



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Télécopie / Fax

Saint-Denis, le

19 AVR. 2011

De/from : Docteur Anne d'ANDON
Chef du Service Evaluation des Médicaments

A/to : Madame, Monsieur le Pharmacien responsable

Direction/département :

Société/company :

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

Laboratoires OCTAPHARMA SAS

Tél./ph : + 33 (0) 1 55 93 37 14

Fax : 01 41 31 80 11

Fax : + 33 (0) 1 55 93 37 39

Copies : DIATTA Thierno BOCQUET François

e-mail : transparence@has-sante.fr

N° enregistrement : CT-9860

Nombre de pages incluant celle-ci : 10

Objet/subject : OCTAGAM 50 mg/ml - 100 mg/ml

Madame,

Veuillez trouver ci-joint le courrier vous adressant l'avis définitif de la Commission de la Transparence concernant la (les) spécialité(s) :

OCTAGAM 50 mg/ml - 100 mg/ml

Docteur Anne d'ANDON

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataires ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

Service Evaluation des Médicaments

Le chef de service

Madame, Monsieur le Pharmacien responsable des
Laboratoires OCTAPHARMA SAS
62 bis, avenue André Morizet
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Dossier suivi par : BOCQUET François
Email : f.bocquet@has-sante.fr
DIATTA Thierno
Email : t.diatta@has-sante.fr

Saint-Denis, le

19 AVR. 2011

N/réf : AA/FB/TD/MC

N° enregistrement : CT-9880

Objet : OCTAGAM 50 mg/ml - 100 mg/ml

Madame, Monsieur,

Vous avez été entendu(e) par la Commission de la Transparence le 23/03/2011 au sujet de l'avis adopté le 02/02/2011, pour la spécialité citée en objet.

Suite à cette audition, la Commission a adopté l'avis ci-joint. Cet avis, maintenant définitif, est transmis à l'autorité compétente.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Docteur Anne d'ANDON



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mars 2011

Suite à la demande d'audition du laboratoire, nouvel examen des spécialités :

OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon de 20 ml (CIP : 562 114 9)

Flacon de 50 ml (CIP : 562 058 1)

Flacon de 100 ml (CIP : 562 059 8)

Flacon de 120 ml (CIP : 565 788 0)

Flacon de 200 ml (CIP : 562 060 6)

Flacon de 500 ml (CIP : 571 123 7)

OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 20 ml (CIP : 576 182 1)

Flacon en verre de 50 ml (CIP : 576 183 8)

Flacon en verre de 100 ml (CIP : 576 184 4)

Flacon en verre de 200 ml (CIP : 576 185 0)

Laboratoire OCTAPHARMA SAS

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale. Cette réévaluation fait suite à une alerte de pharmacovigilance portant sur une augmentation du nombre de déclarations d'événements thromboemboliques.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mars 2011

2 février 2011

OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon de 20 ml (CIP : 562 114 9)

Flacon de 50 ml (CIP : 562 058 1)

Flacon de 100 ml (CIP : 562 059 8)

Flacon de 120 ml (CIP : 565 788 0)

Flacon de 200 ml (CIP : 562 060 6)

Flacon de 500 ml (CIP : 571 123 7)

OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 20 ml (CIP : 576 182 1)

Flacon en verre de 50 ml (CIP : 576 183 8)

Flacon en verre de 100 ml (CIP : 576 184 4)

Flacon en verre de 200 ml (CIP : 576 185 0)

Laboratoire OCTAPHARMA SAS

« Immunoglobuline humaine normale »

Liste I

Médicament à prescription hospitalière.

Code ATC : J06BA02

Date des AMM initiales :

- OCTAGAM 50 mg/ml : le 04/06/1999 (procédure nationale).

- OCTAGAM 100 mg/ml : le 27/10/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne).

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-21 du Code de la sécurité sociale. Cette réévaluation fait suite à une alerte de pharmacovigilance portant sur une augmentation du nombre de déclarations d'événements thromboemboliques.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

Avis 2

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Le principe actif de la spécialité est composé d'immunoglobuline humaine normale (IgIV) dosée à 50 mg/ml ou à 100 mg/ml, correspondant à une quantité totale en protéines, dont au moins 95 % sont des immunoglobulines humaines G.

1.2. Indication

« OCTAGAM 50 mg/ml

- *Traitement de substitution :*
 - Déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale.
 - Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.
 - Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition.
- *Traitement immunomodulateur dans :*
 - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$ pour corriger le taux de plaquettes.
 - Syndrome de Guillain-Barré.
 - Maladie de Kawasaki.
- *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.*

OCTAGAM 100 mg/ml

- *Traitement de substitution*
 - Déficits immunitaires primitifs tels que :
 - Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales.
 - Déficit immunitaire commun variable.
 - Déficit immunitaire combiné sévère.
 - Syndrome de Wiskott Aldrich.
 - Myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition.
 - Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.
- *Effet immunomodulateur*
 - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant ou de l'adulte présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes.
 - Syndrome de Guillain-Barré.
 - Maladie de Kawasaki.
- *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».*

1.3. Posologie et modalités d'administration (cf. RCP)

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse (IgIV) ayant les mêmes indications qu'OCTAGAM :

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

Le SMR est important pour toutes ces spécialités.

(cf. données de vente de ces immunoglobulines IV en annexes).

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

- Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) indiquées dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs :

- GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable ;
- SUBCUVIA 160 g/l, solution injectable ;
- VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable.

2.2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La réévaluation du service médical rendu des deux spécialités OCTAGAM 50 mg/ml et OCTAGAM 100 mg/ml a été demandée par la Commission de la transparence en septembre 2010 en raison de préoccupations de pharmacovigilance avec ces spécialités¹.

En effet, au début de 3^{ème} trimestre 2010, l'unité centrale de pharmacovigilance du laboratoire Octapharm a détecté une augmentation au niveau mondial du nombre de cas d'événements thromboemboliques spontanément rapportés avec OCTAGAM 50 et 100 mg/ml. De janvier à novembre 2010, 80 cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés spontanément dans le monde, contre 46 cas pour les deux années précédentes cumulées (2008 et 2009). En France, 13 événements thromboemboliques ont été rapportés sur la période de janvier à novembre 2010, contre 8 cas rapportés sur les deux années 2008 et 2009.

À noter que les événements thromboemboliques sont des événements indésirables rares mais bien connus avec toutes les IgIV. La prévalence de ces complications, rapportée dans la littérature, se situe entre 1,1 et 4,5%².

L'augmentation des déclarations de ces événements a conduit le comité scientifique de l'EMA à recommander la suspension de l'AMM de ces médicaments, ainsi que les retraits des lots présents sur le marché européen. La décision de suspension temporaire des deux AMM a été prise le 4 octobre 2010 par la Commission européenne. Le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, a procédé au rappel de l'ensemble des lots d'OCTAGAM 5% et 10%, solution pour perfusion³. L'EMA a demandé à la firme de mettre en évidence les causes expliquant la survenue de ces complications et le détail des mesures correctives mises en place.

Un problème de qualité pharmaceutique rencontré sur certains sites de production d'OCTAGAM a été objectivé par le laboratoire. Ses investigations ont conduit à l'identification de facteur XI activé, facteur pro-coagulant, présent dans la solution d'OCTAGAM comme cause probable des manifestations thromboemboliques rapportées. La présence de ce facteur XI s'expliquerait par une modification récente du procédé de fabrication d'OCTAGAM.

Le dossier fournit comporte essentiellement une analyse des causes des manifestations thromboemboliques observées et la présentation des mesures correctives mises en place concernant le processus de fabrication et de contrôle des lots. Des données de pharmacovigilance et une étude d'efficacité chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ont également été versées au dossier. En l'état actuel de ces données, l'origine des événements thromboemboliques ne peut être considérée comme établie.

À noter qu'à ce jour, six autres spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France. Sur la base des informations recueillies dans le cadre du suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV, aucune situation de pénurie n'est observée à ce jour pour le marché français. Néanmoins, par mesure de précaution et dans l'hypothèse d'une détérioration de la situation des approvisionnements, il apparaît indispensable selon l'Afssaps de proposer des repères sur les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV⁴.

¹ Rappel de tous les lots d'OCTAGAM 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion - Octapharma France [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/OCTAGAM-50-mg-ml-et-100-mg-ml-solution-pour-perfusion-Octapharma-France-Rappel-de-tous-les-lots/\(langage\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Retraits-de-lots-et-de-produits/OCTAGAM-50-mg-ml-et-100-mg-ml-solution-pour-perfusion-Octapharma-France-Rappel-de-tous-les-lots/(langage)/fre-FR)

² Marie et al. Ivlg-related thrombotic complications. *British Journal of Dermatology*. 2006, p. 155, p. 714-721.

³ Communiqué de l'Afssaps de suspension d'AMM pour OCTAGAM (24/09/2010) : <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Demande-europeenne-de-suspension-d-AMM-pour-OCTAGAM-R-Communiqué>

⁴ Lettre aux professionnels de santé (Afssaps) : proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français (27/12/2010) : [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Proposition-de-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnement-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(langage\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Proposition-de-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-intraveineuses-IgIV-en-situation-de-tension-forte-sur-les-approvisionnement-pour-le-marche-francais-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(langage)/fre-FR)

Dans l'attente des conclusions de l'évaluation actuellement en cours sur ce dossier à l'EMA, la Commission de la Transparence prend acte des données versées par le laboratoire dans le cadre de la réévaluation du SMR de ces deux spécialités.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- Traitement substitutif en cas de :

- Déficiences immunitaires primitives tels que :
 - Agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale ;
 - Déficit immunitaire commun variable ;
 - Déficit immunitaire combiné sévère ;
 - Syndrome de Wiskott Aldrich.
- Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.
- Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Les déficiences 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.

Compte-tenu des préoccupations actuelles de pharmacovigilance relatives à ces spécialités, et dans l'attente de la décision de la Commission européenne concernant la tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être précisé.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

- Traitement immunomodulateur :

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes ;
- Syndrome de Guillain et Barré ;
- Maladie de Kawasaki.

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Compte-tenu des préoccupations actuelles de pharmacovigilance relatives à ces spécialités, et dans l'attente de la décision de la Commission européenne concernant la tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être précisé.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

- Allogreffe de moelle osseuse :

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Compte-tenu des préoccupations actuelles de pharmacovigilance relatives à ces spécialités, et dans l'attente de la décision de la Commission européenne concernant la tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être précisé.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

En conclusion :

Sur la base des données de pharmacovigilance fournies par laboratoire concernant l'augmentation des événements thromboemboliques, l'AMM des spécialités OCTAGAM 50 mg/ml et OCTAGAM 100 mg/ml a été suspendue par la Commission européenne. En raison des inquiétudes sur la tolérance de ces deux spécialités, celles-ci semblent avoir des performances inférieures aux autres spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses qui leur sont comparables. La Commission de la Transparence considère donc que le service médical rendu par les spécialités OCTAGAM est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives existantes.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

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

Avis favorable à la radiation de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

ANNEXES

Tableau 1 : cumul mobile 12 mois à fin novembre 2010 (GERS).

STAT HOP	NOVEMBRE 2010	LABORATOIRES	MOB.12M	PM UN
C.FIXE =	JANVIER 2010		UNITES	
UN/EQUIV.GRAMME				
FRANCE				
**IMMUNOGLOBULINES			5 577 386	100,00
*SOUS-MARCHE IV			5 000 467	89,66
OCTAGAM		OCTAPHARMA	264 102	5,28
*OCTAGAM 5 %		OCTAPHARMA	263 432	5,27
*OCTAGAM 10%		OCTAPHARMA	670	0,01
TEGELINE		LFB BIOMEDIC.	3 445 644	68,91
SANDOGLOBULINE		CSL BEHRING	217 525	4,35
SANDOGLOBULINE LIQUIDE		CSL BEHRING	0	0,00
GAMMAGARD		BAXTER	106 938	2,14
KIOVIG		BAXTER	400 410	8,01
PRIVIGEN		CSL BEHRING	538 455	10,77
CLAIRYG		LFB BIOMEDIC.	27 393	0,55

Tableau 2 : cumul mobile 12 mois à fin juillet 2010 (GERS).

STAT HOP	JUILLET 2010	LABORATOIRES	MOB.12M	PM UN
C.FIXE =	JANVIER 2010		UNITES	
UN/EQUIV.GRAMME				
FRANCE				
**IMMUNOGLOBULINES			5 448 962	100,00
*SOUS-MARCHE IV			4 903 943	90,00
OCTAGAM		OCTAPHARMA	359 547	7,33
*OCTAGAM 5 %		OCTAPHARMA	359 367	7,33
*OCTAGAM 10%		OCTAPHARMA	180	0,00
TEGELINE		LFB BIOMEDIC.	3 431 993	69,98
SANDOGLOBULINE		CSL BEHRING	224 631	4,58
SANDOGLOBULINE LIQUIDE		CSL BEHRING	0	0,00
GAMMAGARD		BAXTER	103 883	2,12
KIOVIG		BAXTER	320 535	6,54
PRIVIGEN		CSL BEHRING	463 355	9,45

ANNEXES

Tableau 1 : cumul mobile 12 mois à fin novembre 2010 (GERS).

STAT HOP	NOVEMBRE 2010	LABORATOIRES	MOB 12M	PM UN
C.FIXE =	JANVIER 2010		UNITES	
UN=EQUIV.GRAMME				
FRANCE				
**IMMUNOGLOBULINES			5 577 386	100,00
*SOUS-MARCHE IV			5 000 467	89,66
OCTAGAM		OCTAPHARMA	264 102	5,28
*OCTAGAM 5 %		OCTAPHARMA	283 432	5,27
*OCTAGAM 10%		OCTAPHARMA	670	0,01
TEGELINE		LFB BIOMEDIC.	3 445 844	68,91
SANDOGLOBULINE		CSL BEHRING	217 526	4,35
SANDOGLOBULINE LIQUIDE		CSL BEHRING	0	0,00
GAMMAGARD		BAXTER	106 938	2,14
KIOVIG		BAXTER	400 410	8,01
PRIVIGEN		CSL BEHRING	538 455	10,77
CLAIRYG		LFB BIOMEDIC.	27 393	0,55

Tableau 2 : cumul mobile 12 mois à fin juillet 2010 (GERS).

STAT HOP	JUILLET 2010	LABORATOIRES	MOB 12M	PM UN
C.FIXE =	JANVIER 2010		UNITES	
UN=EQUIV.GRAMME				
FRANCE				
**IMMUNOGLOBULINES			5 448 962	100,00
*SOUS-MARCHE IV			4 903 943	90,00
OCTAGAM		OCTAPHARMA	359 547	7,33
*OCTAGAM 5 %		OCTAPHARMA	359 367	7,33
*OCTAGAM 10%		OCTAPHARMA	180	0,00
TEGELINE		LFB BIOMEDIC.	3 431 993	69,98
SANDOGLOBULINE		CSL BEHRING	224 631	4,58
SANDOGLOBULINE LIQUIDE		CSL BEHRING	0	0,00
GAMMAGARD		BAXTER	103 883	2,12
KIOVIG		BAXTER	320 535	6,54
PRIVIGEN		CSL BEHRING	463 355	9,45