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'administration
Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs	Dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires (selon la définition à la rubrique 4.1.)	0,2 - 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Immunomodulation		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg Ou 0,4 g/kg/jour	Le jour 1, le traitement pouvant être répété une fois dans les 3 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour 2 g/kg	Pendant 2 à 5 jours
Maladie de Kawasaki		En une seule dose, en association avec l'acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours
	Dose d'entretien : 1 g/kg	Toutes les 3 semaines sur 1 ou 2 jours
Neuropathie multifocale (NMM)	Dose de charge : 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs
	Dose d'entretien : 1 g/kg Ou 2 g/kg	Toutes les 2 à 4 semaines Ou Toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'administration
Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs (DIP)	Dose initiale : 0,4 – 0,8 g/kg Doses d'entretien: 0,2 – 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
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 5 à 6 g/l
Infection congénitale par le VIH	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,2 – 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
Immunomodulation		
- Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg/ ou 0,4 g/kg/jour	À J1, éventuellement renouvelés dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
- Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	Pendant 5 jours
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique*	Dose initiale : 2 g/kg Doses d'entretien : 1 g/kg	Répatée sur 2 à 4 jours consécutifs
	1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	Administrées sur 1 journée ou fractionnées en 2 doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrées sur 2 jours consécutifs, toutes les 3 semaines

- Maladie de Kawasaki	Fractionnés sur 2 à 5 jours, en association avec l'acide acétylsalicylique En une seule dose, en association avec l'acide acétylsalicylique
<p># Ces doses sont basées sur celles utilisées lors de l'étude clinique menée avec GAMUNEX.</p> <p>La poursuite du traitement au-delà de 48 semaines doit être soumise à l'appréciation du médecin en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.</p> <p>La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.</p> <p><u>Population pédiatrique [...]</u></p> <p>Mode d'administration</p> <p>Par voie intraveineuse.</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,6 à 1,2 mL/kg/h pendant les 30 premières minutes. Si le produit est bien toléré (voir rubrique 4.4), le débit de perfusion peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 à 8,4 mL/kg/h au maximum.</p> <p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir aussi rubrique 4.4), particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p>	

Population pédiatrique [...]

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données indiquant qu'un ajustement de la dose est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est justifié sur le plan clinique, voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est justifié sur le plan clinique, voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,6 à 1,2 mL/kg/h pendant les 30 premières minutes (voir rubrique 4.4). En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion doit être arrêtée. Si le produit est bien toléré, le débit de perfusion peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 à 8,4 mL/kg/h au maximum.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Déficit sélectif en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA en raison du risque d'anaphylaxie en cas d'administration d'un produit contenant des IgA.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
[...]

Tracabilité

<p>Certains effets indésirables sévères peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit donc être strictement respecté.</p> <p>Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.</p> <p>Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> en cas de débit de perfusion élevé, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, ou dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion. <p>[...]</p>	<p>Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être notés clairement.</p> <p>[...]</p> <p><u>Réaction à la perfusion</u></p> <p>Certains effets indésirables (par exemple céphalées, bouffées congestives, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, lombalgies, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 2 doit donc être strictement respecté.</p> <p>Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin que d'éventuels signes d'intolérance puissent être détectés.</p> <p>Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou de long délai depuis la perfusion précédente ; chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente. <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"> • qui présentent des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ; • qui avaient toléré un traitement antérieur par une immunoglobuline humaine normale. <p>En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.</p> <p><u>Événements thromboemboliques [...]</u></p> <p><u>Insuffisance rénale aiguë</u></p> <p>Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés tels qu'insuffisance rénale préexistante, diabète sucré, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.</p> <p>Les paramètres rénaux doivent être contrôlés avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme pouvant avoir un risque accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à intervalles réguliers ensuite.</p> <p>[...]</p> <p><u>Syndrome de méningite aseptique (SMA)</u></p> <p>[...]</p>
---	---

<p><u>Anémie hémolytique</u> [...]</p>	<p>Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés pour exclure d'autres causes de méningite.</p> <p>L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.</p> <p><u>Anémie hémolytique</u> [...]</p> <p><u>Neutropénie/leucopénie</u> Une diminution transitoire du nombre de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Cet effet survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutif dans les 7 à 14 jours.</p> <p><u>Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)</u> Des cas d'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI - <i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>)] ont été rapportés chez des patients recevant des 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 une à deux heures. Par conséquent, les patients recevant des IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital qui nécessite une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.</p> <p>[...]</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]</p> <p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> [...] <u>Allaitement</u> Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel et peuvent donc contribuer à protéger le nouveau-né contre les agents pathogènes dont les muqueuses sont la porte d'entrée.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]</p> <p><u>Diurétiques de l'anse</u> L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée. [...]</p> <p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> [...] <u>Allaitement</u> Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur les nouveaux-nés/nourrissons allaités n'est attendu.</p>

Fertilité

[...]

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Des effets indésirables tels que frissons, céphalées, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées, peuvent parfois survenir. Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une baisse subite de la pression artérielle et, dans des cas isolés, entraîner un choc anaphylactique, y compris chez des patients qui n'ont montré aucune hypersensibilité aux administrations précédentes d'immunoglobulines. Des cas de méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été rapportées chez des patients, en particulier ceux de groupe sanguin A, B ou AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après traitement par IgIV à forte doses (voir également rubrique 4.4). Une augmentation des taux de créatinine sérique et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées. Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires ou thromboses veineuses profondes. Concernant la sécurité vis-à-vis des agents infectieux transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous utilise la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant leur ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec GAMUNEX

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables (termes préférentiels MedDRA)	Catégorie de fréquence des effets indésirables
Infections et infestations	Sinusite	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie hémolytique	Rare

Fertilité

[...]

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) :

- frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ;
- réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B ou 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).

Liste tabulée des effets indésirables

Source de la base de données de sécurité : études cliniques menées chez 703 patients au total exposés à GAMUNEX (avec un total de 4 378 perfusions)

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Pharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
	Sinusite, urétrite, infection virale des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	Rare
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire	Anémie hémolytique, lymphocytose	Peu fréquent	Rare
	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare

Affections psychiatriques	Anxiété	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vériges	Peu fréquent
	Aphonie	Rare
Affections cardiaques	Douleurs à la poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension	Peu fréquent
	Rougeur	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médastinales	Pharyngite, toux, congestion nasal, respiration sifflante	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Dyspnée	Rare
	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements	Peu fréquent
	Dyspepsie	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, dermatite, prurit, rash	Peu fréquent
	Desquamation de la peau, érythème palmaire	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgies, douleur au cou, douleur à l'épaule	Peu fréquent
	Myalgie, rigidité musculo-squelettique	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Syndrome pseudo-grippal, malaise, fatigue, frissons, asthénie, réaction au site d'injection	Peu fréquent
Investigations	Diminution du taux de globules blancs	Peu fréquent
	Diminution du taux d'hémoglobine	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusions	Rare

Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent	Fréquent
	Vériges	Peu fréquent	Peu fréquent
	Aphonie	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires	Photophobie	Peu fréquent	Rare
	Hypertension artérielle	Fréquent	Peu fréquent
Affections vasculaires	Crise hypertensive, hypotension, bouffées congestives, hyperémie	Peu fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médastinales	Sibilances, toux, congestion nasale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
	Nausées, vomissements	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie	Peu fréquent	Rare
	Rash, prurit, urticaire	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Desquamation, dermatite de contact, érythème palmaire	Peu fréquent	Rare
	Arthralgies, dorsalgies	Fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, cervicalgies	Peu fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hémoglobinurie	Peu fréquent	Rare
	Pyrexie	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue	Fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur thoracique, réaction au site d'injection, malaise	Peu fréquent	Rare

[...]

	Investigations	Augmentation de la pression artérielle, diminution des leucocytes, diminution de l'hémoglobine, présence d'hémoglobine libre, augmentation de la vitesse de sédimentation	Peu fréquent	Rare
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Peu fréquent	Rare
	[...]			

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

*immunoglobuline humaine normale***GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse**

B/1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9)

B/1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5)

B/1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2)

B/1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9)

B/1 flacon de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)

Laboratoire GRIFOLS

Code ATC	J06BA02 (Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</p> <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. <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</p> <p>Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Guillain Barré. • Maladie de Kawasaki. • Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'AMM dérogatoire par reconnaissance mutuelle : 10/01/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de la spécialité GAMUNEX 100 mg/ml, immunoglobuline humaine normale administrée par voie intraveineuse.

GAMUNEX a obtenu une AMM dans toutes les indications dites « établies » et inclus dans le RCP commun défini par l'EMA en 2012 pour toutes les Ig I.V¹. Les nouvelles indications du RCP commun défini par l'EMA avec entrée en vigueur en janvier 2019, notamment l'indication dans la neuropathie motrice multifocale, ne sont pas inclus à ce jour dans les indications de GAMUNEX².

Lors du plan de développement de GAMUNEX, le laboratoire avait prévu d'évaluer l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX 10% dans la Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

- 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.

¹ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4

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

Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas 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.
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN MEDICAL

Dans les indications de GAMUNEX, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales IV. Cependant, étant donné les tensions récurrentes sur l'approvisionnement³, il persiste un besoin en terme de quantité d'immunoglobulines humaines normales.

³ 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-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 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'EMA avec entrée en vigueur en janvier 2019². Cependant la mise à jour des RCP est en cours, et pour certaines immunoglobulines, comme GAMUNEX, le RCP correspond encore à des versions antérieures. Les immunoglobulines ont fait l'objet d'une évaluation par la commission de Transparence dans les indications de l'AMM, mais elles sont également susceptibles d'être utilisées hors AMM dans les autres indications communes à toutes les Ig.

NOM (DC) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
CLAIRYG 50 mg/mL, (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	Immunoglobuline administrée par voie intraveineuse				
	- 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. - Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none">• Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.• 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. - <u>Allogreffe de moelle osseuse.</u> »				
	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »	6 décembre 2017	Important	ASMR V	Oui
	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	22 mai 2019	Important	ASMR V	Oui

<p>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols S.A.</i></p>	<p><u>« - Traitement substitutif : »</u></p> <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. <p><u>- Traitement immunomodulateur :</u></p> <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. <p><u>- Allogreffe de moelle osseuse. »</u></p>	<p>6 octobre 2010</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V</p>	<p>Oui</p>
<p>FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols S.A.</i></p>	<p><u>« - Traitement substitutif : »</u></p> <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. <p><u>- Traitement immunomodulateur :</u></p> <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. <p><u>- Allogreffe de moelle osseuse. »</u></p>	<p>20 juillet 2011</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V</p>	<p>Oui</p>
<p>KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)</p>	<p><u>« - Traitement substitutif : »</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficits immunitaires primitifs tels que : <ul style="list-style-type: none"> ○ agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale, 	<p>21 juin 2006</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V</p>	<p>Oui</p>

Shire France	<ul style="list-style-type: none">○ 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. <u>-Traitement immunomodulateur :</u> <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. <u>-Allogreffe de moelle osseuse. »</u> <p>« Traitement immunomodulateur dans [...] :</p> <p>- Neuropathie motrice multifocale (NMM) »</p> <p>« - Traitement substitutif :</p> <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. <u>-Traitement immunomodulateur :</u> <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. <u>-Allogreffe de moelle osseuse. »</u> <p>« Traitement immunomodulateur dans [...] :</p> <p>- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »</p>				
OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>		10 mars 2010 (100 mg/mL) 5 octobre 2011 (50 mg/mL)	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour		4 février 2015 (50 mg/mL) 22 mars 2017 (100 mg/mL)	Important	ASMR V	Oui
	<p>« - Traitement substitutif :</p> <ul style="list-style-type: none">• Déficits immunitaires primitifs tels que :	3 septembre 2008	Important	ASMR V	Oui

<p>perfusion (immunoglobuline humaine normale) CSL Behring</p>	<ul style="list-style-type: none"> o agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale, o déficit immunitaire commun variable, o déficit immunitaire combiné sévère, o 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. - <u>Traitement immunomodulateur :</u> • 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. - <u>Allogreffe de moelle osseuse. »</u> 		
	<p>« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) »</p>	<p>16 octobre 2013</p>	<p>ASMR V</p>
	<p>« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMf) »</p>	<p>12 juin 2019</p>	<p>ASMR V</p>
<p>TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomedicaments</i></p>	<p>« - <u>Traitement substitutif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficiences immunitaires primitives tels que : <ul style="list-style-type: none"> o agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale, o déficit immunitaire commun variable, o déficit immunitaire combiné sévère, o 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. - <u>Traitement immunomodulateur :</u> • 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. - <u>Allogreffe de moelle osseuse. »</u> 	<p>5 février 1997</p> <p>ASMR I</p>	<p>Oui</p>
	<p>« Traitement immunomodulateur dans [...] :</p>	<p>9 mai 2007</p>	<p>ASMR II</p>

7/14

	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie motrice multifocale (NMM) » « Traitement immunomodulateur dans [...] : - Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) » « Traitement immunomodulateur dans [...] : - poussées aiguës de myasthénie » 	27 janvier 2010	Important	ASMR IV	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. » 	20 juillet 2016	Important	ASMR V	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	<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. »	1 ^{er} décembre 1999	Important	ASMR I	Oui
Immunoglobuline administrée par voie sous-cutanée					
	<ul style="list-style-type: none"> « - Traitement de substitution des DIP chez les adultes et chez les enfants, comme : <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • DICV, • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. » « traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). » 	6 juillet 2005	Important	ASMR III	Oui
GAMMANORM 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale plasmatique) <i>Octapharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • DICV, • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. 				
	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. » « traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH). » 	19 septembre 2018	Important	ASMR V	Oui
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale plasmatique) <i>Octapharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. 	20 juillet 2011	Important	ASMR V	Oui

humaine normale) CSL Behring	<ul style="list-style-type: none"> • DICV, • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. <p>Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> <p>« Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : - Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. « 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. » « Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de : - syndromes d'immunodéficience primaire avec production défailante 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. » « Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classe d'IgG 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. » « Traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps » « Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes »</p>	25 juillet 2018	Important	ASMR V	Oui
CUVITRU 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) Shire France	<ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes. <p>Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> <p>« Traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps »</p> <p>« Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes »</p>	17 avril 2019	Important	ASMR V	Oui
HYQVIA 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) Shire France	<ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes. <p>Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> <p>« Traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps »</p> <p>« Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes »</p>	16 septembre 2015	Important	ASMR V	Oui
		6 décembre 2017	Insuffisant	-	Non
		6 décembre 2017	Insuffisant	-	Non

	« Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez l'adulte avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes »	6 décembre 2017	Important	ASMR V	Oui
--	---	-----------------	-----------	--------	-----

06.2 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 cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, à la fois les Ig I.V. et les Ig S.C. dans les indications communes avec GAMUNEX.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (2004)	Toutes les indications sont remboursables
Royaume-Uni	Oui (2006)	Toutes les indications sont remboursables
Pays-Bas	Oui (2007)	Toutes les indications sont remboursables
Belgique	Non	n/a
Espagne	Non (2018)	n/a
Italie	Oui (2019)	Toutes les indications sont remboursables

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Efficacité

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni 5 études réalisées dans plusieurs indications de GAMUNEX.

Déficits immunitaires primitifs (DIP)

- Etude 100175 : Il s'agit d'une étude de phase III, de non infériorité, randomisée en double aveugle, comparant GAMUNEX versus GAMIMUNE⁴ chez des patients atteints de DIP. Le critère de jugement principal était la proportion de patients avec ≥ 1 infection sino-pulmonaire aiguë validée au cours de la période de traitement de 9 mois.
Au total, 146 patients ont été inclus dans l'analyse (73 dans chaque groupe), le taux d'infection a été non inférieur avec GAMUNEX par rapport à GAMIMUNE (12% dans le groupe GAMUNEX versus 23% dans le groupe GAMIMUNE, intervalle de confiance de la différence entre les 2 groupes non disponible).
- Etude 10039 : Il s'agit d'une étude de phase III, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX 10% dans le traitement des patients atteints de DIP en traitement de substitution. Aucun critère de jugement principal n'était défini dans le plan d'analyse statistique. Ont notamment été exploré dans cette étude le niveau résiduel d'IgG avant chaque perfusion, le nombre cumulé de jours d'absence de travail ou de l'école en raison d'une infection et le nombre cumulé de jours d'hospitalisation pour cause d'infection au cours de la période de l'étude.
Au total, 17 patients ont été inclus dans l'analyse d'efficacité avec une durée de traitement de 6 mois. En raison de l'analyse descriptive des données sans test statistique, les résultats ne seront pas présentés.

Thrombocytopénie immune primaire (TIP)

- Etude 100176 : Il s'agit d'une étude de phase III de non infériorité, randomisée en double aveugle, comparant GAMUNEX versus GAMIMUNE chez des patients atteints de TIP. Le critère de jugement principal était le taux de patient répondeur, défini par un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9$ cellules/L dans les 7 jours après administration de la première dose d'Ig I.V.

⁴ L'étude a été menée au Canada, GAMIMUNE n'a pas d'AMM en France.

Au total, 97 patients ont été inclus dans l'analyse (48 groupe GAMUNEX et 49 groupe GAMIMUNE), le taux de réponse après les 7 jours de traitement a été non inférieur avec GAMUNEX par rapport à GAMIMUNE (90% dans le groupe GAMUNEX versus 83% dans le groupe GAMIMUNE, intervalle de confiance de la différence entre les 2 groupes non disponible).

- Etude 10038 : Il s'agit d'une étude de phase II/III, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX 10% dans le traitement de la TIP aigüe ou les phases aigües de TIP chronique chez l'adulte. Aucun critère de jugement principal n'était défini dans le plan d'analyse statistique. Ont notamment été exploré dans cette étude le pourcentage de patient avec une augmentation du taux de plaquettes passant d'une valeur $< 20 \times 10^9$ cellules/L à une valeur $\geq 50 \times 10^9$ cellules/L au moins 1 fois pendant la période de 21 jours. Au total, 21 patients ont été inclus dans l'étude, 11 présentant un diagnostic de TIP aigüe et 10 patients diagnostiqués avec une TIP chronique en phase aigüe. En raison de l'analyse descriptive des données sans test statistique, les résultats ne seront pas présentés.

Polyradiculoneuropathie inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)

- Etude 100538 : Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de GAMUNEX 10% dans le traitement de la PIDC. Le critère de jugement principal était le taux de répondeur pendant une durée de 24 semaines. Un patient répondeur a été défini comme un patient avec une amélioration d'au moins 1 point du score INCAT ajusté⁵. Au total, 117 patients ont été inclus dans l'analyse. L'étude a suggéré que les patients dans le groupe GAMUNEX ont eu des taux de réponse plus élevés que ceux du groupe placebo, la différence était de 33,5% (IC95%= [15,4 ; 51,7] et $p=0,0002$).

► 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 GAMUNEX couvrant la période du 01 juin 2016 au 31 mai 2017. Aucun signal de pharmacovigilance particulier relatif aux Ig n'a été détecté.

► En conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP Européens au regard de l'indication bien établie des Ig I.V dans les indications de GAMUNEX⁶,
- des résultats de 2 études comparatives (versus GAMIMUNE, non commercialisé en France) fournies permettent de valider l'efficacité de GAMUNEX dans un usage bien établi des Ig I.V,
- des données de tolérance de cette spécialité, concordant avec le profil de tolérance connues des Ig I.V,

GAMUNEX 10% contribue à répondre au besoin médical identifié dans ces indications, au même titre que les autres Ig I.V.

⁵ Echelle INCAT d'invalidité ajusté : échelle d'invalidité INCAT concernant uniquement les membres supérieurs, après exclusion de symptômes subjectifs, amenant à un score total compris entre 0 et 4.

⁶ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La spécialité GAMUNEX est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines commercialisées en France (IV ou SC) 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Traitement de substitution

- ▶ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

10.1.2 Immunomodulation

Thrombocytopénie immune primaire, syndrome de Guillain Barré, maladie de Kawasaki

- ▶ Les maladies qui nécessitent un traitement immunomodulateur sont des maladies 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 : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

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 : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de ces pathologies,
- des prévalences faibles de ces pathologies,
- 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,

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX 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 de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que GAMUNEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

immunoglobuline humaine normale

GAMUNEX 100 mg/mL,

solution injectable par voie intra-veineuse

Inscription : Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Immunoglobulines
- Adulte / Adolescent / Enfant (âgé de 0 à 18 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

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 – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	<p>GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) a obtenu une extension d'indication dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.</p> <p>Pour rappel, dans ses avis précédents, la Commission a octroyé à GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) un service médical rendu important dans les autres indications (cf. chapitre 1).</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>Immunoglobuline humaine normale (Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire - J06BA02)</p> <p>GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9) – 1 flacon en verre de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5) – 1 flacon en verre de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2) – 1 flacon en verre de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9) – 1 flacon en verre de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GRIFOLS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	<p>« Prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.</p> <p>Il convient également de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation des immunoglobulines humaines intraveineuses dans la prophylaxie pré-/post-exposition et l'immunisation active contre la rougeole. »</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale : 10/01/2019 (procédure de reconnaissance mutuelle)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 23/09/2022 suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V (Décembre 2021)</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament dérivé du sang</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</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>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Prophylaxie pré/post-exposition contre la rougeole</p> <p><i>Prophylaxie post-exposition</i></p> <p>Si un patient à risque a été exposé à la rougeole, une dose de 0,4 g/kg administrée dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition, devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps antirougeole > 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines. Les taux sériques doivent être contrôlés après 2 semaines et documentés. Une nouvelle dose de 0,4 g/kg à renouveler éventuellement 1 fois après 2 semaines peut être nécessaire pour maintenir un taux sérique > 240 mUI/mL.</p>

	<p>Si un patient DIP/DIS a été exposé à la rougeole et reçoit régulièrement des perfusions d'IgIV, il faut envisager d'administrer une dose supplémentaire d'IgIV dès que possible et dans les 6 jours suivant l'exposition. Une dose de 0,4 g/kg devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps antirougeole > 240 mUI/mL pendant au moins 2 semaines.</p> <p><i>Prophylaxie pré-exposition</i></p> <p>Si un patient DIP/DIS présente un risque d'exposition future à la rougeole et reçoit une dose d'entretien d'IgIV inférieure à 0,53 g/kg toutes les 3-4 semaines, cette dose doit être augmentée une fois à 0,53 g/kg. Cela devrait permettre de maintenir un taux sérique d'anticorps anti-rougeole > 240 mUI/mL pendant au moins 22 jours après la perfusion.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP). – 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-pneumococques.</p> <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</p> <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 du RCP). – Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). – Neuropathie motrice multifocale (NMM). <p>Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Poussées myasthéniques aiguës sévères »
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Compléments d'information

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité GAMUNEX 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution injectable par voie intraveineuse dans une extension d'indication d'AMM obtenue le 23 septembre 2022 : « prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée ». Cette extension d'indication fait suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les IgIV à l'initiative de l'EMA qui a publié

le 16 décembre 2021 une sixième révision du guide concernant le RCP des solutions d'immunoglobuline humaine normale¹.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV) et ayant les mêmes indications :

- dans l'ensemble des indications de traitement de substitution et dans plusieurs indications dans l'immunomodulation incluses dans le RCP commun défini par l'agence européenne du médicament (EMA) en 2012² pour toutes les IgIV, y compris la « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) » (avis initial du 4 septembre 2019)³ ;
- dans « l'immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM) » (avis du 24 juin 2020)⁴ ;
dans « l'immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères » (avis du 6 janvier 2021)⁵ ;
- GAMUNEX, comme les autres immunoglobulines humaines normales, est une spécialité dont l'usage est bien établi dans ses indications autorisées⁶. L'utilisation des IgIV en post-exposition à la rougeole fait partie des indications prioritaires des IgIV selon le Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST)⁷.

Le laboratoire a fourni des données de tolérance dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication, qui ne montrent pas de différence avec le profil de tolérance déjà évalué pour cette spécialité.

Les contre-indications à la vaccination active contre la rougeole peuvent être :

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ou à la néomycine ;
- une grossesse (à éviter dans le mois suivant la vaccination) ;
- une vaccination doit être différée lors de toute maladie fébrile (fièvre > 38,5 °C) ;
- une tuberculose active non traitée ;
- des dyscrasies sanguines (troubles de la crase), leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et hématopoïétique ;
- un traitement immunosuppresseur en cours (y compris de fortes doses de corticostéroïdes) ;
- un déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire (primaire ou acquis), par exemple déficit immunitaire combiné sévère, agammaglobulinémie et SIDA ou infection symptomatique due au VIH ou avec un taux âge-dépendant de lymphocytes T CD4+ chez les enfants de moins de 12

¹ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 16 décembre 2021 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6). Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig> [Consulté le 07/07/2023].

² Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 13 décembre 2012 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 4. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig> [Consulté le 07/07/2023].

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 04/09/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3106161/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale [Consulté le 07/07/2023].

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 24/06/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191678/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale [Consulté le 07/07/2023].

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité GAMUNEX. 06/01/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3232152/fr/gamunex-immunoglobuline-humaine-normale [Consulté le 07/07/2023].

⁶ Haut Conseil de la Santé Publique. Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines. 19/02/2016. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548> [Consulté le 19/07/2023].

⁷ ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Version 03/04/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications> [Consulté le 19/07/2023].

mois : CD4+ < 25% ; enfants de 12 à 35 mois : CD4+ < 20% ; enfants de 36 à 59 mois : CD4+ < 15%.

- des antécédents familiaux d'immunodéficience congénitale ou héréditaire, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée⁸.

De plus, la vaccination contre la rougeole doit être différée chez les sujets atteints de maladies fébriles sévères aiguës. Une infection bénigne, tel qu'un rhume, ne devrait pas entraîner de report de la vaccination⁹.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Actuellement, à l'exception de GAMUNEX, aucune IgIV ne dispose d'une AMM dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

A noter qu'une harmonisation européenne des RCP des IgIV afin d'inclure l'indication sous-mentionnée est effective depuis le 16 décembre 2021.

Les spécialités à base d'IgIV disponibles en France sont :

- TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion ;
- KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion ;
- PRIVIGEN 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion ;
- FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion.

3.2 Service Médical Rendu

- ➔ La rougeole est une maladie contagieuse et dont les complications peuvent être graves.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en cas de contre-indication à la vaccination active.

➔ Intérêt de santé publique

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

⁸ Résumé des caractéristiques du produit de la spécialité M-M-RvaxPro. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220413155536/anx_155536_fr.pdf [Consulté le 07/07/2023].

⁹ RCP de la spécialité PRIORIX – mis à jour le 9 mai 2022. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61896473&typedoc=R#RcpContreindications> [Consulté le 07/07/2023].

La Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) est important dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

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

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine normale) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

3.4 Population cible

L'utilisation des immunoglobulines en prophylaxie post-exposition contre la rougeole est un usage bien établi et bien documenté. Selon une enquête sur la délivrance, menée par Santé publique France, environ 400 patients ont reçu des immunoglobulines pour 19 335 cas déclarés entre 2010 et 2011¹⁰.

La population cible des patients en prophylaxie pré-exposition contre la rougeole est moins documentée.

Cependant, la population cible pourrait être approchée par celle définie pour les vaccins contre la rougeole, à savoir MMRvaxPRO et PRIORIX ; MMRvaxPRO a une population cible estimée à environ 1 560 000 personnes¹¹.

Ainsi concernant l'extension d'indication de la spécialité GAMUNEX dans la prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) à risque chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée, la population cible de GAMUNEX correspond à celle de la population contre indiquée par ces vaccins. En l'absence de données fiables, il est difficile de préciser cette population, mais celle-ci est vraisemblablement très inférieure à la population cible des vaccins MMRvaxPRO et PRIORIX.

3.5 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

¹⁰ Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) n°6. Enquête sur la délivrance d'immunoglobulines prophylactiques après exposition à un cas de rougeole, France, 2010-2011. 19/02/2013. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/182149/2306071> [Consulté le 07/07/2023].

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité MMRvaxPRO. 10/10/2007. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_604923/fr/m-m-rvaxpro-virus-de-la-rougeole-souche-edmonston-enders-vivant-attenué-viru [Consulté le 19/07/2023].