



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juin 2011

OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon de 20 ml (CIP : 562 114 9)

Flacon de 50 ml (CIP : 562 058 1)

Flacon de 100 ml (CIP : 562 059 8)

Flacon de 120 ml (CIP : 565 788 0)

Flacon de 200 ml (CIP : 562 060 6)

Flacon de 500 ml (CIP : 571 123 7)

OCTAGAM 100 mg/ml, solution pour perfusion

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

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

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

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

Laboratoire OCTAPHARMA SAS

« Immunoglobuline humaine normale »

Liste I

Médicament à prescription hospitalière.

Code ATC : J06BA02

Date des AMM initiales :

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

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

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu conformément à l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale.

Cette réévaluation fait suite aux modifications que le laboratoire a mis en place pour corriger le surcroît d'événements thromboemboliques survenus suite à une modification de leurs méthodes de production d'OCTAGAM.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

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

1.2. Indication

« OCTAGAM 50 mg/ml

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

OCTAGAM 100 mg/ml

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

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

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

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

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

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

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

- Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM) indiquées dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs :
 - GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable ;
 - SUBCUVIA 160 g/l, solution injectable ;
 - VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable.

2.2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet.

3. RAPPEL DES AVIS PRECEDENTS

OCTAGAM 50 mg/ml : Avis de la Commission de la Transparence en date du 01/12/1999 - 15/12/1999) : Inscription

OCTAGAM 100 mg/ml : Avis de la Commission de la Transparence en date du 10/03/2010 : Inscription

- Service médical rendu : important
- ASMR V par rapport aux IgG sur le marché.

OCTAGAM 50 et 100 mg/ml : Avis de réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence en date du 23/03/2011

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

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Rappel (éléments ayant motivé l'avis de la CT du 23 mars 2011)

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

En effet, au début de 3^{ème} trimestre 2010, l'unité centrale de pharmacovigilance du laboratoire Octapharma a détecté une augmentation au niveau mondial du nombre de cas d'évènements thromboemboliques spontanément rapportés avec OCTAGAM 50 et 100 mg/ml. De janvier à novembre 2010, 87 cas d'évènements thromboemboliques ont été rapportés spontanément dans le monde, contre 46 cas pour les deux années précédentes cumulées (2008 et 2009). En France, 13 évènements thromboemboliques ont été rapportés sur la période de janvier à novembre 2010, contre 8 cas rapportés sur les deux années 2008 et 2009.

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

L'augmentation des déclarations de ces évènements a conduit le comité scientifique de l'agence européenne du médicament (EMA) à recommander la suspension de l'AMM de ces médicaments, ainsi que les retraits des lots présents sur le marché européen. La décision de suspension temporaire des deux AMM a été prise le 4 octobre 2010 par la Commission

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

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

européenne. Le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, a procédé au rappel de l'ensemble des lots d'OCTAGAM 5% et 10%, solution pour perfusion³. L'EMA a demandé à la firme de mettre en évidence les causes expliquant la survenue de ces complications et le détail des mesures correctives mises en place.

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

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

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

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

4.2. Résultats de l'évaluation par le CHMP

Les investigations menées par le comité scientifique (CHMP) de l'EMA en collaboration avec le laboratoire Octapharma ont conduit à l'identification de facteur XI activé présent dans la solution d'OCTAGAM comme cause principale des manifestations thromboemboliques rapportées. En effet, un taux élevé de ce facteur pro-coagulant a été relevé sur la majorité des lots mis en cause dans l'augmentation des événements thromboemboliques. La présence de ce facteur pro-coagulant s'expliquerait par une modification récente du procédé de fabrication d'OCTAGAM.

➤ Actions correctives pharmaceutiques

L'augmentation du nombre d'événements thromboemboliques étant due à un problème de qualité pharmaceutique lié à une modification du procédé de fabrication, les actions correctives menées concernent les étapes du procédé de fabrication en cause. Ainsi, des étapes d'adsorption du facteur XI et des tests de contrôle de la présence du facteur XI (un test en ligne et un test avant libération du produit) ont été ajoutés au procédé de fabrication d'OCTAGAM 50 et 100 mg/ml.

Les tests réalisés, à la demande du CHMP, par les autorités française (AFSSAPS) et allemande (PEI) dans le cadre de la validation du nouveau procédé de fabrication d'OCTAGAM 50 et 100 mg/ml ont révélés que le potentiel thrombogène des nouveaux lots était très faible et comparable aux autres immunoglobulines IV commercialisées en Europe.

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

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

➤ **Actions correctives cliniques**

- **Mise en place d'études observationnelles sur la tolérance et la sécurité d'emploi d'OCTAGAM 50 et/ou 100 mg/mL**

Ce programme d'études a été mis en place par Octapharma afin de documenter un total de 20 000 perfusions chez environ 2 000 patients traités par OCTAGAM 50 et/ou 100 mg/mL dans les indications approuvées par l'AMM. La période de recueil sera de 2 à 3 ans. Chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs, la période d'observation sera au moins de 10 mois. Le calcul de l'effectif est fondé sur la probabilité (à plus de 90%) d'observer au moins deux événements thromboemboliques pour 10 000 perfusions, ou sur la probabilité (à plus de 95%) d'observer 1 événement thromboembolique dans la population d'analyse (n=2000).

Un tableau résumant les études observationnelles, non-interventionnelles mises en place avec OCTAGAM 50 et 100 mg/mL dans le monde est présenté ci-dessous.

Etude (numéro d'enregistrement)	Pays où l'étude est/sera conduite	Spécialités d'Octagam® concernées	Statut de l'étude	Nombre de patients
Gam 10-05 ISRCTTN58800347	Allemagne	100 mg/mL	Début de l'étude en 2008, en cours	Au moins 500 patients
Gam 5-28	Etats Unis d'Amérique	50 mg/mL	Protocole et documents de l'étude soumis à la FDA pour validation	250 patients suivis pendant 1 an
Gam 10-06 Etude Gammatrack	Europe (dont la France, le Royaume Uni, l'Espagne...) Amérique Latine (Brésil) Moyen-Orient	50 et 100 mg/mL	Etude approuvée en France (accord CCTIRS du 21 octobre 2010) pour Octagam® 100 mg/mL Soumission du dossier de l'étude pour Octagam® 50 mg/mL en cours	Au moins 1000 patients pour l'ensemble de l'étude (recrutement compétitif)

- **PSUR (rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance)**

Le calendrier de soumission des PSUR a été révisé afin de renforcer le contrôle des éventuels cas d'événement thromboemboliques pouvant survenir avec OCTAGAM 50 et 100 mg/ml. Un PSUR sera donc soumis aux autorités nationales compétentes tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivront la levée de suspension de l'AMM.

- **Plan de Gestion de Risque**

Un premier Plan de Gestion de Risque (PGR) a été soumis aux évaluateurs dans le cadre de la procédure Article 31/EMA. Le CHMP a souhaité qu'une version complétée de ce PGR soit soumise aux autorités nationales compétentes.

Conclusions de l'évaluation du CHMP

Au vu des données soumises, des inspections réalisées, des réponses apportées par le laboratoire aux questions soulevées par le CHMP sur la qualité et la sécurité des produits, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque est favorable et a émis un avis positif le 14 avril 2011 sur la levée de la suspension des AMM d'OCTAGAM 50 et 100 mg/ml.

4.3. Autres données présentées par le laboratoire

Les données suivantes ont été également versées au dossier :

- une étude clinique d'efficacité et de tolérance d'OCTAGAM 100 mg/ml chez des patients adultes atteints de PTI (n=116), conduite entre juin 2006 et septembre 2008 (dernier

patient inclus), ayant fait l'objet d'une publication⁵.

- une analyse comparative (comparaison de séries historiques) par rapport aux résultats des études réalisées avec les autres IgIV dosées à 100 mg/ml et disponibles en France (PRIVIGEN, KIOVIG), en particulier au plan de la tolérance,
- des données de pharmacovigilance concernant OCTAGAM 50 mg/ml, après 14 années de suivi prospectif (1995 - 2009), correspondant au traitement de plus de 9670 patients, soit 147 000 perfusions (données internes Octapharma AG)⁶. La collecte des données de pharmacovigilance prospective s'est poursuivie en Allemagne, jusqu'à la suspension d'AMM d'Octagam® 50 mg/ml.

Ces données ont montré un bon profil de tolérance avec moins de 1% d'effets indésirables rapportés toutes pathologies confondues. Cependant, ces données sont antérieures à la suspension de l'AMM et ne peuvent être considérées comme pertinentes pour apprécier l'amélioration du risque de survenue d'événements thromboemboliques, avec le nouveau procédé de fabrication, dans le cadre de cette réévaluation.

4.4. Conclusion générale

Les données présentées par le laboratoire dans le cadre de la demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) suite à la décision de la Commission européenne de lever la suspension des AMM d'OCTAGAM 50 et 100 mg/mL portent essentiellement sur les mesures correctives mises en place par le laboratoire Octapharma en collaboration avec le CHMP pour garantir la sécurité d'emploi d'OCTAGAM :

- Actions correctives pharmaceutiques :
 - o mise en place d'étapes additionnelles permettant de restaurer le niveau de qualité de la production d'OCTAGAM,
- Actions correctives cliniques (sur le plan pharmacovigilance) :
 - o mise en place d'un plan de gestion des risques ;
 - o réalisation d'études observationnelles de tolérance et sécurité d'emploi permettant d'apprécier l'amélioration du risque de survenue d'événements thromboemboliques avec le nouveau procédé de fabrication. Ces études devraient être entreprises dès que le produit est réintroduit sur le marché et au plus tard dans les deux mois de la réintroduction. Elles doivent permettre de documenter un total d'au moins 20 000 perfusions chez environ 2000 patients. Les résultats de l'analyse intermédiaire devraient être présentés (aux autorités nationales compétentes) tous les 6 mois.
 - o révision du calendrier de soumission des PSUR. Un PSUR sera soumis aux autorités nationales compétentes tous les 6 mois sur une période de 2 ans.

La Commission de la Transparence prend acte, dans le cadre de la réévaluation du SMR, des données présentées par le laboratoire et de la décision de la Commission européenne du 30 mai 2011 (ampliation Afssaps du 22 juin 2011).

⁵ Robak et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2010 Oct, pp. 15(5): 351-9.

⁶ Debes. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam 5%: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007, pp. 16: 1038-1v047.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. *Service médical rendu*

- Traitement substitutif en cas de :

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

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve que la production future des lots d'OCTAGAM réponde aux normes de qualité requises pour garantir la sécurité d'emploi.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

- Traitement immunomodulateur :

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

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve que la production future des lots d'OCTAGAM réponde aux normes de qualité requises pour garantir la sécurité d'emploi.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

- Allogreffe de moelle osseuse :

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve que la production future des lots d'OCTAGAM réponde aux normes de qualité requises pour garantir la sécurité d'emploi.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

En conclusion :

Sur la base des mesures correctives prévues pour garantir la sécurité d'emploi et sous réserve que la production future des lots d'OCTAGAM réponde aux normes de qualité requises, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par les spécialités OCTAGAM est important dans les indications de l'AMM.

5.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{7,8}

5.2.1. Stratégie thérapeutique générale

❖ Déficits immunitaires primitifs et secondaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

❖ Enfant atteint de sida congénital et avec infections récidivantes.

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

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

1. PTI de l'enfant

Le PTI de l'enfant est le plus souvent une maladie aiguë spontanément résolutive. Les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à $20.10^9/L$ ($20\ 000/mm^3$) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané). Les immunoglobulines IV sont également indiquées lorsqu'un acte médical ou chirurgical fait courir un risque hémorragique ou lorsque la corticothérapie est inefficace.

⁷ CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez un patient ayant un déficit immunitaire primitif. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006, disponible par le lien http://cedit.aphp.fr/index_pub.html

⁸ CEDIT. Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome associés à des infections à répétition. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006, disponible par le lien http://cedit.aphp.fr/index_pub.html

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

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

2. PTI de l'adulte

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

PTI aigu : les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à $20.10^9 /L$ ($20\ 000 /mm^3$) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané).

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

Chez les patients ayant répondu, même transitoirement, aux premières lignes thérapeutiques, il est proposé un retraitement par corticoïdes ou immunoglobulines⁹.

❖ Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte

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

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

Les indications des immunoglobulines sont les suivantes :

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

❖ Maladie de Kawasaki

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

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

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

⁹ Guide HAS – Affection de longue durée. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Octobre 2009

❖ **Allogreffe de moelle osseuse**

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

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

5.2.2. Place d'OCTAGAM dans la stratégie thérapeutique

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

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

5.3. Population cible

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

Selon les données de la mission Juste Prescription des Produits de Santé (ex CEDIT de l'AP-HP)¹⁰, un nombre total de 3 137 patients¹¹ a reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) durant l'année 2009 à l'AP-HP, dont 2 538 traités dans le cadre des indications AMM des IgIV. Il est à noter que selon ce rapport¹², 65% des prescriptions d'IgIV correspondent aux indications de l'AMM (Groupe I), 29% à des protocoles thérapeutiques temporaires (Groupe II), < 0,1% aux indications non reconnues (Groupe III) et 6,7% aux utilisations qui doivent être justifiées dans le dossier du patient (Hors groupe ou Groupe IV).

Les prescriptions dans les indications AMM concernées par OCTAGAM ont été :

- 523 patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP),
- 777 patients atteints de déficit immunitaire secondaire (Myélome et LLC),
- 435 atteints de PTI,
- 6 patients atteints de PTI associé à l'infection par le VIH
- 133 atteints de Syndrome de Guillain-Barré,
- 90 atteints de maladie de Kawasaki,
- 8 enfants infectés par le VIH avec infections bactériennes à répétition

soit un total de 1972 patients traités dans le cadre des indications AMM superposables à celles des spécialités OCTAGAM.

En 2009, l'AP-HP représentait 14,5% de la consommation nationale d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 21 600 patients seraient traités par immunoglobulines (IgIV) humaines normales au niveau nationale, dont 13 600 dans les indications AMM des IgIV (Groupe I) superposables à celles des spécialités OCTAGAM.

5.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

La Commission veut être destinataire des résultats des études observationnelles menées par le laboratoire sur le risque de survenue d'événements thromboemboliques dès leur obtention.

¹⁰ . Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Direction de la politique médicale (DPM)/Secrétariat de la juste prescription. Immunoglobulines humaines normales intraveineuses polyvalentes (IgIV) et sous-cutanées (IgSC) : Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2009. Décembre 2010. <http://prescription.aphp.fr>

¹¹ nombre de patients ayant reçu au moins un traitement par IgIV durant l'année 2009. Ce nombre est parfois augmenté de façon artificielle, un même patient pouvant apparaître avec plusieurs libellés d'indications

¹² En 2009, le classement des indications des IgIV en 3 groupes (Groupe I, II, III) retenu dans ce rapport correspond à celui du référentiel de bon usage national.

ANNEXES

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

STAT HOP C.FIXE = JANVIER 2010 UN=EQUIV.GRAMME	NOVEMBRE 2010 LABORATOIRES	MOB.12M UNITES	PM.UN
FRANCE			
**IMMUNOGLOBULINES		5 577 386	100,00
*SOUS-MARCHE IV		5 000 467	89,66
OCTAGAM	OCTAPHARMA	264 102	5,28
*OCTAGAM 5 %	OCTAPHARMA	263 432	5,27
*OCTAGAM 10%	OCTAPHARMA	670	0,01
TEGELINE	LFB BIOMEDIC.	3 445 644	68,91
SANDOGLOBULINE	CSL BEHRING	217 526	4,35
SANDOGLOBULINE LIQUIDE	CSL BEHRING	0	0,00
GAMMAGARD	BAXTER	106 938	2,14
KIOVIG	BAXTER	400 410	8,01
PRIVIGEN	CSL BEHRING	538 455	10,77
CLAIRYG	LFB BIOMEDIC.	27 393	0,55

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

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