

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 octobre 2016

immunoglobuline humaine normale

PANZYGA 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 214 9 0)
Flacon de 25 mL (CIP : 34009 550 215 0 6)
Flacon de 50 mL (CIP : 34009 550 215 1 3)
Flacon de 100 mL (CIP : 34009 550 215 3 7)
Flacon de 200 mL (CIP : 34009 550 215 5 1)
Flacon de 300 mL (CIP : 34009 550 215 7 5)

Laboratoire OCTAPHARMA SAS

Code ATC	J06BA02 (immunoglobuline humaine normale pour injection intravasculaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans) : - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique pour qui un traitement antibiotique prophylactique a échoué. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau résistant à une immunisation pneumococcique. - Hypogammaglobulinémie consécutive à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) - Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital. Effet immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans): - Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain Barré. - Maladie de Kawasaki. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 11/05/2016 PGR européen validé le 26/11/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à la dispensation des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Sérum immuns et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines normales J06BA02 Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

Le laboratoire OCTAPHARMA sollicite l'inscription de la spécialité à base d'immunoglobuline humaine normale, PANZYGA 100 mg/ml, solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

PANZYGA constitue une nouvelle alternative aux immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses actuellement disponibles. La composition en IgG et les modalités d'administration sont différentes d'une immunoglobuline à l'autre¹. Plus de 95% du contenu en protéines de PANZYGA est composé d'immunoglobulines humaines G (IgG). La distribution des sous-classes d'IgG est la suivante : IgG1 : 65%, IgG2 28%, IgG3 3%, IgG4 4%. La teneur maximale en IgA est de 0,3 mg/ml.

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), dont PANZYGA, sont utilisées d'une part en tant que traitements substitutifs dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) ou acquis, et d'autre part comme traitements immunomodulateurs dans certaines maladies immunologiques.

Conformément aux recommandations de l'EMA² pour le développement clinique des immunoglobulines intraveineuses, les données d'efficacité et de sécurité de PANZYGA ont été évaluées dans le modèle physiopathologique des DIP et le PTI. Sur la base de ces données, les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation de PANZYGA ont été démontrées et PANZYGA a obtenu une AMM dans toutes les indications dites « établies » pour les IVIG.

¹ Se référer au RCP de chacune des immunoglobulines pour plus de précisions.

²EMA. Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/388/95 rev. 1).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans)

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

Effet immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (0-18 ans):

- Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients à haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes.
- Syndrome de Guillain Barré.
- Maladie de Kawasaki.»

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN MEDICAL

Les déficits immunitaires, quelle que soit leur origine, se traduisent par une susceptibilité particulière à développer des infections qui peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une atteinte organique. Les patients atteints de certains déficits immunitaires ont un surrisque de décéder pendant la petite enfance et le développement des survivants se voit souvent altéré.

Bien que la thérapie génique, la greffe de moelle osseuse et la thérapie de substitution avec les immunoglobulines polyvalentes humaines ont eu un impact important sur l'histoire naturelle des déficits immunitaires primaires (DIP), ces interventions entraînent une prise en charge complexe.

Par ailleurs, les maladies immunologiques pour lesquelles PANZYGA a obtenu une AMM (i.e. PTI, Syndrome de Guillain et Barré et Maladie de Kawasaki) peuvent être graves et menacer le pronostic vital. Les immunoglobulines humaines sont indispensables dans leur stratégie thérapeutique.

Dans un contexte d'augmentation constante de la consommation des immunoglobulines humaines polyvalentes et du risque de tension d'approvisionnement pour ces produits en France, l'ANSM et la DGS ont proposé une hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses en septembre 2013 (cf. 10. Place dans la stratégie thérapeutique), afin de permettre aux prescripteurs d'en rationaliser l'utilisation et de garantir un accès pérenne et maîtrisé à ces traitements.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines (IgPv) ont des indications communes à celles de PANZYGA. Elles sont destinées soit à une administration par voie intraveineuse (IV), soit par voie sous-cutanée (SC). Néanmoins, les IgPv administrées par voie SC, à la différence des IgPv intraveineuses (dont PANZYGA), sont indiquées seulement en substitution dans les déficits immunitaires (et non dans le traitement des maladies systémiques auto-immunes ou inflammatoires). De plus, certaines IgPv intraveineuses ont obtenu des indications que PANZYGA ne possède pas. Par ailleurs, la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des IgPv commercialisées, les indications pour lesquelles PANZYGA n'a pas l'AMM ne sont pas montrées. L'ensemble de ces spécialités est pris en charge par la collectivité.

DCI	Indication	SMR	ASMR
IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES			
CLAIRYG <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement substitutif : - 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 (LCC)[†] avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH[‡]. 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. Allogreffe de moelle osseuse.	Important 10/02/2010 (Inscription)	V

GAMMAGARD <i>Baxter</i>	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, • □allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. <u>Ces indications sont réservées aux patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.</u> Traitement immunomodulateur • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, • Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte. • Maladie de Kawasaki	Important 01/12/1999 (Inscription)	I
KIOVIG <i>Baxter</i>	Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants : • Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. • Infections bactériennes récurrentes et VIH congénital[‡]. Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants : • Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki.	Important 21/06/2006 (Inscription)	V

OCTAGAM Octapharma France	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	Important 22/06/2011 (Réévaluation)	Néant
PRIVIGEN CSL Behring	Traitement de substitution chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de : • Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique lorsque le traitement antibiotique prophylactique a échoué. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de stabilisation qui n'ont pas répondu à la vaccination antipneumococcique. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). • Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital. Traitement immunomodulateur chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de : • Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients 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.	Important 03/09/2008	V

TECTASIM Biotest Pharma GMBH	«Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes: • Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH). • SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition. Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes: • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire • Syndrome de Guillain et Barré • Maladie de Kawasaki. »	Important 18/02/2015	V
TEGELINE LFB-Biomédicaments	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, • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. Traitement immunomodulateur: • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, • Maladie de Kawasaki	Important 05/02/1997	I
	• Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	Important 04/05/2001 (Extension d'indicationI)	II
IMMUNOGLOBULINES SOUS-CUTANEES			
GAMMANORM Octapharma France	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.	Important 06/07/2005 (Inscription)	III

HIZENTRA <i>CSL Behring</i>	Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes Traitement de substitution dans le myélome* ou la leucémie lymphoïde chronique[†] avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.	Important 20/07/2011 (Inscription)	V
HYQVIA <i>Baxalta France</i>	Traitement de substitution chez les adultes (≥18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes Traitement de substitution (≥18 ans) dans le myélome* ou la leucémie lymphoïde chronique[†] avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.	Important 16/09/2015 (Inscription)	V

*Dans le myélome multiple, l'AMM de PANZYGA est restreinte aux patients en phase de plateau et n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque

[†]Dans la LCC, l'AMM de PANZYGA est restreinte aux patients chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué

[‡]L'AMM de PANZYGA est restreinte au SIDA congénital avec infections à répétition

Conclusion

L'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses sont des comparateurs cliniquement pertinents de PANZYGA dans les indications de son AMM. Les immunoglobulines destinées à une administration sous-cutanée sont des comparateurs pertinents dans les indications substitutives des déficits immunitaires.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger (Union Européenne)

PANZYGA est enregistré en Europe dans 28 états membres par procédure décentralisée, avec l'Allemagne comme état de référence :

Pays	AMM
Autriche	29/02/2016
Croatie	16/03/2016
Danemark	31/03/2016
Estonie	08/03/2016
Finlande	24/03/2016
France	11/05/2016
Allemagne	15/02/2016
Hongrie	29/02/2016
Islande	03/03/2016
Irlande	15/04/2016
Italie	20/04/2016
Lettonie	17/03/2016
Lituanie	29/04/2016
<i>Luxembourg</i>	<i>En attente</i>
Malte	23/02/2016
Pays-Bas	18/03/2016
Norvège	21/03/2016
Pologne	05/04/2016
Suède	14/04/2016
Royaume-Uni	24/02/2016

► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	Population
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études fournies à l'appui de la demande d'inscription ont été réalisées selon les recommandations de l'EMA³ concernant le développement clinique des immunoglobulines humaines pour administration intraveineuse. Il est à noter que les recommandations actuelles sont plus strictes et préconisent la réalisation d'études comparatives randomisées.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de PANZYGA repose essentiellement sur deux études cliniques de phase III, non comparatives:

- l'étude NGAM-01, ayant évalué l'efficacité et la sécurité de PANZYGA chez 51 patients âgés de 2 à 75 ans présentant un DIP, suivis pendant 12 mois,
- l'étude NGAM-02, ayant évalué l'efficacité et la sécurité de PANZYGA chez 40 patients adultes âgés de 18 à 65 ans présentant un PTI avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/L$, suivis pendant 63 jours.

³EMA. Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/388/95 rev. 2).

Une étude d'extension de l'étude NGAM-01 a évalué la sécurité d'administration de PANZYGA à la vitesse de perfusion maximale (8,4 mL/kg/h) chez 21 patients, suivis pendant 3 à 4 mois. Les données de tolérance de cette étude (NGAM-05) sont présentées dans ce dossier.

08.1 Efficacité

8.1.1 Déficits Immunitaires Primitifs (DIP)

Une étude prospective, non comparative, a été réalisée chez 51 patients âgés de 2 à 75 ans, atteints de déficits immunitaires primaires (déficit immunitaire commun variable [DICV] ou agammaglobulinémie). Tous les patients étaient préalablement traités par des IgIV depuis plus de 6 mois.

Durant l'étude, les patients recevaient une perfusion IV de PANZYGA à une dose moyenne de 200-800 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines. Le schéma posologique était adapté individuellement selon le traitement antérieur. La vitesse de perfusion était de 0,2-0,8 g/kg à débit croissant, jusqu'à 0,08 mL/kg/min au maximum.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux d'infections bactériennes graves (IBG) par patient-année de traitement.

Durant l'étude, 2 patients ont contracté 4 IBG (pneumonies). Avec 49,2 années d'exposition patient au total, le critère d'évaluation principal était de 0,08 IBG/ patient-année, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % de 0,5.

Au total, 39 patients (76,5%) ont contracté 185 infections. Le taux annualisé d'infections par patient a été de 3,68. Les infections touchaient le plus souvent le tractus respiratoire supérieur et inférieur, ainsi que le tractus gastro-intestinal.

Les autres paramètres évalués durant l'étude, tels que l'utilisation d'antibiotiques, les jours d'absentéisme de l'école ou du travail et les journées d'hospitalisation dues à une infection, ont été similaires aux autres IgIV actuellement disponibles.

8.1.2 Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

Une étude prospective, non comparative, a été réalisée chez 40 patients âgés de 18 à 65 ans, atteints de thrombocytopénie immune primaire depuis au moins 12 mois, et préalablement traités.

Durant l'étude, les patients recevaient une perfusion IV de PANZYGA à une dose 1g/kg pendant 2 jours consécutifs. La vitesse de perfusion moyenne était de 0,6 g/kg à débit croissant, jusqu'à 0,08 mL/kg/min au maximum.

Le critère principal était la réponse plaquettaire (RP), définie selon les recommandations de la FDA, comme une augmentation de la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ dans les 7 jours suivant la première injection. Une RP a été observée chez 29 patients (80 %).

La réponse alternative (RA) était définie selon les recommandations de l'EMA, comme une augmentation de la numération plaquettaire $\geq 30 \times 10^9/L$, avec numération doublée par rapport à la valeur initiale, confirmée par 2 dosages espacés d'au moins 7 jours, et une absence de saignement. Une RA a été observée chez 24 patients (66,7 %).

La réponse complète (RC) était définie selon les recommandations de l'EMA, comme l'augmentation de la numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ mesurée lors d'au moins 2 dosages espacés d'au moins 7 jours, sans nouveau saignement. Une RC a été observée chez 18 patients (50,0 %).

Une perte de RA/RC était observée lorsque les critères de RA/RC étaient remplis dans un premier temps puis une détérioration secondaire était observée avec une baisse de la numération plaquettaire à $< 30 \times 10^9/L$ (RA) ou $< 100 \times 10^9/L$ (RC), ou avec une baisse de la numération plaquettaire à moins du double de la valeur initiale, ou avec la survenue d'un saignement. Concernant la perte de RA, 11 des 24 patients (45,8 %) ayant rempli les critères de RA ont connu une perte de réponse. Une perte de RC a été observée chez 14 des 18 patients (77,8 %) ayant rempli les critères de RC.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude NGAM01

La dose moyenne reçue était de 485 mg/kg par injection. Près de 90% des patients ont reçu le traitement à la dose maximale autorisée (4,8 mL/kg/h).

Quarante-huit patients (94,1%) ont présenté au moins un EI durant l'étude. Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement. La majorité des EI étaient classés en léger (23%) ou modéré (57%). Seize patients (31,4%) ont eu 60 EI liés au traitement : maux de tête (17,6%), nausées (7,8%), fièvre (5,9%), et douleurs abdominales (5,9%).

Cinq patients (9,8%) ont eu 7 effets indésirables graves. Parmi eux, aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Trente-huit patients (74,5%) ont eu des EI liés à l'injection de PANZYGA. Au total, 4,7% des injections ont été mal tolérées (≥ 1 EI associé).

► Etude NGAM05

Vingt-et-un patients sur les 51 de l'étude NGAM01 (41%) ont participé à l'étude d'extension.

La dose moyenne reçue était de 542 mg/kg. Près de 90% des patients ont reçu le traitement à la dose maximale autorisée.

Dix-sept patients (81%) ont eu 69 EI durant l'étude. Pour 4 patients (19%), les EI étaient liés au traitement : infections (42,9%) et troubles gastro-intestinaux (33,3%).

Huit patients (38%) ont rapportés 12 EI durant l'injection et dans les 72 heures suivantes. Au total, 6,3% des injections ont été mal tolérées (≥ 1 EI associé). Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux (19%). La moitié de ces EI sont survenus à la vitesse de perfusion maximum (8,4 mL/kg/h).

► Etude NGAM02

La durée de traitement moyenne était de 1,93 jour. La dose moyenne administrée était de 1,90 g/kg. La majorité des patients (97,5%) ont reçu le traitement à la dose maximale de 4,8 mL/kg/h.

Durant l'étude, parmi les patients inclus, 9/40 ont interrompus prématurément le traitement :

- 2 décès, non liés au traitement (hématome cérébral, sepsis) ont été observés.
- 1 arrêt de traitement suite à un EI non lié au traitement (détérioration de la PTI)
- 3 arrêts de traitement liés à des EI considérés comme liés au traitement (frisson et anémie, maux de tête, nausées et fièvre)
- 3 retraits de l'étude sur décision de l'investigateur

Six patients (15%) ont présentés 10 EI graves, parmi eux un seul a été considéré comme lié au traitement (méningite aseptique) ; deux ont été d'issue fatale.

Trente patients (75%) ont rapportés un nombre total de 122 EI. Parmi eux, 23 patients (57%) ont eu 58 EI considérés comme liés au traitement (47,5%), principalement : maux de tête, fièvre et nausées. Les EI étaient classés en léger (70%), modéré (18%) et sévère (12%). Cinq EI ont entraîné un arrêt de traitement (frissons, céphalées, fièvre, nausées).

Vingt-quatre patients (60%) ont eu des effets indésirables liés à l'injection. Au total, 32,5% des injections ont été mal tolérées (≥ 1 EI associé). Les plus fréquents ont été : maux de tête, fièvre, nausées et vomissements.

8.2.2 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité

« Des effets indésirables, tels que frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, hypotension artérielle et douleurs lombaires peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines polyvalentes peuvent entraîner une baisse brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même lorsque le patient n'a pas révélé hypersensibilité lors des précédentes administrations.

Des cas de méningites aseptiques réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines polyvalentes. Des réactions hémolytiques réversibles ont été observées chez les patients, notamment chez ceux de groupe sanguin A, B et AB. Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après un traitement par Ig IV à forte dose (voir également rubrique 4.4 du RCP).

Des augmentations du taux sérique de créatinine et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.

Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, AVC, embolie pulmonaire et thromboses veineuses profondes.

Pour plus d'information sur la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4. du RCP »

Tableau 1 : Fréquence⁴ des effets indésirables dans les études cliniques.

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA selon la séquence :	Effet indésirable	Fréquence par perfusion
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse†, anémie, leucopénie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Méningite aseptique, hypoesthésie, vertiges	Peu fréquent
Affections oculaires	Prurit de l'œil	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Douleur auriculaire	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Peu fréquent

⁴ Les fréquences ont été évaluées à l'aide des critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA selon la séquence :	Effet indésirable	Fréquence par perfusion
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Vomissements, douleurs abdominales, gêne abdominale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, myalgies, douleur ou raideur musculo-squelettique	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
	Frissons, douleur thoracique, douleur, sensation de froid, asthénie, fatigue, prurit au site de perfusion	Peu fréquent
Investigations	Enzymes hépatiques élevées	Peu fréquent

† : cas infraclinique

Les réactions suivantes ont été signalées en lien avec le traitement par Ig IV et peuvent également survenir après l'administration de Panzyga.

Tableau 2 : Autres effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, œdème angioneurotique, œdème de la face
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Surcharge liquidienne, (pseudo)hyponatrémie
Affections psychiatriques	Agitation, état confusionnel, anxiété, nervosité
Affections du système nerveux	Accident cérébrovasculaire, coma, perte de conscience, convulsion, encéphalopathie, migraine, trouble de la parole, photophobie, paresthésie, tremblement
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, angine de poitrine, bradycardie, palpitations, cyanose
Affections vasculaires	Insuffisance circulatoire périphérique ou collapsus de la circulation périphérique, phlébite, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Insuffisance respiratoire, apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, sibilances
Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Dysfonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, exfoliation cutanée, érythème (polymorphe), eczéma, urticaire, rash (éruption érythémateuse), dermatite (bulleuse), prurit, alopecie

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Extrémités douloureuses, cervicalgies, contractures musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrose osmotique, douleurs rénales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection, gêne thoracique, bouffée de chaleur, syndrome grippal, sensations de chaleur, bouffées congestives, œdèmes, léthargie, sensation de brûlure, hyperhidrose, malaise
Investigations	Test de Coombs direct positif, vitesse de sédimentation des érythrocytes faussement élevée, saturation en oxygène diminuée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion (TRALI)

Données de tolérance en pédiatrie issues des études cliniques

« Aucune différence majeure n'a été observée dans la proportion d'enfants et d'adolescents connaissant des effets indésirables par rapport à celle des adultes.

Les effets indésirables liés à la classe de systèmes d'organes « Infections et infestations » étaient les plus fréquents dans toutes les tranches d'âge. Cependant, ils ont été signalés à un pourcentage plus élevé chez les enfants et les adolescents. La même différence a été observée pour les effets indésirables de la classe des affections gastro-intestinales. Un pourcentage plus élevé d'effets indésirables appartenant à la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » a également été observé chez les patients des tranches d'âge pédiatriques. »

8.2.3 Données issues du PGR

PANZYGA fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen, dont la dernière version a été validée le 26/11/2015.

Résumé des risques :

Risques importants identifiés	- Événement thromboembolique (ETE) - Réaction méningée aseptique - Réaction d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques - Insuffisance rénale aiguë (IRA) - Hémolyse
Risques importants potentiels	- Transmission d'agents infectieux - Interaction avec des virus vivants atténués et des tests sérologiques
Information manquante importante	- Sécurité chez les personnes âgées - Exposition durant la grossesse et l'allaitement - Sécurité chez les patients insuffisants rénaux/hépatiques

Mesures de minimisation des risques mises en place :

Risques identifiés	Pharmacovigilance de routine et activités supplémentaires
Événement thromboembolique	- Evaluation soigneuse des patients à risque - Hydratation adéquate avant perfusion - Vitesses basses de perfusion - Surveillance des patients (signes/symptômes d'ETE)
Réaction méningée aseptique	- Hydratation adéquate avant et pendant perfusion - Vitesses basses de perfusion -Prémédication (paracétamol ± codéine, antihistaminiques) chez patients sensibilisés
Hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques	- Prémédication (corticoïdes, antihistaminiques) chez les patients à risque

Insuffisance rénale aiguë (IRA)	- Evaluation des patients avec ATCD rénaux - Eviter les perfusions d'IgG IV contenant du sucrose - Hydratation adéquate avant et pendant perfusion - Vitesses de perfusion basses - Surveillance (fonction rénale et élimination urinaire)
Hémolyse	- Surveillance des patients (Hb, hématocrite, signes d'anémie)
Transmission d'agents infectieux	- Process de fabrication apportant 3 étapes inactivation/élimination virale
Interaction avec des virus vivants atténués et des tests sérologiques	- Après administration de Panzyga®, un intervalle de 3 mois doit être observé avant tout vaccin vivant atténué. Pour la rougeole, un délai de 1 an peut être nécessaire. Le statut en AC doit donc être vérifié avant cette vaccination

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de PANZYGA repose sur deux études cliniques non comparatives, qui ont inclus des patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP) dans l'une, et des patients atteints d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) dans l'autre. Une étude d'extension a évalué la tolérance d'une administration à une vitesse de perfusion plus élevée dans les DIP.

Les effectifs de ces études étaient limités (n= 51 et n=40). Douze patients (23%) étaient des enfants (≤ 12 ans) dans la l'étude DIP et l'étude PTI n'a inclus que des patients adultes (> 18 ans). Les patients atteints de DIP ont reçu le traitement et ont été suivis pendant 1 an, ceux atteints de PTI ont été traités pendant 2 jours et suivis pendant 63 jours.

Les critères de jugement cliniques préconisés par les recommandations de l'EMA ont été évalués. Dans les DIP, le taux global annuel d'infections bactériennes graves n'a pas dépassé la limite prédéfinie de 1 (taux de 0,08, avec limite supérieure de l'IC 99 % de 0,5). Dans le PTI, un taux de réponse selon les critères de l'EMA de 67% a été rapporté (critère secondaire).

Les données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines disponibles.

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

Néanmoins, le plan méthodologique de ces études (absence de comparaison avec des données historiques ou avec un traitement actif) ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance de PANZYGA par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place des immunoglobulines humaines normales par voie IV (IgIV) dans la stratégie thérapeutique de leurs différentes indications fait l'objet de recommandations françaises⁵.

Afin d'assurer la continuité de la disponibilité des immunoglobulines en quantités suffisantes pour répondre aux besoins du marché français, une proposition de hiérarchisation de leurs indications (AMM et hors AMM), a été faite par l'ANSM et la DGS (septembre 2013). Seules sont rappelées dans cet avis les indications pour lesquelles les spécialités ont une AMM.

⁵ Immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. CLAIRYG, FLEBOGAMMADIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE. Recommandations de la Juste Prescription de l'Ile de France. AP-HP, 2002, révisée en janvier 2014.

1) Indications prioritaires :

- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain-Barré de l'enfant

2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques :

- Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection.

► Place de PANZYGA dans la stratégie thérapeutique :

PANZYGA 100 mg/ml, solution pour perfusion constitue une alternative aux autres immunoglobulines humaines normales administrables par voie IV. Sa mise à disposition sur le marché français contribue à éviter les situations de pénurie en France.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Traitement substitutif

- **Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps ;**
- **Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué ;**
- **Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque ;**
- **Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH) ;**
- **SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition ;**

▮ 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.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

ISP :

Aucune donnée de morbi-mortalité et de qualité de vie versus les comparateurs actuellement disponibles n'a été fournie dans le traitement des déficits immunitaires. La mise à disposition d'une nouvelle immunoglobuline IV est susceptible de contribuer à éviter les situations de pénurie en France. Cependant l'impact sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable. Ainsi PANZYGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

10.1.2 Traitement immunomodulateur

- **Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire ;**
- **Syndrome de Guillain et Barré ;**
- **Maladie de Kawasaki.**

▮ Ces maladies 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.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

ISP :

Aucune donnée de morbi-mortalité et de qualité de vie versus les comparateurs actuellement disponibles n'a été fournie dans le traitement des déficits immunitaires. La

mise à disposition d'une nouvelle immunoglobuline IV est susceptible de contribuer à éviter les situations de pénurie en France. Cependant l'impact sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable. Ainsi PANZYGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PANZYGA est important dans les indications de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

PANZYGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales intraveineuses.

010.3 Population cible

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant de déterminer la population de patients relevant d'un traitement par immunoglobuline dans les différentes pathologies pour lesquelles PANZYGA est indiqué.

Selon les données de la mission Juste Prescription des Produits de Santé (ex CEDIT de l'AP-HP)⁶, un nombre total de 3 349 patients⁷ a reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) durant l'année 2010 à l'AP-HP, dont 2 588 traités dans le cadre des indications AMM des IgIV.

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

- 466 patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP),
- 1002 patients atteints de déficit immunitaire secondaire (Myélome et LLC),
- 462 atteints de PTI,
- 129 atteints de Syndrome de Guillain-Barré,
- 90 atteints de maladie de Kawasaki,
- 12 enfants infectés par le VIH avec infections bactériennes à répétition,

soit un total de 2 161 patients traités dans le cadre des indications AMM superposables à celles des spécialités PANZYGA.

En 2010, l'AP-HP représentait 15% de la consommation nationale d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 14 500 patients seraient traités par immunoglobulines (IgIV) humaines normales au niveau national dans les indications AMM superposables à celles des spécialités PANZYGA.

La population cible de PANZYGA dans l'ensemble de ses indications AMM est estimée à environ 14 500 patients. Cependant, la consommation d'immunoglobulines ayant très probablement augmentée depuis 2010 cette population est sous-estimée.

⁶ . 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 2010. Avril 2012. <http://jprescription.aphp.fr>

⁷ 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