



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 MARS 2022

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

Modifications de l'AMM
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la nouvelle indication : neuropathie motrice multifocale de l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans).

Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la neuropathie motrice multifocale.

► Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la nouvelle indication, au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un traitement de première intention chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) ayant une neuropathie motrice multifocale.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, faisant suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)¹.

Ces modifications ont conduit notamment à l'ajout de l'indication de la **neuropathie motrice multifocale de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent (0-18 ans)** parmi les indications relatives à l'effet immunomodulateur d'OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) (AMM octroyée le 20/06/2021 par procédure de reconnaissance mutuelle), indication pour laquelle le laboratoire demande l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Auparavant, le 04/06/2021, une extension d'indication avait été octroyée pour OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans la dermatomyosite chez l'adulte. Cette extension d'indication fera l'objet d'un avis séparé.

Il convient de noter que la spécialité OCTAGAM 50 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, n'a pas fait l'objet d'une extension de ses indications, ni dans la neuropathie motrice multifocale, ni dans la dermatomyosite.

02 INDICATIONS

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

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

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

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

- Thrombocytopénie immunologique primaire (TIP) chez les patients présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes,
- Syndrome de Guillain-Barré,
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2),
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
- **Neuropathie motrice multifocale (NMM).**

Effet immunomodulateur chez les adultes atteints de :

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

03 POSOLOGIE

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

Posologie

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

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

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

[...]

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg répartis 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.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

[...]

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

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

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Les patients atteints de dermatomyosite sont considérés comme présentant un risque accru d'événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4 du RCP) ; ils doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance et le débit de perfusion ne devra pas dépasser 0,04 ml/kg/min.

Afin de perfuser l'intégralité de produit présent dans la tubulure en fin de la perfusion, il est nécessaire de rincer la tubulure avec une solution saline à 0,5 % ou une solution de dextrose à 5 %. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

► La maladie

La neuropathie motrice multifocale (NMN) avec blocs de conduction persistants est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique². Elle touche préférentiellement les hommes à partir de 50 ans. Son évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluritronculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

² Orphanet. Neuropathie motrice multifocale. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=641.

Les réflexes ostéotendineux sont habituellement diminués ou abolis dans les territoires touchés. Il n'y a pas de déficit sensitif, même si certains patients ressentent occasionnellement des paresthésies, et ont exceptionnellement une atteinte des nerfs crâniens (surtout le XII). Il existe dans 30 à 40 % des cas des anticorps sériques de classe IgM, à titres significatifs, dirigés contre le ganglioside GM1 et moins souvent contre les gangliosides asialo-GM1, GM2 et GD1a. Leur rôle dans la physiopathologie de la NMM n'est pas établie, même si leur présence, de même que la réponse habituelle aux Ig IV, implique fortement un mécanisme dysimmunitaire dans la genèse de la neuropathie.

Le diagnostic est établi par la mise en évidence de blocs de conduction à l'examen électrophysiologique, et plus accessoirement par la présence d'anticorps sériques dirigés contre le ganglioside GM1.

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1,5/100 000³.

► **Prise en charge²**

La NMM ne répond habituellement pas aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques.

Les Ig IV (2 g/kg perfusés en 2 à 5 jours) sont recommandées en traitement de première intention. Elles entraînent une amélioration rapide mais transitoire de l'état des patients, nécessitant la répétition des perfusions. En cas d'inefficacité, et à défaut d'autres traitements validés, des médicaments immunosuppresseurs/immunomodulateurs, tels que le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, le bêta 1a interféron et le rituximab, sont utilisés hors AMM.

Compte-tenu d'une part, de la consommation croissante des Ig en raison de l'augmentation des pathologies auto-immunes et du vieillissement de la population et d'autre part, de la situation qui reste difficile et incertaine en termes de disponibilité en Ig sur le long terme, lié à une difficulté d'approvisionnement en plasma exacerbée par la crise engendrée par la covid 19, il a été établie une liste des indications prioritaires pour lesquelles des Ig peuvent être administrées. La neuropathie motrice multifocale est mentionnée dans la note d'information de la Direction Générale de la Santé (DGS)⁴ de 2019, confirmées en octobre 2021⁵, qui comporte un tableau de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. Ces deux indications y sont classées dans la catégorie : le traitement par Ig est « à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques ».

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les Ig IV actuellement disponibles et des immunosuppresseurs/immunomodulateurs hors AMM. Néanmoins, compte tenu du besoin croissant et des difficultés de disponibilités des Ig, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés, dont l'effet se maintient à long terme.

05 COMPARATEURS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'OCTAGAM (immunoglobuline humaine) 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).

³ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares: Données bibliographiques. (janvier 2022). https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

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.

⁵ NSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>.

05.1 Médicaments

Il s'agit des autres Ig actuellement disponibles figurant dans le Tableau 1 avec le rappel des conclusions de la Commission de la Transparence.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans la neuropathie motrice multifocale

NOM (DCI) Laboratoire	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
TEGELINE 50 mg/ml , poudre et solvant pour solution pour perfusion (Ig humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	09/05/2007 (Inscription)	Important (Intérêt de santé publique faible)	ASMR II chez les patients ayant une neuropathie motrice multifocale.	Oui
KIOVIG 100 mg/ml , solution pour perfusion (Ig humaine normale) <i>Shire France</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	29/02/2012 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge des patients atteints de neuropathie motrice multifocale.	Oui
CLAIRYG 50 mg/ml , solution pour perfusion (Ig humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	22/05/2019 (Extension d'indication)	Important (Absence d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres Ig IV.	Oui
PRIVIGEN 100 mg/ml , solution pour perfusion (Ig humaine normale) <i>CSL Behring</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	12/06/2019 (Extension d'indication)	Important (Absence d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres Ig IV.	Oui
FLEBOGAMMA DIF (Ig humaine normale) <i>Grifols</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	23/10/2019 (Extension d'indication)	Important (Absence d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres Ig IV et ayant les mêmes indications.	Oui
GAMUNEX 100 mg/ml , solution injectable par voie intraveineuse (Ig humaine normale) <i>Grifols</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	24/06/2020 (Extension d'indication)	Important (Absence d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres Ig IV et ayant les mêmes indications.	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'OCTAGAM (Ig humaine normale) dans la neuropathie motrice multifocale sont les médicaments cités dans le tableau 1.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge dans l'Union européenne et au Royaume-Uni

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Celle de l'AMM
Belgique	En cours	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	Celle de l'AMM
Italie	OUI	Celle de l'AMM
Pays-Bas	OUI	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	OUI	Celle de l'AMM
Finlande	OUI	Celle de l'AMM
Danemark	OUI	Celle de l'AMM
Norvège	OUI	Celle de l'AMM
Suède	NON	/

► AMM aux Etats-Unis

Le dossier d'extension d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans la NMM n'a pas été déposé auprès des autorités américaines.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'extension d'indication d'OCTAGAM (Ig humaine normale) dans la neuropathie motrice multifocale résultant d'une harmonisation au niveau européen des RCP des différentes spécialités d'Ig humaines IV, aucune étude spécifique n'a été réalisée avec la spécialité OCTAGAM (Ig humaine normale).

La démonstration de l'efficacité d'OCTAGAM (Ig humaine normale) repose sur des données issues de la littérature.

Les études fournies à l'appui de la demande d'AMM sont les suivantes :

– **Etude de Hahn et al. (2013)⁶ :**

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, croisée (2 périodes de 12 semaines) *versus* placebo réalisée chez 44 patients. La force musculaire moyenne (préhension maximale moyenne de la main la plus touchée) a diminué de 31,38 % dans le groupe placebo alors qu'elle a augmenté de 3,75 % dans le groupe Ig IV, avec une différence significative entre les deux groupes ($p = 0,005$).

– **Méta-analyse de van Schaik et al. (2005)⁷ publiée dans la Cochrane Library :**

Cette méta-analyse a inclus 4 études regroupant 34 patients, randomisées, *versus* placebo. Les patients ont reçu 18 traitements par Ig IV et 18 traitements par placebo.

Critère de jugement principal (3 études, $n = 18$) : une amélioration significative du handicap par rapport à l'inclusion et évaluée entre 2 et 4 semaines après le dernier traitement a été pour 7/18 (39 %) traitements par Ig IV *versus* 2/18 (11 %) traitements, sans différence significative entre les traitements par Ig IV et les traitements par placebo (RR = 3, IC₉₅ % = [0,89 ; 0,12]).

Critère de jugement secondaire (3 études, $n = 27$) : une amélioration de la force musculaire (préhension maximale moyenne de la main la plus touchée) évaluée entre 2 et 6 semaines après le dernier traitement a été observé chez 21/27 (78 %) patients avec les traitements par Ig IV *versus* 1/27 (4 %), avec une différence statistiquement significative (RR = 11, IC₉₅ % = [2,86 ; 42,25])

Les références des autres études issues de la littérature, dont certaines ont été évaluées précédemment par la Commission de la Transparence (voir les avis des spécialités TEGELINE, KIOVIG et CLAIRYG), sont citées en Annexe 2.

08.2 Tolérance

► **Données issues des PSUR**

La spécialité OCTAGAM 50 mg/ml (Ig humaine normale) a été autorisée pour la première fois en 1995 et est autorisée aujourd'hui dans 91 pays. La spécialité OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), a été autorisée pour la première en 2008 et est autorisée aujourd'hui dans 57 pays.

Le laboratoire a fourni le PSUR 09a couvrant la période du 01/06/2017 au 31/05/2020. Sur la période cumulée entre le 14/02/1995 et le 31/05/2020, ces deux spécialités totalisent environ 4,7 millions d'administrations, la spécialité dosée à 100 mg/ml représentant environ 1,4 millions d'administrations.

⁶ Hahn, A. F. et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. J. Peripher. Nerv. Syst. JPNS 18, 321–330 (2013)

⁷ van Schaik, I. N., van den Berg, L. H., de Haan, R. & Vermeulen, M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst. Rev. CD004429 (2005) doi:10.1002/14651858.CD004429.pub2.

Sur la période couverte par le PSUR, aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté par rapport aux informations de tolérance mentionnées dans le RCP précédemment en vigueur.

▸ Données issues du plan de gestion des risques

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

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

▸ Données du RCP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En effet, certaines méthodes de mesure de la glycémie (par exemple celles basées sur les méthodes de la glucose-déshydrogénase pyrroloquinoline quinone (GDH-PQQ) ou de la glucose-dye-oxydoréductase) interprètent faussement le maltose (90 mg/ml) contenu dans OCTAGAM 100 mg/ml comme du glucose. Il peut en résulter une lecture faussement élevée de la glycémie pendant et environ 15 heures après la fin de la perfusion, et une administration inappropriée d'insuline à l'origine d'une hypoglycémie dangereuse, voire fatale. De plus, de véritables cas d'hypoglycémie peuvent ne pas être traités lorsque l'état d'hypoglycémie est masqué par les résultats faussement élevés de la glycémie. Par conséquent, lors de l'administration d'OCTAGAM 100 mg/ml ou d'autres produits injectables contenant du maltose, la mesure de la glycémie doit être effectuée avec une méthode glucose-spécifique.

L'information produit des systèmes de mesure de la glycémie, y compris les bandelettes réactives, doit être examinée avec soin pour déterminer si l'utilisation du système est compatible avec l'administration de produits parentéraux contenant du maltose. En cas de doute, prendre contact avec le fabricant du système de mesure pour déterminer si le système est compatible avec l'utilisation des produits injectables contenant du maltose.

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

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

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

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

08.3 Conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP européens au regard de l'indication bien établie des immunoglobulines IV dans la NMM,
- des données de tolérance de cette spécialité, concordant avec le profil de tolérance connu des immunoglobulines IV,

OCTAGAM (immunoglobuline humaine normale) contribue au même titre que les autres immunoglobulines IV à répondre au besoin médical partiellement couvert, identifié, dans le traitement de la NMM.

09 MODIFICATIONS APORTEES AU RCP (CF. ANNEXE)

Les rubriques suivantes du RCP, relatives aux données cliniques, ont été modifiées (rectificatifs du 04/06/2021 et du 20/06/2021) :

- ▶ « 4.1. Indications thérapeutiques » : ajout de la neuropathie motrice multifocale (de l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) et de la dermatomyosite de l'adulte.
- ▶ « 4.2. Posologie et mode d'administration » : ajout notamment des posologies relatives à la neuropathie motrice multifocale et de la dermatomyosite et de précisions sur les situations d'adaptation de la posologie dans les autres indications.
- ▶ « 4.3. Contre-indications » : ajout des patients ayant un déficit sélectif en IgA qui ont développé des anticorps aux IgA.
- ▶ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : précaution d'utilisation et surveillance des patients afin d'éviter les complications, réactions à la perfusion, hypersensibilité, risque d'insuffisance rénale aiguë, neutropénie/leucopénie, syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI).
- ▶ « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout d'une mention pour la pédiatrie.
- ▶ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement » : ajout d'une mention concernant l'allaitement.
- ▶ « 4.8. Effets indésirables » : révision complète du paragraphe.
- ▶ « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » : ajout des données cliniques d'efficacité concernant la dermatomyosite.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en Annexe 1.

Note : les modifications du RCP en date du 04/06/2021 relatives à l'extension d'indication dans la dermatomyosite de l'adulte seront examinées dans un avis séparé.

010 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les Ig IV constituent le traitement de première intention de la neuropathie motrice multifocale. Elles entraînent une amélioration rapide mais transitoire de l'état du patient, nécessitant la répétition des perfusions. En cas d'inefficacité, et à défaut d'autres traitements validés, des médicaments immunosuppresseurs/immunomodulateurs, tels que le cyclophosphamide, la ciclosporine, l'azathioprine, le bêta 1a interféron et le rituximab, sont utilisés hors AMM².

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique :

OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est un traitement de première intention chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) ayant une neuropathie motrice multifocale, au même titre que les autres spécialités d'immunoglobulines humaines normales.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Neuropathie motrice multifocale (nouvelle indication)

11.1.1 Service Médical Rendu

- ▶ La neuropathie motrice multifocale est une maladie grave qui évolue vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, 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 la maladie conduisant progressivement à une amyotrophie,
 - de la rareté de la maladie,
 - du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles (autres immunoglobulines humaines normales déjà disponibles dont l'effet à court terme a été démontré uniquement, immunosuppresseurs/immunomodulateurs utilisés hors AMM),
 - de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie, d'organisation des soins et de parcours de vie et de soin du patient, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,
 - des tensions d'approvisionnement récurrentes,
- OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, est important dans le traitement de la neuropathie motrice multifocale chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans).

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

11.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère qu'OCTAGAM 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale), solution pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la neuropathie motrice multifocale chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse.

11.1.3 Population cible

La population cible de OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale) dans l'extension d'indication est constituée par les patients adultes, enfants ou adolescents (0-18 ans) ayant une neuropathie motrice multifocale.

D'après les cahiers d'Orphanet mis à jour en janvier 2022³, la prévalence de cette maladie rare est de 1,5/100 000, ce qui représenterait 984 patients, après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} janvier 2022 (données INED 2022).

Conclusion :

La population cible de OCTAGAM (Ig humaine normale) peut être estimée à environ 1 000 patients.

011.2 Autres modifications de l'AMM

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (Avis du 22/06/2011 et du 22/03/2017), excepté celles relatives à l'extension d'indication dans la dermatomyosite dans l'attente de son examen par la Commission.

012 AUTRES RECOMMANDATIONS

► Conditionnements

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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 09/03/2022
Présentations concernées	<u>OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 20 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 182 1) Boîte de 1 flacon de 50 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 183 8) Boîte de 1 flacon de 100 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 184 4) Boîte de 1 flacon de 200 ml de solution muni d'un bouchon (CIP : 34009 576 185 0)
Demandeur	Laboratoire OCTAPHARMA
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 27/10/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle) Date des rectificatifs et teneur (depuis le dernier avis CT) : <ul style="list-style-type: none"> - 29/11/2018 : ajout de l'effet indésirable « lupus » - 20/06/2019 : extension d'indication (neuropathie motrice multifocale) et harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig IV - 24/10/2019 : ajout des flacons de 30 g : - 07/09/2020 : ajout des données finales de l'étude « Neurotrack » : - 04/06/2021 : harmonisation des RCP européens pour toutes le Ig IV ajoutant l'indication de la neuropathie motrice multifocale. - 04/06/2021 : extension d'indication dans la dermatomyosite. - 20/06/2021 : extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale <p>L'AMM est associée à un PGR.</p>
Code ATC	J06BA02 Immunoglobulines humaines normales pour administration intravasculaire

ANNEXE 1 : Tableau comparatif des deux dernières versions du RCP d'OCTAGAM 100 mg/ml (Ig humaine normale), solution pour perfusion

AMM du 05/01/2017	AMM en vigueur (rectificatifs en date du 04/06/2021 et 20/06/2021)
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Immunoglobuline humaine normale (IgIV) ... 100 mg/ml*</p> <p>*correspondant à une quantité totale en protéines dont au moins 95% sont des immunoglobulines humaines G.</p> <p>Répartition des sous-classes d'IgG :</p> <p>IgG1...env. 60%</p> <p>IgG2...env. 32%</p> <p>IgG3...env. 7%</p> <p>IgG4...env. 1%</p> <p>IgA max...400 microgrammes/ml</p> <p>Chaque flacon de 20 ml contient 2 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 50 ml contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 60 ml contient 6 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 100 ml contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 200 ml contient 20 g d'immunoglobuline humaine normale.</p> <p>Produit à partir de dons de plasma humain.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>Immunoglobuline humaine normale (IgIV)</p> <p>Un ml contient : Immunoglobulines humaines (IgIV). 100 mg. (Pureté d'au moins 95% IgG)</p> <p>Chaque flacon de 20 ml contient 2 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 50 ml contient 5 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 60 ml contient 6 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 100 ml contient 10 g d'immunoglobuline humaine normale. Chaque flacon de 200 ml contient 20 g d'immunoglobuline humaine normale.</p> <p>Répartition des sous-classes d'IgG (valeurs approx.) :</p> <p>IgG1env. 60%</p> <p>IgG2env. 32%</p> <p>IgG3env. 7%</p> <p>IgG4env. 1%</p> <p>La teneur maximale en IgA est de 400 microgrammes/ml</p> <p>Produit à partir de dons de plasma humain.</p> <p>Excipient(s) à effet notoire : Ce médicament contient 69 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 3,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par un adulte.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p>	
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p>	
<p>Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) dans :</p>	<p>Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 - 18 ans) dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps,

- Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4),
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pour qui un traitement antibiotique prophylactique a échoué,
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau résistant à une immunisation pneumococcique,
- Hypogammaglobulinémie consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT),
- Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital.

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

- Thrombocytopénie **immune** primaire (TIP) chez les patients présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes,
- Syndrome de Guillain-Barré,
- Maladie de Kawasaki,
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez les enfants atteints de PIDC sont limitées.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose et l'intervalle d'administration dépendent de l'indication. Dans les traitements de substitution, la dose doit éventuellement être individualisée pour chaque patient selon la réponse pharmacocinétique et clinique.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients présentant des infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, proven specific antibody failure)* ou un taux d'IgG sérique <4 g/l. *PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques.

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

- Thrombocytopénie **immunologique** primaire (TIP) chez les patients présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes,
- Syndrome de Guillain-Barré,
- Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2),
- Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC),
- **Neuropathie motrice multifocale (NMM).**

Effet immunomodulateur chez les adultes atteints de :

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

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

Posologie

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

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs

• Le schéma d'administration doit viser à maintenir un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante d'immunoglobuline humaine normale) d'au moins 5-6 g/l. Après l'instauration du traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg administrée en une fois, suivie d'une perfusion d'au moins de 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

- La dose d'IgIV nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 5-6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois.
- A l'équilibre, l'intervalle entre les administrations varie de 3 à 4 semaines.
- Les concentrations résiduelles d'IgG doivent être mesurées et évaluées en fonction de la fréquence des infections. Pour réduire la fréquence de survenue des infections, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'augmenter le taux résiduel d'IgG.

~~Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pour qui un traitement antibiotique prophylactique a échoué ; Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau résistant à une immunisation pneumococcique; infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital~~

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

~~Hypogammaglobulinémie consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques~~

- La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. Le taux résiduel d'IgG doit être maintenu au-dessus de 5 g/l.

Thrombocytopénie **immune** primaire

Il existe deux schémas d'administration :

- 0,8-1g/kg administré au jour 1 ; cette dose peut éventuellement être renouvelée une fois au cours des 3 jours suivants,
- 0,4 g/kg administré quotidiennement pendant 2 à 5 jours,
- Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

- 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs

• Le schéma d'administration doit viser à maintenir un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante d'immunoglobuline humaine normale) d'au moins 6 g/l **ou se situant dans la fourchette de référence normale pour l'âge de la population**. Après l'instauration du traitement par les IgIV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois **(taux d'IgG à l'état d'équilibre)**. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg administrée en une fois, suivie d'une perfusion d'au moins de 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

- La dose d'IgIV nécessaire pour atteindre un taux résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois.
- A l'équilibre, l'intervalle entre les administrations varie de 3 à 4 semaines.
- Les concentrations résiduelles d'IgG doivent être mesurées et évaluées en fonction de la fréquence des infections. Pour réduire la fréquence de survenue des infections **bactériennes**, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie afin d'augmenter le taux résiduel d'IgG.

Déficits immunitaires secondaires (telles que définis dans la rubrique 4.1)

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines.

Les concentrations résiduelles d'IgG doivent être mesurées et évaluées en fonction de la fréquence des infections. La dose doit être ajustée autant que nécessaire pour obtenir une protection optimale contre les infections. Une augmentation de la dose peut être nécessaire chez les patients qui présentent des infections persistantes. Une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infections.

Thrombocytopénie **immunologique** primaire

Il existe deux schémas d'administration :

- 0,8-1g/kg administré au jour 1 ; cette dose peut éventuellement être renouvelée une fois au cours des 3 jours suivants,
- 0,4 g/kg administré quotidiennement pendant 2 à 5 jours,
- Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Syndrome de Guillain-Barré

- 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours **(possibilité de renouveler la dose en cas de rechute)**.

Maladie de Kawasaki

• La posologie est de 1,6 à 2,0 g/kg administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours, ou 2,0 g/kg administrés en une dose unique. Les patients doivent être parallèlement traités avec l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

• Dose initiale de 2 g (20 ml)/kg de poids corporel en doses réparties sur 5 jours consécutifs maximum, toutes les 4 semaines.
• La dose d'entretien (dose et intervalle d'administration) doit être adaptée à la réponse clinique du patient. L'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.

Maladie de Kawasaki

Une posologie de 2,0 g/kg doit être administrée en une dose unique. Les patients doivent être parallèlement traités avec l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

• Dose initiale : 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours consécutifs
• Dose d'entretien : 1 g/kg réparti sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

• Dose initiale : 2 g/kg répartis 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.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

Dermatomyosite (DM)

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

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle de traitement. Si aucun effet du traitement n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté. Si le traitement est efficace, il sera maintenu à long terme à la discrétion du médecin qui se basera sur la réponse du patient et la réponse au traitement d'entretien (voir rubrique 5.1). Il pourra être nécessaire d'adapter la dose et les intervalles d'administration en fonction de l'évolution de la maladie de chaque patient.

• Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs	Dose de charge : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
SIDA congénital	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (<4g/l) consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
Effet immunomodulateur : Thrombocytopénie primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	au jour J1, éventuellement renouvelé une fois au jour J3 pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg ou 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique en une dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 5 jours consécutifs maximum, toutes les 4 semaines.
	Dose d'entretien	la posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction

• Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Posologie	Rythme des injections
Traitement de substitution		
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	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Immunomodulation		
Thrombocytopénie immunologique primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/jour	au jour J1, éventuellement renouvelé une fois dans les 3 jours pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en une dose en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	en doses fractionnées réparties sur 2 à 5 jours toutes les 3 semaines, sur 1 à 2 jours
Neuropathie motrice multifocale	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	sur 2 à 5 jours consécutifs toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours
Dermatomyosite (DM) chez les adultes	2 g/kg	toutes les 4 semaines, répartis en plusieurs doses égales administrées sur 2 à 5 jours consécutifs

Population pédiatrique

du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

~~Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)
Les données sont limitées concernant l'administration d'immunoglobines par voie intraveineuse chez les enfants atteints de Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les données publiées révèlent que les immunoglobines intraveineuses ont une efficacité similaire aussi bien chez les enfants que chez les adultes atteints de PIDC.~~

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

OCTAGAM 100 mg/ml doit être injecté par voie intraveineuse à une vitesse initiale de 0,01 ml/kg/minute pendant 30 minutes. Si ~~cette~~ vitesse de perfusion est bien tolérée (voir rubrique 4.4), elle peut être progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 0,12 ml/kg/minute.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

~~Hypersensibilité à des immunoglobulines humaines, particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.~~

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle des adultes car pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des affections susmentionnées.

Insuffisance hépatique

La nécessité d'ajuster la dose n'a pas été démontrée.

Insuffisance rénale

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

Patients 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.

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

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Les patients atteints de dermatomyosite sont considérés comme présentant un risque accru d'événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4) ; ils doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance et le débit de perfusion ne devra pas dépasser 0,04 ml/kg/min.

Afin de perfuser l'intégralité de produit présent dans la tubulure en fin de la perfusion, il est nécessaire de rincer la tubulure avec une solution saline à 0,5% ou une solution de dextrose à 5%.

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients mentionnés aux rubriques 4.4 et 6.1.

	<p>Patients présentant un déficit sélectif en IgA qui ont développé des anticorps aux IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut entraîner une anaphylaxie.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Ce médicament contient, en tant qu'excipient, 90 mg de maltose par ml. La présence de maltose peut entraîner une interférence avec les tests de glycémie sanguine et donner des résultats faussement élevés. Elle peut donc conduire à l'administration inappropriée d'insuline susceptible de causer une hypoglycémie grave, voire le décès du patient. En outre, des cas réels d'hypoglycémie peuvent restés non traités si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats de la glycémie faussement élevés (voir rubrique 4.5). Concernant l'insuffisance rénale aigue, voir ci-dessous.</p>	<p>Ce médicament contient, en tant qu'excipient, 90 mg de maltose par ml. La présence de maltose peut entraîner une interférence avec les tests de glycémie sanguine et donner des résultats faussement élevés. Elle peut donc conduire à l'administration inappropriée d'insuline susceptible de causer une hypoglycémie grave, voire le décès du patient. En outre, des cas réels d'hypoglycémie peuvent restés non traités si l'état hypoglycémique est masqué par des résultats de la glycémie faussement élevés (voir rubrique 4.5). Concernant l'insuffisance rénale aigue, voir ci-dessous.</p> <p>Traçabilité Dans le but d'améliorer la traçabilité des produits biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement notés.</p> <p>Précautions d'utilisation Les complications potentielles peuvent être souvent évitées en s'assurant que les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ne soient pas sensibles à l'immunoglobuline humaine normale en commençant par injecter le produit lentement (0,01 à 0,02 ml/kg de poids corporel par minute) ; • soient attentivement surveillés pendant toute la durée de la perfusion afin de déceler tout symptôme éventuel. <p>En particulier les patients naïfs d'immunoglobuline humaine normale, les patients qui prenaient auparavant un autre produit à base d'IgIV ou lorsque la précédente perfusion remonte à longtemps.</p> <p>Ces patients doivent être surveillés pendant la première perfusion ainsi que pendant la première heure qui suit la première perfusion afin de déceler tout signe d'effet indésirable potentiel. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.</p> <p>Chez tous les patients, l'administration d'IgIV nécessite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une hydratation adéquate avant l'instauration de la perfusion d'IgIV ; • une surveillance de la production d'urine ; • une surveillance des taux de créatinine sérique ;

Certains effets indésirables graves peuvent être associés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé (voir rubrique 4.2) doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- en cas de débit de perfusion élevé,
- chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors de changement de spécialité ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la précédente administration du produit.

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

- ne présentent pas d'hypersensibilité à l'immunoglobuline humaine normale en injectant le produit initialement lentement (débit de perfusion de 0,01 à 0,02 ml/kg/minute);
- font l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout symptôme pouvant apparaître pendant l'entière durée de la perfusion; en particulier lors d'un premier traitement par des immunoglobulines humaines normales, lors du passage d'une autre spécialité d'IgIV à OCTAGAM 100 mg/ml ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la précédente administration du produit, les patients doivent être surveillés pendant la première perfusion ainsi que pendant la première heure suivant cette perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. Tous les autres patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration.

En cas d'effet indésirable, réduire la vitesse d'administration ou arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de l'effet indésirable.

En cas de choc, le traitement médical standard approprié doit être appliqué.

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

- de ne pas utiliser concomitamment de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas de réaction indésirable, il convient soit de réduire la vitesse d'administration, soit d'arrêter la perfusion. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de la réaction indésirable.

Réaction à la perfusion

Certains effets indésirables graves (p. ex., maux de tête, rougeur du visage, frissons, myalgie, respiration sifflante, tachycardie, douleurs lombaires, nausées et hypotension) peuvent être associés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé (voir rubrique 4.2) doit être scrupuleusement observé. Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.

Les effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients recevant des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, lors de changement de spécialité ou lorsqu'il s'est écoulé une longue période depuis la précédente administration du produit.
- chez les patients qui présentent une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Un choc anaphylactique peut se produire chez les patients

- dont le taux d'IgA est indétectable et qui présentent des anticorps anti-IgA.
- qui avaient déjà toléré le traitement par immunoglobuline humaine normale.

- une hydratation adéquate préalablement à la perfusion d'IgIV,
- la surveillance du débit urinaire,
- la surveillance des taux sériques de créatinine,
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.

Ce médicament contient au maximum 0,03 mmol (ou 0,69 mg) de sodium par ml. Il convient d'en tenir compte chez les patients soumis à un régime contrôlé en sodium.

Hypersensibilité

Les vraies réponses allergiques à ce médicament sont rares. Cela peut se produire dans de très rares cas de déficit en IgA lorsque le patient présente des anticorps anti IgA.

Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA où le déficit en IgA est le seul déficit observé.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients ayant présenté une bonne tolérance à un traitement antérieur par immunoglobuline humaine normale.

Evènements thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d'une corrélation entre l'administration d'IgIV et la survenue de manifestations thromboemboliques notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces manifestations pourraient provenir d'une augmentation relative de la viscosité du sang due à un apport important d'immunoglobulines chez les patients à risques. Il convient d'apporter une attention particulière à la prescription et à la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et les patients présentant des risques préexistants de thrombose (tels un âge avancé, une hypertension, un diabète, des antécédents d'affections vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant des affections thrombophiliques acquises ou héréditaires, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients présentant une hypovolémie sévère, patients affectés de maladies augmentant la viscosité du sang).

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Insuffisance rénale aiguë

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'une insuffisance rénale préexistants, un diabète, une hypovolémie, un

En cas de choc, le traitement médical standard approprié doit être appliqué.

Evènements thromboemboliques

Il existe des preuves cliniques d'une corrélation entre l'administration d'IgIV et la survenue de manifestations thromboemboliques notamment infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde. Ces manifestations pourraient provenir d'une augmentation relative de la viscosité du sang due à un apport important d'immunoglobulines chez les patients à risques. Il convient d'apporter une attention particulière à la prescription et à la perfusion d'IgIV chez les patients obèses et les patients présentant des risques préexistants de thrombose (tels un âge avancé, une hypertension, un diabète, des antécédents d'affections vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, patients présentant des affections thrombophiliques acquises ou héréditaires, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients présentant une hypovolémie sévère, patients affectés de maladies augmentant la viscosité du sang).

Chez les patients présentant un risque de réaction thromboembolique, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.

Insuffisance rénale aiguë

surpoids, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par les IgIV. Bien que les cas de dysfonctionnements rénaux et d'insuffisances rénales aiguës aient été rapportés lors de l'utilisation d'un grand nombre de spécialités d'IgIV autorisées contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentaient une part très importante du nombre total de produits. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits IgIV ne contenant pas de tels excipients peut être envisagée. OCTAGAM 100 mg/ml contient du maltose (voir la liste des excipients en rubrique 6.1).

~~Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées avec le débit de perfusion et la dose les plus faibles possible.~~

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

~~Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission du SMA en plusieurs jours, sans séquelles.~~ Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV. Les tests sur le liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement in vivo des globules rouges

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'une insuffisance rénale préexistants, un diabète, une hypovolémie, un surpoids, une prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients qui présentent un risque potentiel accru de développer une insuffisance rénale aiguë, et ensuite évalués à des intervalles appropriés. Chez les patients présentant des risques d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées avec le plus faible débit de perfusion possible et la plus faible dose possible.

En cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'envisager l'interruption du traitement par les IgIV. Bien que des cas de dysfonctionnements rénaux et d'insuffisances rénales aiguës aient été rapportés lors de l'utilisation d'un grand nombre de spécialités d'IgIV autorisées contenant divers excipients tels que le saccharose, le glucose et le maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentaient une part très importante du nombre total de produits. Chez les patients à risque, l'utilisation de produits IgIV ne contenant pas de tels excipients peut être envisagée. OCTAGAM 100 mg/ml contient du maltose (voir la liste des excipients en rubrique 6.1).

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et 2 jours après le traitement par IgIV. Les tests sur le liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

Les patients qui présentent ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi incluant une analyse du LCR afin d'exclure toutes autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné la rémission des SMA sur plusieurs jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement in vivo des globules rouges

par des immunoglobulines, provoquant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des globules rouges. Le développement de l'hémolyse est associé aux facteurs de risques suivants : fortes doses d'IgIV administrées en une seule fois ou en plusieurs fois pendant plusieurs jours ; groupes sanguins autres que le groupe O; maladie inflammatoire sous-jacente. L'hémolyse a rarement été observée chez les patients recevant un traitement de substitution dans le cadre des déficits immunitaires primitifs. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Interférences avec des tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'élévation transitoire du taux des divers anticorps passivement transmis dans le sang du patient peut être à l'origine de résultats sérologiques faussement positifs.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (DAT, test direct de Coombs).

par des immunoglobulines, provoquant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des globules rouges.

Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Neutropénie/Leucopénie

Une diminution passagère du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. Ils se sont produits de manière typique dans les quelques heures ou jours qui ont suivi l'administration des IgIV et se sont résolus sur une période allant de 7 à 14 jours.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Chez les patients qui reçoivent des IgIV, un œdème pulmonaire non cardiogénique [syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)] a été rapporté, c'est pourquoi cet effet indésirable ne peut être totalement exclu dans le cadre d'un traitement par Octagam, même si aucun cas n'a encore été observé avec Octagam. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes d'un TRALI apparaissent de manière typique au cours des 6 heures ou dans les 6 heures suivant une transfusion, souvent dans les 1 à 2 heures. Les personnes recevant des IgIV doivent dès lors être surveillées et la perfusion doit être immédiatement arrêtée en cas de réactions pulmonaires indésirables. Le TRALI est une affection qui peut menacer le pronostic vital et qui doit être traitée dans une unité de soins intensifs.

Interférences avec des tests sérologiques

Après l'administration d'immunoglobulines, l'élévation transitoire du taux des divers anticorps passivement transmis dans le sang du patient peut être à l'origine de résultats sérologiques faussement positifs.

La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (DAT, test direct de Coombs).

Agents transmissibles

Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de spécialités médicamenteuses préparées à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation ou l'élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.

Des données cliniques rassurantes révèlent l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 avec les immunoglobulines, et il est également considéré que le taux d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

Syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

~~Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Par conséquent, cet effet indésirable ne peut pas être totalement exclu, même si aucun cas n'a été observé à ce jour avec OCTAGAM 100 mg/ml. Le TRALI se caractérise par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale, de la fièvre et il apparaît généralement 1 à 6 heures après la transfusion.~~

Vitesse de sédimentation des globules rouges (faussement) élevée

Chez les patients recevant un traitement par IgIV, la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) peut être faussement élevée (augmentation non inflammatoire).

Surcharge circulatoire (de volume)

Une surcharge circulatoire (de volume) peut survenir lorsque le volume d'IgIV injecté (ou de tout autre produit sanguin ou dérivé du plasma) et d'autres injections concomitantes entraînent une hypervolémie aiguë et un œdème pulmonaire aigu.

Réactions locales au site d'injection :

Agents transmissibles

Les mesures standard visant à prévenir les infections résultant de l'utilisation de spécialités médicamenteuses préparées à base de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur les dons individuels et les mélanges de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication efficaces pour l'inactivation ou l'élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents, et aux autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19.

Des données cliniques rassurantes révèlent l'absence de transmission de l'hépatite A ou du parvovirus B19 avec les immunoglobulines, et il est également considéré que le taux d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.

Informations importantes concernant certains ingrédients d'Octagam 100 mg/ml
Ce médicament contient 69 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par dose. Cela équivaut à 3,45 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par un adulte.

Vitesse de sédimentation des globules rouges (faussement) élevée

Chez les patients recevant un traitement par IgIV, la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VSE) peut être faussement élevée (augmentation non inflammatoire).

Surcharge circulatoire (de volume)

Une surcharge circulatoire (de volume) peut survenir lorsque le volume d'IgIV injecté (ou de tout autre produit sanguin ou dérivé du plasma) et d'autres injections concomitantes entraînent une hypervolémie aiguë et un œdème pulmonaire aigu.

Réactions locales au site d'injection :

Il a été observé des réactions locales au site d'injection, notamment des cas d'extravasation, d'érythème et de prurit au site de la perfusion et d'autres symptômes analogues.

<p>Il a été observé des réactions locales au site d'injection, notamment des cas d'extravasation, d'érythème et de prurit au site de la perfusion et d'autres symptômes analogues.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La population pédiatrique ne nécessite aucune mise en garde ou précaution spécifique ou additionnelle.</p>	<p><u>Population pédiatrique</u> La liste des mises en garde et précautions s'applique aussi bien aux adultes qu'aux enfants.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	
<p><u>Afin d'éviter les pertes de produit par fixation sur la tubulure, il est possible de la rincer à la fin de la perfusion avec une solution saline à 0,9% ou avec une solution de dextrose à 5%.</u></p> <p><u>Vaccins vivants atténués</u> L'administration d'immunoglobulines peut réduire l'efficacité des vaccins vivants atténués tels que le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pendant une durée d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois. Il faut respecter un intervalle de 3 mois entre l'administration de ce produit et la vaccination par des vaccins vivants atténués. Pour la rougeole, l'efficacité du vaccin peut être réduite pendant un an. Pour cette raison, les patients se faisant vacciner contre la rougeole doivent au préalable faire vérifier leur taux d'anticorps.</p> <p><u>Mesure de la glycémie</u> [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Aucune interaction spécifique ou additionnelle n'a été observée concernant la population pédiatrique.</p>	<p><u>Vaccins vivants atténués</u> L'administration d'immunoglobulines peut réduire l'efficacité des vaccins vivants atténués tels que le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle pendant une durée d'au moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois. Il faut respecter un intervalle de 3 mois entre l'administration de ce médicament et la vaccination par des vaccins vivants atténués. Pour la rougeole, l'efficacité du vaccin peut être réduite pendant un an. Pour cette raison, les patients se faisant vacciner contre la rougeole doivent au préalable faire vérifier leur taux d'anticorps.</p> <p><u>Diurétiques de l'anse</u> Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse.</p> <p><u>Mesure de la glycémie</u> [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Les interactions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.</p>
<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p>	
<p><u>Grossesse</u> [...]</p> <p><u>Allaitement</u> Il existe un passage des immunoglobulines dans le lait maternel, ce qui peut contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse.</p> <p><u>Fertilité</u></p>	<p><u>Grossesse</u> [...]</p> <p><u>Allaitement</u> Il existe un passage des immunoglobulines dans le lait maternel. Aucun effet négatif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons.</p> <p><u>Fertilité</u></p>

<p>L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet nocif sur la fertilité.</p>	<p>L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet nocif sur la fertilité.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par des effets indésirables associés à OCTAGAM 100 mg/ml.</p> <p>Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.</p>	<p>OCTAGAM 100 mg/ml n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Des effets indésirables tels que frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires faibles à modérées peuvent survenir occasionnellement. Les réactions aux IgIV tendent à être liées à la posologie et au débit de perfusion.</p> <p>Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une baisse brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique même lorsque le patient n'a pas révélé d'hypersensibilité lors des précédentes administrations.</p> <p>Des cas de méningite aseptiques réversibles, et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez des patients, notamment chez ceux de groupe sanguin A, B et AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après un traitement utilisant une forte dose d'IgIV (voir également rubrique 4.4).</p> <p>Des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.</p> <p>Très rarement : réactions thromboemboliques telles infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes.</p> <p>Lorsque des médicaments fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'un agent infectieux ne peut être totalement exclue. Ce risque inclut également des virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes. Pour des informations sur la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.</p>	<p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Les effets indésirables provoqués par les immunoglobulines humaines normales (par ordre de fréquence décroissante) incluent (voir également la rubrique 4.4) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension et douleurs lombaires modérées, des réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients de groupe sanguin A, B et AB, et (rarement) une anémie hémolytique nécessitant une transfusion. • (rarement), une baisse brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique même lorsque le patient n'a pas révélé d'hypersensibilité lors des précédentes administrations. • (rarement), des réactions cutanées passagères (y compris un lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée). • (très rarement) des réactions thromboemboliques telles qu'un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde. • des cas de méningite aseptiques réversibles, et des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou d'une insuffisance rénale aiguë. • des cas de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préconisé).

Les fréquences ont été évaluées à l'aide des critères suivants: 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).

Les fréquences données dans le tableau ci-dessous sont issues d'études cliniques menées avec OCTAGAM 100 mg/ml (colonnes « fréquent » et « peu fréquent ») ainsi que de l'expérience post-marketing d'OCTAGAM 100 mg/ml (colonne « très rare »). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Catégorie MedDRA 17.0	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Très rare < 1/10 000
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie hémolytique Leucopénie
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	Hypersensibilité		Choc anaphylactique ; Réaction anaphylactique ; Réaction anaphylactoïde ; Angioedème ; Œdème de la face
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Surcharge liquidienne (Pseudo-)hyponatrémie
Affections psychiatriques			État de confusion Agitation Anxiété Nervosité
Affections du système nerveux	Céphalées		Accident cérébro-vasculaire (voir rubrique 4.4) ; Meningite aseptique ; Perte de conscience ; Troubles du langage Migraine ; Vertiges ; Hypoesthésie ; Paresthésie Photophobie ; Tremblements

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préconisé).

Les fréquences ont été évaluées à l'aide des critères suivants : 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 fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences des effets indésirables sont issues d'études cliniques menées avec Octagam.

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence	Réaction indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et dusystème lymphatique	Anémie, leucopénie, lymphopénie	peu fréquent	peu fréquent
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	hypersensibilité	fréquent	Fréquent
Affections oculaires	vision floue	peu fréquent	peu fréquent
Affections du système nerveux	céphalée	très fréquent	Fréquent
	étourdissements	fréquent	peu fréquent
	paresthésie, tremblements	peu fréquent	peu fréquent
	accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4), hypoesthésie, infarctus cérébral	peu fréquent	rare
Affections cardiaques	tachycardie	fréquent	peu fréquent
Affections vasculaires	hypertension	fréquent	fréquent
	thrombose (voir rubrique 4.4)	peu fréquent	rare
Affections gastro-intestinales	nausée	fréquent	fréquent
	vomissements	fréquent	peu fréquent

Affections oculaires			Déficience visuelle	Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie, douleur dans les extrémités	fréquent	peu fréquent
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4); Angine de poitrine; Bradycardie; Tachycardie; Palpitations; Cyanose		mal de dos, arthralgie, spasmes musculaires	peu fréquent	peu fréquent
Affections vasculaires			Thrombose (voir rubrique 4.4); Collapsus circulatoire; Troubles circulatoires périphériques; Phlébite; Hypotension; Hypertension Pâleur	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	peu fréquent	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Défaillance respiratoire; Embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4); Œdème pulmonaire; Bronchospasme; Hypoxie; Dyspnée; Toux		embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4)	peu fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées		Vomissements; Diarrhées; Douleurs abdominales	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	Fréquent	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eczéma	Desquamation cutanée; Urticaire; Rash; Rash érythémateux; Dermatite; Prurit; Alopécie Érythème		fatigue ; réaction au site d'injection frissons ;	fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs lombaires	Arthralgie; Myalgie Douleurs des extrémités Douleurs cervicales; Contractures musculaires; Faiblesse musculaire; Raideur musculo-squelettique	Investigations	douleurs thoraciques, asthénie, œdème périphérique, malaise	peu fréquent	peu fréquent
					enzymes hépatiques augmentées, test de Coombs positif	fréquent	peu fréquent
					hémoglobine augmentée	peu fréquent	peu fréquent

Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) Douleurs rénales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre ; Fatigue ; Réaction au niveau du site d'injection	Frissons ; Douleur thoracique	Œdème ; Syndrome pseudo-grippal Bouffées de chaleur ; Rougeurs ; Sensations de froid ; Sensations de chaud ; Hyperhidrose ; Malaise Gêne thoracique ; Asthénie ; Léthargie ; Sensation de brûlure
Investigations			Augmentation des enzymes hépatiques ; Glycémie faussement élevée (voir rubrique 4.4)

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience post-marketing d'Octagam. Les fréquences des effets post-marketing signalés ne peuvent pas être évaluées à partir des données disponibles.

Classification par système d'organe (SOC) selon MedDRA et par ordre de fréquence :	Réaction indésirable (selon le terme privilégié)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	anémie hémolytique ; leucopénie ;	fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire (voir rubrique 4.4)	choc anaphylactique ; réaction anaphylactique ; réaction anaphylactoïde ; angio-œdème ; œdème de la face	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	surcharge liquidienne (pseudo)hyponatrémie	fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	états confusionnel agitation anxiété nervosité	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée

		fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4) ; méningite aseptique ; perte de conscience ; troubles du langage ; migraine ; étourdissements ; hypoesthésie ; paresthésie photophobie ; tremblements	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections oculaires	altération de la vue	fréquence indéterminée
Affections cardiaques	infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4) ; angine de poitrine ; bradycardie ; tachycardie ; palpitations ; cyanose	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections vasculaires	thrombose (voir rubrique 4.4) ; collapsus cardio-vasculaire ; insuffisance vasculaire périphérique ; phlébite ; hypotension ; hypertension ; pâleur	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	insuffisance respiratoire ; embolie pulmonaire (voir rubrique 4.4) ; œdème pulmonaire ; bronchospasme ; hypoxie ; dyspnée ; toux	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée

		fréquence indéterminée
		fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	vomissements ; diarrhée ; douleurs abdominales	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	exfoliation cutanée ; urticaire ; éruption cutanée ; éruption érythémateuse ; dermatite ; prurit ; alopécie érythème	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie ; myalgie douleurs dans les extrémités douleurs à la nuque ; spasmes musculaires ; faiblesse musculaire ; raideur musculo-squelettique	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) ; douleurs rénales	fréquence indéterminée fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	œdème ; syndrome pseudo-grippal bouffées de chaleur ; rougeur du visage ; sensation de froid ; sensation de chaleur ; hyperhidrose ; malaise inconfort au niveau de la poitrine ; asthénie ; léthargie ; sensation de brûlure	fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée fréquence indéterminée

<p>Description d'une série d'effets indésirables Pour la description d'une série d'effets indésirables, voir rubrique 4.4.</p> <p>[...]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1131 153 1451 316"></td> <td data-bbox="1451 153 1765 316"></td> <td data-bbox="1765 153 2078 316">fréquence indéterminée</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1131 316 1451 456">Investigations</td> <td data-bbox="1451 316 1765 456">augmentation des enzymes hépatique ; glucose sanguin faussement positif (voir rubrique 4.4)</td> <td data-bbox="1765 316 2078 456">fréquence indéterminée</td> </tr> </table> <p>Description d'une série d'effets indésirables Pour la description d'une série d'effets indésirables, comme des réactions d'hypersensibilité, thromboemboliques, une insuffisance rénale aiguë, un syndrome de méningite aseptique et une anémie hémolytique, voir rubrique 4.4.</p> <p>[...]</p>			fréquence indéterminée	Investigations	augmentation des enzymes hépatique ; glucose sanguin faussement positif (voir rubrique 4.4)	fréquence indéterminée
		fréquence indéterminée					
Investigations	augmentation des enzymes hépatique ; glucose sanguin faussement positif (voir rubrique 4.4)	fréquence indéterminée					
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p>							
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>							
<p>[...]</p> <p>Mécanisme d'action Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution, qui n'est pas encore entièrement élucidé, implique un effet immunomodulateur.</p> <p>Efficacité et sécurité clinique [...]</p>	<p>[...]</p> <p>Mécanisme d'action Le mécanisme d'action dans les indications autres que le traitement de substitution, n'est pas encore entièrement élucidé.</p> <p>Efficacité et sécurité clinique [...]</p> <p>Dermatomyosite (DM) : Dans une étude multicentrique prospective, en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo, un total de 95 patients adultes (âge moyen : 53 ans, intervalle : 22 à 79 ans ; 75 % de femmes) atteints de dermatomyosite ont été inclus. Durant la première période (16 semaines), les sujets ont reçu soit 2 g/kg d'OCTAGAM 100 mg/ml soit un placebo toutes les 4 semaines sur 4 cycles de perfusion. Les sujets pouvaient poursuivre leur traitement antérieur pour la DM (dose maximale, par exemple pour les corticoïdes : 20 mg/jour d'équivalent prednisone) s'ils l'avaient reçu à doses stables avant leur inclusion dans l'étude. Durant la première période, la posologie du traitement concomitant pour la DM devait rester stable et environ 93 % des patients ont reçu des corticoïdes (dont 50 % environ ont reçu ≤ 10 mg/jour d'équivalent prednisone).</p>						

La proportion de répondeurs (amélioration de ≥ 20 points du TIS) en semaine 16 au sein de l'ensemble d'analyse intégral (EAI) a été significativement plus importante dans le groupe OCTAGAM 100 mg/ml que dans le groupe placebo (78,72 % contre 43,75 % ; différence : 34,97 % [IC à 95 % : 16,70 ; 53,24 ; $p = 0,0008$] ; voir le tableau 1).

Tableau 1. Score d'amélioration total (TIS) – Proportion de répondeurs en semaine 16

Analyse	Réponse basée sur le TIS	OCTAGAM 100 mg/ml N = 47	Placebo N = 48	Différence OCTAGAM 100 mg/ml – placebo
Primaire (amélioration au moins minime)	Nombre (%) de répondeurs	37 (78,72 %)	21 (43,75 %)	
Différence entre les taux de réponse		34,97		
[IC à 95 %] valeur de p^a		[16,70 ; 53,24] 0,0008		
Secondaire Amélioration au moins modérée	Nombre (%) de répondeurs	32 (68,09 %)	11 (22,92 %)	
Différence entre les taux de réponse		45,17		
[IC à 95 %] valeur de p^a		[27,31 ; 63,03] < 0,0001		
Secondaire Amélioration au moins majeure	Nombre (%) de répondeurs	15 (31,91 %)	4 (8,33 %)	
Différence entre les taux de réponse		23,58		
[IC à 95 %] valeur de p^a		[8,13 ; 39,03] 0,0062		

^a Test de Cochran-Mantel-Haenszel

« Amélioration au moins modérée » définie comme une amélioration de ≥ 40 points du TIS et « Amélioration au moins majeure » définie comme une amélioration de ≥ 60 points du TIS, ce score reposant sur six mesures essentielles (CSM, *Core Set Measures*) : le test musculaire manuel (MMT-8, *Manual Muscle Testing*), l'activité globale de la maladie (GDA, *Global Disease Activity*) évaluée par le médecin-investigateur, l'activité extra-musculaire, la GDA évaluée par le patient, le questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*), les enzymes musculaires.

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; TIS = Total Improvement Score.

Durant la période d'extension en ouvert (EEO) sur 24 semaines, 91 sujets ont reçu 6 cycles de perfusion supplémentaires d'OCTAGAM 100 mg/ml toutes les 4 semaines. Une réduction du traitement immunosuppresseur concomitant était autorisée durant cette période et la dose de corticoïde a pu être progressivement réduite chez 15 % des sujets.

Pour tous les critères d'efficacité, jusqu'à la semaine 40, la réponse obtenue dans le groupe OCTAGAM 100 mg/ml durant la première période s'est maintenue. Les patients du groupe placebo sont parvenus à une réponse similaire après être passés sous OCTAGAM 100 mg/ml durant la période d'extension (voir le tableau 2).

Tableau 2. Score TIS – Proportion de répondeurs en semaine 40

Réponse basée sur le TIS en semaine 40	OCTAGAM 100 mg/ml	Placebo/OCTAGAM 100 mg/ml	Total
Nombre (%) de répondeurs			
Amélioration au moins minime	32/45 (71,11 %)	32/46 (69,57 %)	64/91 (70,33 %)
IC à 95 %	57,87 ; 84,35	56,27 ; 82,86	60,94 ; 79,72

Un total de 664 cycles de perfusion d'OCTAGAM 100 mg/ml ont été administrés sur l'ensemble de l'étude. Globalement, 62 sujets (65,3 %) ont connu 282 événements indésirables apparus sous traitement qui ont été considérés comme liés au médicament de l'étude, dont la majorité ont été d'intensité légère (207/282).

Au cours de l'étude, aucun patient n'a rempli les critères définissant une hémolyse intravasculaire.

Pendant l'étude, une réduction du débit de perfusion maximal autorisé de 0,12 mL/kg/min à 0,04 mL/kg/min a été mise en place. Durant la période contrôlée contre placebo de même que sur l'ensemble de l'étude, les taux d'incidence des événements thromboemboliques ajustés en fonction de l'exposition ont été systématiquement plus faibles dans les analyses « Après réduction » (1,54 pour 100 patient-mois avant la réduction et 0,54 après, sur l'ensemble de l'étude). Il est donc recommandé d'utiliser le débit de perfusion le plus faible possible chez les patients atteints de DM présentant des facteurs de risque (voir également la rubrique 4.4).

ANNEXE 2 : Liste des autres références bibliographiques citées à l'appui de la demande

- Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, Serratrice G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1994; 44:429-432.
- Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, Kuks JB, van Doorn PA, van Engelen BG, Verschuuren JJ, Wokke JH, Veldink JH, van den Berg LH. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2010;75:818-825.
- Chérin P, Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Biodrugs* 2010;24:211-223.
- Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2000;55:1256-62.
- Gallia F, Balducci C, Nobile-Orazio E. Efficacy and tolerability of different brands of intravenous immunoglobulin in the maintenance treatment of chronic immune mediated neuropathies. *J Periph Nerv Syst* 2016;21:82-84.
- Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V; IVIG in MMN Study Team, Oh M, Empson VG, Leibl H, Ngo LY, Belmont D, Koski CL. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2013 4:321-30.
- Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol*. 2009 May16:631-638.
- Latov N, Chaudhry V, Koski CL, et al: Use of intravenous gamma globulins in neuroimmunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S126-S132.
- Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double blind, placebo-controlled study. *Brain*. 2001;124:145-153.
- Léger, JM, Viala K, Cancalon F, Maisonobe T, Gruwez B, Waegemans T, Bouche P. Intravenous immunoglobulin as short-and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:93-96.
- Lin RY, Rodriguez-Baez G, Bhargava GA, Lin H. Intravenous gammaglobulin-associated renal impairment reported to the FDA: 2004 - 2009. *Clin Nephrol*. 2011;76:365-372.
- Lünemann, JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80-89.
- Koski, CL. Treatment of multifocal motor neuropathy with intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2014;34: S127-S131.
- Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010;63:193-204.
- Nobile-Orazio E: Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*. 2001;115:4-18.
- Nobile-Orazio E. Treatment of chronic immune-mediated neuropathies: impact of the rare diseases centers network in Italy. *Rev Neurol (Paris)*. 2013; 169 Suppl 1:S33-38.
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78: 1009-1015.

- van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*. 2002;125:1875-1886.
- van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, Jennekens FG, Wokke JH. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59:248-252.
- van Doorn PA, van der Meche FG: IVIg treatment improves multifocal motor neuropathy: easy to start but difficult to stop. *Neurology* 2000;55:1246-1247.