



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2005

GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable

1 ampoule(s) en verre de 10 ml : 565 109-6

GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable

10 ampoule(s) en verre de 10 ml : 565 110-4

Laboratoire OCTAPHARMA France SAS

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.

Date de l'AMM : : 18/01/2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une immunoglobuline humaine s'administrant par voie sous-cutanée ou intramusculaire et dont le taux en IgA est très faible.

1.3. Indications

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants, comme :

- les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales,
- le déficit immunitaire variable commun (DIVC),
- le déficit immunitaire combiné sévère,
- les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.

Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphatique chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

1.4. Posologie

Posologie

Traitement de substitution

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

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie à chaque patient, en fonction des données pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif.

La dose administrée par voie sous-cutanée doit permettre d'atteindre une concentration stable en IgG. Une dose initiale d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg peut être recommandée. Lorsque le taux d'IgG est stable, les doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers pour atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg.

Les concentrations minimales doivent être mesurées pour ajuster la posologie et l'intervalle d'administration.

Pour l'administration par voie intramusculaire, voir ci-dessous.

Mode d'administration

Gammanorm doit être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

La **perfusion par voie sous-cutanée** pour le traitement à domicile doit être mise en place par un médecin spécialisé dans le traitement des patients à domicile. Le patient sera formé à l'utilisation d'un guide-seringue, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un journal de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.

Perfusion par voie sous-cutanée par pompe

La posologie habituelle est 0,6 ml (100 mg) de Gammanorm par kg de poids corporel une fois par semaine, pouvant être administrée en plusieurs sites de perfusion. Vitesse de

perfusion initiale : 10 ml/heure/pompe. La vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement, à raison de 1 ml/heure/pompe toutes les trois à quatre semaines. La dose maximale pouvant être administrée est 40 ml/heure en utilisant deux pompes simultanément.

Dans les cas particuliers où la voie sous-cutanée ne peut être utilisée, de faibles doses de Gammanorm peuvent être administrées par voie intramusculaire. Lors de la prescription de doses élevées, il est recommandé de les fractionner en plusieurs doses et de les administrer en différents sites.

L'injection par voie intramusculaire doit être réalisée par un médecin ou par une infirmière.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J06 : IMMUNOSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
J06B : IMMUNOGLOBULINES
J06BA : IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POLYVALENTES
J06BA01 : Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison et à même visée thérapeutique :

- ENDOBULINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
- OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 1 g – 3 g - 6 g -12 g, poudre pour solution pour perfusion
- TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- GAMMAGARD* 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion

**population limitée se composant de patients atteints de déficit en IgA et notamment ceux ayant développé des anticorps anti-IgA.*

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement avec la spécialité Gammanorm. La documentation fournie par les laboratoires Octapharma, pour soutenir leur demande d'autorisation de mise sur le marché, a consisté en une compilation des données publiées sur Gammanorm et son prédécesseur Gammaglobulin Kabi (ou Gammaglobulin Pharmacia, contenant plus d'anticorps anti-hépatite A) : une étude pharmacocinétique de biodisponibilité (qui ne sera pas détaillée dans cet avis), 5 études cliniques d'efficacité et 2 études de tolérance de l'immunoglobuline par voie sous cutanée.

3.1. Efficacité et tolérance

Etude 1 (Gardulf, 1991)

Cette étude non comparative a évalué chez 25 patients adultes atteints d'hypogammaglobulinémie l'efficacité d'un traitement par Gammaglobuline Kabi (100 mg/kg/semaine) pendant 10 à 46 mois. Au total, 3232 injections SC ont été réalisées à domicile.

21 patients avaient reçu antérieurement une immunoglobuline (Ig) par voie IM pendant une durée moyenne de 64 mois (1893 injections) ; parmi ces patients, 9 avaient aussi eu une injection IV d'Ig.

Résultats sur le critère : taux d'IgG en g/l

Avant la thérapie sous cutanée (SC)	Après 6 mois de thérapie SC
Valeur basale chez les patients n'ayant pas reçu de thérapie antérieure : 1,5 (0,4-4,0)	8,1 (4,6-16,7) pour l'ensemble des patients
Valeur basale chez les patients ayant reçu une thérapie antérieure par Ig IV ou IM : 3,3 (0,4- 12,5)	

Il a été observé moins d'effets secondaires systémiques (fatigue, douleur musculaire, céphalée, nausée, frissons, étourdissement...) avec l'Ig par voie SC (0,93%) que par voie IV (46,3%) ou par voie IM (23,3%) administrée antérieurement.

En moyenne, les 25 patients ayant été traités par Ig SC ont passé 0,2 jours par an à l'hôpital pour des infections de l'appareil respiratoire contre 0,7 jours par an pour les 21 patients traités par Ig IM.

Etude 2 (Gardulf, 1995)

Cette étude a évalué l'efficacité de Gammaglobulin Kabi chez 165 patients âgés de 13 à 76 ans avec une hypogammaglobulinémie primitive (DIVC, déficit immunitaire lié à l'X, déficit combiné en IgG et IgA).

Les patients ont été traités par Ig G sous-cutanée pendant 5 mois à 9 ans.

76 % des patients avaient reçu antérieurement des traitements d'Ig IV ou IM. La dose moyenne a été de 200 à 465 mg/kg/mois, administrée une fois par semaine.

Résultats :

- chez 46 patients traités antérieurement par une Ig IM, les valeurs initiales moyennes des Ig G étaient de 3,0 g/l et ont atteint 6,2 g/l après 6 mois de traitement SC.
- chez 27 patients, traités antérieurement par une Ig IV, les valeurs initiales moyennes des Ig G étaient de 4,9 g/l, et ont atteint 7,3 g/l après 6 mois de traitement SC.
- chez 26 patients non traités antérieurement, les valeurs initiales moyennes des Ig G étaient de 1,7 g/l, ont atteint 6,4 g/l après 6 mois de traitement SC et 8,4 g/l après 36 mois.

Valeurs des Ig G en fonction de la durée du traitement chez les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur :

Mois de traitement	0 N=24	6 N=22	12 N=18	24 N=17	36 N=13
Taux d'IgG en g/l	1,7 (0-4,7)	6,4 (2,3-11,0)	7,5 (2,3-14,7)	8,3 (3,8-14,0)	8,4 (5,3-12,7)

Chez les patients atteints de DIVC ou de déficit immunitaire lié à l'X, il a été observé une corrélation positive significative entre les doses d'Ig administrées et les taux sériques d'Ig atteints.

Les résultats chez les patients avec un déficit d'une sous-classe d'IgG ont été :

	Valeur basale	Taux IgG atteint
IgG1	3,1 g/l	5,5 g/l
IgG2	0,6 g/l	4,1 g/l
IgG3	0,13 g/l	0,22 g/l

87 % des patients ont eu une réaction locale au site d'injection (tuméfaction, douleur, rougeur induration). Ces réactions locales ont été transitoires et sans gravité. Il n'a pas été observé de réaction anaphylactique.

Etude 3 (Hammarström, 1995)

Dans cette étude rétrospective, 17 patients ont été traités par Gammaglobulin Pharmacia SC (50 mg/kg/semaine). Ces patients avaient une immunodéficiência secondaire liée soit à une leucémie lymphoïde chronique, soit à une maladie de Waldenström ou un lymphome.,.

Après 6 mois de traitement, le taux d'IgG est passé de 3,1 à 5,5 g/l.

Il a été observé chez 11 patients sur 17 une diminution du nombre d'admission à l'hôpital pour infection et du nombre de traitements antibiotiques par rapport aux nombres d'admissions et de traitements antibiotiques avant traitement par Ig.

Il n'a été observé ni réaction systémique ni réaction locale au point d'injection.

Etude 4 (Gardulf, 2001)

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance de Gammaglobulin Pharmacia SC (N=3) et de GAMMA NORM (N=6) à la dose de 100 mg/kg/semaine chez 9 femmes enceintes ayant une immunodéficiência (6 DIV C, 3 avec une déficiéncia de sous classe d'Ig G dont une femme avec déficiéncia combinée de sous classe d'IgG et d'IgA).

Les taux sériques d'Ig G des mères ont varié de 6,0 à 8,3 g/l lors de l'accouchement.

Les ratios IgG cordon /mère étaient compris entre 1,0 et 1,5.

Il n'a été observé ni réaction systémique ni réaction locale au niveau du point d'injection.

Etude 5 (Abrahamsen, 1996)

8 enfants âgés de 2 à 8 ans, avec une immunodéficiência primitive ont été traités par Immunoglobuline Pharmacia SC pendant 3 ans en moyenne (de 1,5 à 6 ans).

Les enfants ont reçu de 58 à 149 mg/kg/semaine d'IgG, pendant 2 à 8 ans.

Les taux d'IgG ont atteint 5,2 à 9,6 g/l selon les patients.

Il n'a été observé ni infection grave, ni réaction systémique.

Il a été observé des réactions locales chez 7 des 8 enfants.

3.2. Effets indésirables

Deux études ont évalué spécifiquement la tolérance des immunoglobulines par voie sous cutanée.

Etude 6 (Gardulf, 1993)

Cette étude a évalué la tolérance de Gammaglobuline Kabi 165 mg/ml et de Gammabulin 160 mg/ml sous cutanée (100 mg/kg/semaine) chez 61 patients âgés de 13 à 73 ans, avec un déficit immunitaire primitif (hypogammaglobulinémie, déficit IgA et /ou IgG), pendant 1 mois à 5 ans.

Résultats :

Pendant la période de 1 mois à 5 ans, il a été observé peu de réactions systémiques (0,8%).

Il a été observé 3 cas de réactions modérées (étourdissement, évanouissement, bradycardie, frisson, sensation de chaleur du cou et du visage, paresthésie, bouffée congestive).

Il n'a pas été observé de réaction sévère ni de collapsus.

Etude 7 (Hansen, 2002)

Cette étude a évalué spécifiquement la tolérance, pendant au moins 6 mois, de Gammanorm 165 mg/ml par voie sous cutanée « express » (35 ml/h) chez 44 patients âgés ayant des déficits immunitaires divers, et l'Immunoglobuline Baxter 160 mg/ml par voie IM (100 mg/kg/semaine) chez 6 patients.

Les patients devaient avoir reçu antérieurement un traitement par Ig G SC rapide pendant 6 mois (20 ml/h).

Pendant les perfusions « express », il a été observé 4 effets indésirables systémiques : léger étourdissement, nausée, frissons et céphalée.

Les réactions locales les plus fréquentes ont été : tuméfaction, douleur, rougeur.

Il n'a pas été observé de différence significative de tolérance entre les 2 modes d'administration (rapide et « express »).

3.3. Conclusion

GAMMANORM a montré une efficacité sur l'augmentation du taux plasmatique d'Ig dans le traitement des déficits immunitaires primitifs et secondaires nécessitant un traitement de substitution.

Dans une étude rétrospective (comparaison historique), il a été observé chez les patients traités une diminution du nombre d'admissions à l'hôpital pour infection et du nombre de traitements antibiotiques.

Il est à noter qu'il n'y a pas d'étude comparative directe de traitement par Ig par voie SC et par voie IV. Les seules comparaisons disponibles sont des comparaisons historiques versus un traitement antérieur par Ig IV.

Le profil de tolérance de l'Ig SC, selon les études, semble comparable à celui des autres immunoglobulines humaines, avec cependant moins d'effets indésirables systémiques lorsque l'immunoglobuline est administrée par voie SC que par voie IV (comparaison historique de la voie IV et de la voie SC). Il a été observé plus de réactions locales au point d'injection par voie SC.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Il existe des alternatives.

Malgré leur gravité, le fardeau induit par les déficits immunitaires primitifs ou secondaires est faible dans la mesure où il s'agit de pathologies rares.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles. Toutefois, il persiste chez certains patients (notamment chez les patients sans voie d'abord veineux) un besoin résiduel non couvert auquel GAMMANORM, seule immunoglobuline qui s'administre par voie SC ou IM, pourrait répondre. De plus, compte tenu de son mode d'administration, cette immunoglobuline pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins dans la mesure où ce traitement pourra avoir lieu en ville et non plus uniquement à l'hôpital.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'apport de GAMMANORM en termes de morbi-mortalité et aucun impact sur la morbi-mortalité n'est donc attendu vis-à-vis des thérapeutiques existantes.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité, mais cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GAMMANORM, immunoglobuline par voie sous cutanée, apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III en termes de tolérance par rapport aux immunoglobulines par voie intra-veineuse et dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs et secondaires, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations du CEDIT sur les immunoglobulines normales par voie IV

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

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

Chez l'enfant, ce traitement concerne toutes les variétés de déficits immunitaires génétiques responsables d'un déficit en IgG et/ou d'un défaut de production d'anticorps : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie et/ou déficit de production d'anticorps isolé(s) ou survenant au cours de déficits immunitaire primitifs des lymphocytes T. Le traitement par les Ig peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires primitifs en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées. Le déficit isolé en IgA n'est pas une indication de traitement par Ig.

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

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

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

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

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

Place de GAMMANORM dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place de GAMMANORM (immunoglobuline par voie sous cutanée ou intra musculaire) est celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV.

Les doses d'Ig utilisées pour GAMMANORM sont les mêmes que celles des Ig par voie IV. GAMMANORM constitue une alternative.

GAMMA NORM peut être utilisé chez les patients pour lesquels la voie IV est impossible ou très difficile (patients n'ayant plus de capital veineux périphérique, enfants) et chez les patients pour lesquels l'injection d'immunoglobulines par voie IV est mal tolérée.

L'administration par voie sous cutanée permet également un traitement plus aisé pour les patients en ambulatoire.

La teneur faible en IgA (inférieure à 0,05 %) permet une administration sous surveillance rapprochée chez les patients avec un déficit en IgA.

4.4. Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables permettant de déterminer la population de patients atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires et relevant d'un traitement par immunoglobuline.

Selon les données du CEDIT (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) portant sur 63% de la consommation des immunoglobulines humaines normales de l'AP-HP, 1138 patients seraient traités par immunoglobulines humaines normales.

Parmi ces patients, 360 sont concernés par les indications de GAMMA NORM.

L'AP-HP représente en France 14,8% de la consommation d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 4000 patients seraient susceptibles de recevoir des immunoglobulines humaines normales.

Parmi ces patients, 30 à 40 % (avis d'expert) seraient plus particulièrement susceptibles de bénéficier de ce traitement à domicile (patients sans voie d'abord veineux, patients autonomes), soit 1200 à 1600 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.