



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 septembre 2005

SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable
1 flacon en verre de 5 ml : 566 107-7

SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable
20 flacons en verre de 5 ml : 566 108-3

SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable
1 flacon en verre de 10 ml : 566 110-8

SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable
20 flacons en verre de 10 ml : 566 111-4

Laboratoire BAXTER 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 : 08 février 2005

Motif de la demande :Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une immunoglobuline (Ig) humaine s'administrant par voie sous-cutanée ou intra-musculaire et dont le taux en IgA est de 4,8 mg/ml.

1.3. Indications

Traitement de substitution chez l'adulte et les enfants âgés de plus de 12 ans des syndromes de déficits immunitaires primitifs tels que :

- agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- déficits en sous-classes d'IgG associés à des infections à répétition.

Traitement de substitution dans les myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition.

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez l'enfant avec ce médicament.

1.4. Posologie

Posologie

Traitement de substitution :

Le traitement doit être initié et placé sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

Le traitement par voie sous-cutanée doit permettre d'assurer un niveau d'IgG résiduel constant. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg par semaine (fractionnée en plusieurs doses journalières de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel et répartie sur plusieurs jours de la semaine) est recommandée. Après équilibre des taux d'IgG, des doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg.

Les taux résiduels doivent être mesurés de façon à ajuster la dose et l'intervalle d'administration.

L'administration de SUBCUVIA doit se faire de préférence par voie sous-cutanée.

SUBCUVIA peut aussi être administré par voie intra-musculaire. Dans ce cas, la dose cumulative mensuelle doit être divisée en injections hebdomadaires, ou bi-hebdomadaires, de façon à injecter un faible volume de solution lors de chaque administration. Pour diminuer le désagrément pour le patient, chaque injection pourra également se faire dans des sites anatomiques différents.

Mode d'administration

Les immunoglobulines humaines normales peuvent être administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

SUBCUVIA doit être administré par voie sous-cutanée. Dans des cas exceptionnels, quand l'administration sous-cutanée est impossible, SUBCUVIA peut être injecté par voie intramusculaire.

L'administration par **voie sous-cutanée** lors du traitement à domicile doit être instaurée après une formation des patients dispensée par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires. Le patient doit être formé à l'utilisation d'un pousse-seringue, aux techniques d'injection, à la tenue d'un carnet de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effet indésirable grave.

Pour l'administration, il est recommandé d'utiliser un débit initial de 10 ml/h/pompe. La vitesse d'injection initiale peut être augmentée de 1 ml/h/pompe à chaque administration consécutive. Le débit maximal recommandé est de 20 ml/h/pompe. Plusieurs pompes peuvent être utilisées simultanément.

Le site d'injection doit être changé tous les 5 à 15 ml.

Les **injections intramusculaires** doivent être réalisées par une infirmière ou un médecin.

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

2.2.1. Médicaments de comparaison :

- GAMMANORM 165 mg/ml, solution injectable (avis de la commission de la transparence du 6 juillet 2005)
- VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable (non agréé aux collectivités)

2.2.2. Médicaments 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

La documentation fournie par les laboratoires BAXTER, pour soutenir leur demande, a consisté en une série d'études cliniques réalisées sur Subcuvia et son prédécesseur Gammabulin (Subcuvia est le même produit que Gammabulin avec une étape supplémentaire d'inactivation virale) et des études publiées:

- une étude pharmacocinétique de biodisponibilité et de tolérance (qui ne sera détaillée que pour la tolérance) de Gammabulin,
- 1 étude clinique comparative Gammabulin versus Endobulin,
- 1 étude clinique de tolérance,
- 4 études publiées sur l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines par voie sous cutanée dont deux avec Gammabulin.

3.1. Efficacité et tolérance

Etude 1 (IMAG-147) :

Cette étude non comparative a évalué, chez 12 patients âgés d'au moins 18 ans atteints d'hypogammaglobulinémie ou d'agammaglobulinémie, la pharmacocinétique et la tolérance de Subcuvia. Chaque patient a reçu un total de 12 injections pendant 6 mois, avec une dose de 0,2 g/kg, administrées par voie sous cutanée, à des intervalles de 14 jours. Un total de 144 injections a été réalisé.

Résultats :

Tolérance :

Il n' a été observé ni effets indésirable grave ni réaction systémique. Trente neuf effets indésirables d'intensité modérée ont été rapportés par 10 patients dont six effets indésirables imputables à Subcuvia rapportés par un même patient.

Il s'agissait de réactions locales modérées au site d'injection, de type douleur, endolorissement et sueurs. Les autres effets indésirables observés ont été des infections du tractus respiratoire, des infections urinaires, une infection de la lésion, une gastro-entérite, une paralysie faciale, un gain de poids et des adénopathies.

Etude 2 (IMAG-069) :

Cette étude comparative a évalué l'efficacité et la tolérance de Gammabulin sous-cutanée versus Endobuline intra veineuse, chez 30 patients âgés d'au moins 13 ans, atteints de déficits immunitaires primitifs. Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, ouverte et croisée de phase III, s' étant déroulée en Suède et Grande Bretagne.

Les patients ont été traités pendant 1 an par un premier traitement (Gammabulin ou Endobulin) puis par un deuxième traitement (Endobulin ou Gammabulin) pendant 1 an, à des doses allant de 400mg/kg à 600mg/kg par an, suivant le pays.

Le critère principal de jugement était un score infectieux calculé sur la base du nombre d'infections modérées et majeures. Une infection majeure nécessitait une hospitalisation. Les critères secondaires de jugement étaient la durée des infections, l'absentéisme au travail et à l'école et l'altération de la fonction pulmonaire.

Résultats sur le critère principal de jugement : (score infectieux)

analyse ITT	ENDOBULINE	GAMMAGLOBULINE	Différence	Test Wilcoxon
Suède + Royaume Uni (n=26)				
Moyenne	4,12	3,82	0,3	NS
Ecart type	2,66	2,23		
Suède (n=18)				
Moyenne	4,18	4,19	-0,01	NS
Ecart type	2,08	1,92	2,21	
Royaume-Uni (n=8)				
Moyenne	4,00	3,00	1,00	NS
Ecart type	3,85	2,78	2,46	

Il n'a pas été observé de différence significative sur le score infectieux entre les patients sous Gammabulin et ceux sous Endobulin.

Il n'a pas été observé non plus de différence statistiquement significative entre Gammabulin et Endobulin sur les critères de jugement secondaires.

Le taux de survenue d'effets indésirables systémiques a été de 5 % (51 effets indésirables liés à 34/684 injections) sous Ig intraveineuse et de 3,3 % (56 effets indésirables liés à 40/1222 injections) sous Ig sous cutanée.

Les autres effets indésirables sous Ig sous cutanée (7,6 %, 103 effets indésirables liés à 93/1222 injections) ont été locaux, de type rougeur et/ou douleur au site d'injection.

Le taux d'effets indésirables graves sous Endobulin a été de 0,58 % (4 sur 684 injections) et de 0,74 % sous Gammabulin (9 sur 1222 injections). Sur ces 13 événements indésirables aucun n'a été dû au traitement par Endobulin ou Gammabulin.

Etude 3 (IMAG-148) :

Cette étude prospective, randomisée, ouverte a évalué chez 12 sujets sains âgés de plus de 18 ans, la tolérance à court terme de Subcuvia, FMSE-BULIN et TETABULIN. Une surveillance des signes vitaux a été mise en place pendant 24 heures, la survenue d'effets indésirables a été surveillée la semaine suivant l'injection et les paramètres hématologiques, une semaine avant et après l'administration des produits.

Chaque patient a reçu 2 injections de 2 ml (=0,7g), administrées par voie intra-musculaire.

Résultats :

Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Un patient a rapporté une douleur musculaire au point d'injection trois jours après l'injection, imputée à FMSE-BULIN. Des nausées, vomissements et vertiges le lendemain de l'injection ont aussi été rapportés par un patient, non imputés au traitement.

Etudes de la Littérature :

Etude 4 (Konig et al) :

Le but de cette étude prospective et ouverte, a été de rapporter des données d'efficacité et de tolérance du traitement par Ig sous-cutané à domicile, pendant 16 mois, chez des patients âgés de 14 à 58 ans, atteints d'hypo ou d'agammaglobulinémie, de déficit immunitaire commun variable et de déficit en IgG2-IgA. Les patients inclus, traités préalablement par Ig intraveineuse depuis 12 mois, acceptaient d'être traités à domicile par Ig sous cutané. La dose était de 400mg/Kg par mois, répartie en injections hebdomadaires. Les données rétrospectives sous Ig intraveineuse (taux d'infection, effets indésirables)

étaient disponibles. Le critère principal de jugement était le taux global et en sous-classes d'IgG.

Résultats :

Tous les patients inclus, y compris ceux qui présentaient un déficit en sous-classes lors de leur traitement par voie intraveineuse, ont atteint un niveau physiologique d'Ig circulantes. Aucun effet indésirable systémique n'a été relevé. Il n'a pas été noté de nouveaux effets indésirables locaux après le troisième traitement.

Etude 5 (Gardulf et al, 1995) :

Cette étude a évalué la tolérance de Gammaglobulin Kabi et de Gammabulin chez 152 patients âgés de 13 à 76 ans ayant une hypogammaglobulinémie primaire (DVC, déficit immunitaire lié à l'X, déficit combiné en IgG et IgA).

Les patients ont été traités par IgG sous cutanée pendant 5 mois à 9 ans.

76 % des patients (126 sur 152) avaient reçu antérieurement des traitements par Ig intraveineuse ou intramusculaire. La dose moyenne a été de 200 à 465 mg/kg/mois administrée une fois par semaine.

Résultats :

Dans cette cohorte de 126 patients, le taux d'effets indésirables systémiques relevé lors du traitement par voie sous cutanée a été de 0,32 % (106/33 168 injections sous cutané), inférieur à celui relevé pendant le traitement par voie veineuse qui était de 14 % (192/1416 injections intraveineuses) et à celui par voie intramusculaire qui était de 5 % (486/9554 injections intramusculaires). En outre la majorité des 106 effets indésirables par voie sous cutanée ont été d'intensité mineure. 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 6 (Gardulf, 1993)

Cette étude a évalué la tolérance de Gammabulin 160 mg/ml sous cutanée (100 mg/kg/semaine) et de Gammaglobuline Kabi 165 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 chez 3 patients des réactions modérées (étourdissement, lipothymie, 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 Gammabulin 160 mg/ml par voie IM (100 mg/kg/semaine) chez 6 patients et de Gammanorm 165 mg/ml par voie sous cutanée rapide (35 ml/h) chez 44 patients âgés ayant des déficits immunitaires divers.

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

Pendant les perfusions rapides (35 ml/h), 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 »).

3.2. Conclusion

Dans 2 études, dont 1 comparative randomisée, Subcuvia a montré son efficacité :

- sur l'augmentation du taux plasmatique d'Ig dans le traitement des déficits immunitaire primitifs de l'adulte nécessitant un traitement de substitution.
- sur le score infectieux (pas de différence statistiquement significative entre Endobulin et Gammabulin) dans une étude comparative versus Endobuline.

Le profil de tolérance de l'Ig sous cutanée semble comparable à celui des autres immunoglobulines humaines normales, avec cependant moins d'effets indésirables systémiques lorsque l'immunoglobuline est administrée par voie SC que par voie IV, mais plus de réactions locales au niveau du point d'injection.

Il est à noter qu'il n'y a pas d'étude d'efficacité et de tolérance de Subcuvia chez les enfants de moins de 13 ans.

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 sans voie d'abord veineux) un besoin résiduel non couvert auquel SUBCUVIA, qui s'administre par voie SC ou IM, pourrait répondre. De plus, compte tenu de son mode d'administration, cette immunoglobuline est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins dans la mesure où ce traitement pourra être réalisé à domicile et non plus uniquement en milieu hospitalier.

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

En conséquence, 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

SUBCUVIA partage l'amélioration du service médical rendu des immunoglobulines par voie sous cutanée (niveau III) versus les immunoglobulines par voie intraveineuse.

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.

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, 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 indésirables liés à l'administration d'Ig intraveineuse 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 SUBCUVIA dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place de SUBCUVIA (immunoglobuline par voie sous cutanée ou intra musculaire) est la même que 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 SUBCUVIA sont identiques à celles des Ig par voie IV. SUBCUVIA constitue une alternative.

SUBCUVIA peut être utilisé dans le cas de patients chez lesquels la voie intraveineuse est impossible ou très difficile (patients n'ayant plus de capital veineux périphérique, enfants) ou chez qui l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse est mal tolérée.

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

La teneur en IgA (4,8 mg/ml) 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 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 SUBCUVIA.

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.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude chez des patients traités par immunoglobuline sous-cutanée (SC) SUBCUVIA. L'étude aura pour objectif de confirmer, en conditions réelles d'utilisation, la prévention des épisodes infectieux et la tolérance de cette immunoglobuline SC par rapport à celles des immunoglobulines intra-veineuses.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission. En tout état de cause, des résultats préliminaires devront être fournis dans un délai de deux ans.

Une étude conjointe entre les différentes immunoglobulines SC serait souhaitée.