



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 septembre 2008

PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 50 ml (CIP: 572 790-7)

Flacon en verre de 100 ml (CIP: 572 791-3)

Flacon en verre de 200 ml (CIP: 572 793-6)

Laboratoire CSL BERHING

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM : 25/04/2008

Motif de la demande :Inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

1.2. Indications

« Traitement de substitution en cas de :

- Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que :
 - agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
 - déficit immunitaire commun variable
 - déficit immunitaire combiné sévère
 - syndrome de Wiskott-Aldrich
- Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.
- Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur :

- Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré
- Maladie de Kawasaki

Greffe de moelle osseuse allogénique

1.3. Posologie (cf. RCP)

Posologie

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans le traitement de substitution, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en fonction des réponses pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel d'au moins 4 à 6 g/l (mesuré avant la perfusion suivante). Trois à six mois sont nécessaires pour atteindre l'équilibre après l'instauration du traitement. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel, suivie d'au moins 0,2 g/kg de poids corporel toutes les trois semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'intervalle entre les administrations, varie de 2 à 4 semaines.

Les niveaux résiduels doivent être mesurés afin d'ajuster la posologie et l'intervalle de traitement.

Traitement de substitution en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes ; traitement de substitution chez l'enfant infecté par le VIH et avec infections récurrentes.

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

Purpura thrombopénique immunologique

Pour le traitement d'un épisode aigu, 0,8 à 1 g/kg de poids corporel le premier jour, éventuellement répété dans les 3 jours, ou 0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 à 5 jours. Le traitement peut être renouvelé si une rechute survient.

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de poids corporel/jour pendant 3 à 7 jours.

L'expérience clinique est limitée chez les enfants.

Maladie de Kawasaki

1,6 à 2,0 g/kg de poids corporel administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2,0 g/kg de poids corporel en dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant à base d'acide acétylsalicylique.

Greffe de moelle osseuse allogénique

Le traitement par immunoglobuline humaine normale peut être utilisé au cours de la phase de conditionnement ainsi qu'après la greffe.

La posologie est ajustée individuellement pour le traitement des infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte. La dose initiale est généralement de 0,5 g/kg de poids corporel/semaine, initiée 7 jours avant la greffe et jusqu'à 3 mois après celle-ci.

En cas de défaut persistant de production d'anticorps, une dose de 0,5 g/kg de poids corporel /mois est recommandée jusqu'à ce que le taux d'anticorps redevienne normal.

Mode et voie d'administration

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse. Le débit initial de 0,3 ml/kg de poids corporel/h. En cas de bonne tolérance, le débit peut être progressivement augmenté jusqu'à un maximum de 4,8 ml/kg de poids corporel/heure. Dans une étude clinique sur des patients atteints de DIP, le débit de perfusion maximal était de 7,2 ml/kg de poids corporel/heure.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
J06 : IMMUNOSÉRUMS ET IMMUNOGLOBULINES
J06B : IMMUNOGLOBULINES
J06BA : IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES
J06BA02 : Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Administration Intra-Veineuse :

- ENDOBULINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
- GAMMAGARD* 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion
- NANOGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion
- OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 1, 3, 6 et 12 g, poudre pour solution pour perfusion
- SANDOGLOBULINE 120 mg/ml, solution pour perfusion (IV)
- TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion

**population limitée constituée par les patients atteints de déficit en IgA et notamment ceux ayant développé des anticorps anti-IgA.*

Administration Sous-Cutanée ou Intra-Musculaire :

- GAMMANORM, 165 mg/ml, solution injectable
- SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable
- VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable (voie sous-cutanée)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités ayant les mêmes indications que la spécialité PRIVIGEN.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de PRIVIGEN repose sur deux études de phase III ouvertes non comparatives :

- l'étude ZLB03-002CR, réalisée chez 80 patients avec un déficit immunitaire primitif (DIP),
- l'étude ZLB03-003CR, réalisée chez 57 patients avec un purpura thrombopénique idiopathique avec un taux de plaquettes $\leq 20.10^9$ /litres.

Le dossier mentionne également l'étude ZLB03-006CR (phase III, non comparative) dont les résultats ne sont pas disponibles à ce jour.

3.1. Etude ZLB03-002CR

Objectif : Evaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de PRIVIGEN chez des patients avec un déficit immunitaire primitif (DIP).

Méthode : Etude de phase III, non comparative réalisée chez 80 patients avec un DIP (hypo ou agammaglobulinémie ou un déficit immunitaire commun variable DICV) suivis pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de 3 à 70 ans avec un DIP et :

- Une hypo ou agammaglobulinémie liée à l'X ou un DICV,
- un traitement stable par immunoglobulines depuis 6 mois au moins,
- un taux d'IgG ≥ 4 g/L.

Traitement :

PRIVIGEN : 200 à 800 mg/kg de poids corporel administré toutes les 3 ou 4 semaines pendant 12 mois.

Les 80 patients ont reçu 1038 perfusions de PRIVIGEN.

La dose moyenne a été de 457,2 mg/kg chez les patients traités toutes les 3 semaines et de 450,8 mg/kg chez les patients traités toutes les 4 semaines.

Critère principal : Taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves définies par : pneumonie, bactériémie / septicémie, ostéomyélite / arthrite septique, méningite ou abcès viscéral.

L'hypothèse nulle consistait en un taux annuel d'infections graves supérieur ou égal à 1 (test unilatéral, intervalle de confiance à 97,5%).

RESULTATS :

Dans l'analyse en intention de traiter, 6/80 patients (7,5%) ont développé une infection bactérienne aiguë grave lors du traitement par PRIVIGEN : 3 pneumonies, 1 abcès viscéral, 1 ostéomyélite, 1 arthrite septique.

Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves moyen (ITT) a été de 0,08 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 0,182 ; l'objectif fixé par le protocole (< 1) a donc été atteint.

Dans l'analyse en *per-protocole*, 6/70 patients ont développé une infection bactérienne grave ; le taux annuel moyen a été de 0,09 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 0,195.

Tolérance :

Des événements indésirables ont été observés chez 33 patients sur 80 (41,3%).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : céphalées (n=24, 30%), nausées (n=10, 12,5%), frisson (n=9, 11,3%), fatigue (n=9, 11,3%) et vomissements (n=6, 7,5%).

Seize effets indésirables graves et un décès ont été observés.

3.2. Etude ZLB03-003CR

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de PRIVIGEN chez des patients avec un purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

Méthode : Etude de phase III, non comparative, réalisée chez 57 patients avec un PTI suivis pendant 7 jours

Critères d'inclusion :

Patients de 12 à 65 ans avec un PTI et un taux de plaquettes $\leq 20 \cdot 10^9$ /litres.

Traitement :

PRIVIGEN : 1000 mg / kg de poids corporel / jour pendant deux jours consécutifs.

Les 57 patients ont reçu 114 perfusions de PRIVIGEN.

Critère principal : Taux de réponse défini comme le pourcentage de sujets avec un taux de plaquettes $>50 \times 10^9$ / litre dans les 7 jours suivant l'administration de PRIVIGEN.

L'hypothèse nulle consistait en un taux de répondeurs inférieur à 50% (test unilatéral, intervalle de confiance à 97,5%).

RESULTATS :

Dans l'analyse en intention de traiter, un taux de 80,7% [69,2% , 89,3%] de répondeurs a été observé (46/57 patients).

Dans l'analyse en *per-protocole*, un taux de 80,4% [68,7% , 89,1%] de répondeurs a été observé (45/56 patients).

Tolérance :

Les 57 patients ont reçu 114 perfusions de PRIVIGEN.

Des événements indésirables ont été observés chez 46 patients (80,7%).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été : céphalées (64,9%, n=37), fièvre (24,6%, n=14).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de PRIVIGEN ont été évaluées dans le cadre de deux études non comparatives chez les patients avec un déficit immunitaire primitif (DIP) et dans la correction de la thrombopénie observée au cours du purpura thrombopénique idiopathique (PTI).

Dans l'étude ZLB03-002CR, un taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves moyen de 0,08 % a été observé chez les patients avec un DIP.

Dans l'étude ZLB03-003CR, un taux de 80,7% de répondeurs a été observé (46/57 patients) chez les patients avec un PTI.

Les résultats observés dans ces études sont du même ordre que ceux constatés avec d'autres préparations d'immunoglobulines intraveineuses et que ceux décrits dans la littérature.

Aucune étude clinique n'a été fournie pour les indications : « Myélome ou leucémie lymphoïde chronique », « Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH », « Syndrome de Guillain-Barré », « Maladie de Kawasaki » et « Greffe de moelle osseuse allogénique ».

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Traitement de substitution en cas de :

- Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que :
 - agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
 - déficit immunitaire commun variable
 - déficit immunitaire combiné sévère
 - syndrome de Wiskott-Aldrich
- Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) 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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Traitement immunomodulateur :

- Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes.
- Syndrome de Guillain-Barré
- Maladie de Kawasaki

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Greffe de moelle osseuse allogénique

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité PRIVIGEN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations du CEDIT¹ (Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) sur les immunoglobulines normales par voie IV)

❖ 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 immunitaire 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 de 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 une faible débit des perfusions et une surveillance attentive de ce débit. Il est souhaitable de

¹ CEDIT.Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) :Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2004.

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'anti-histaminique ou de corticoïdes.

❖ Enfant atteint de sida congénital et avec infections récidivantes.

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

❖ 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.

PTI aigu : L'efficacité des immunoglobulines IV est souvent transitoire et limitée à 15 à 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 : Les injections répétées d'immunoglobulines IV n'entraînant qu'exceptionnellement une réponse prolongée, leur intérêt n'est pas démontré dans cette indication.

❖ 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 spécialité d'immunoglobuline est supérieure à une autre.

❖ 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 la 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).

Place de PRIVIGEN dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place de PRIVIGEN est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales intraveineuses ayant les mêmes indications. PRIVIGEN n'est pas indiqué chez les patients présentant un déficit en immunoglobulines A et possédant des anticorps anti-Ig A.

4.4. 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 PRIVIGEN est indiqué.

Selon les données du CEDIT², un nombre de patients supérieur à 1858 a reçu des immunoglobulines intraveineuses durant l'année 2004 à l'AP-HP.

A noter que ce chiffre regroupe toutes les indications.

En 2004, l'AP-HP représentait 13.7% de la consommation nationale d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 13600 patients seraient susceptibles de recevoir des immunoglobulines humaines normales.

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 dans les indications et posologies de l'AMM.

² CEDIT. Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) : Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2004.