



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2019

immunoglobuline humaine normale

KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion

B/1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 373 272 6 8)
B/1 flacon de 25 mL (CIP : 34009 373 273 2 9)
B/1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 373 274 9 7)
B/1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 373 275 5 8)
B/1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 373 284 4 9)
B/1 flacon de 300 mL (CIP : 34009 577 784 5 3)

Laboratoire SHIRE FRANCE

Code ATC	J06BA02 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 19/01/2006 (procédure centralisée) Rectificatif d'AMM du 05/03/2019 (objet de cet avis) : Extension d'indication dans la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang 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.
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité KIOVIG dans le « Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ».

Cette extension d'indication fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V¹.

La Commission avait déjà évalué KIOVIG dans son avis initial du 21/06/2006 puis dans une extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale le 29/02/2012. Dans toutes les indications déjà évaluées, KIOVIG a obtenu un SMR important et une ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie I.V.

03 INDICATIONS

« Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antibiotique inefficace et présentant soit un déficit avéré en anticorps spécifiques (DAAS)², soit un taux d'IgG < 4 g/l.

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.

¹ European medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

² DAAS = défaut de réponse vaccinale définie par au moins un doublement du titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique utilisant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques.

- Maladie de Kawasaki (en association avec de l'acide acétylsalicylique ; voir 4.2).
- **Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).**
- Neuropathie motrice multifocale (NMM). »

04 POSOLOGIE

« Dose de charge : 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours consécutifs

Doses d'entretien : 1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, l'instauration d'un traitement à long terme sera laissée à la discrétion du médecin selon la réponse et le maintien de la réponse du patient. Il est possible que la posologie et les intervalles posologiques doivent être adaptés de manière individuelle selon l'évolution de la maladie. »

05 BESOIN MEDICAL³

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie auto-immune.

D'après les Cahiers d'Orphanet mis à jour en janvier 2019, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000⁴. Les PIDC peuvent se manifester à tout âge, plus souvent vers 50 ans⁵.

Il s'agit d'une pathologie grave émaillée de complications graves : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients.

Les signes cliniques incluent : faiblesse symétrique progressive des muscles proximaux et distaux des membres inférieurs et/ou supérieurs avec récupération partielle ou complète entre les crises, sensibilité altérée et diminution/abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT). L'évolution se fait par rechutes (30% des cas), de façon chronique et progressive (60%), ou monophasique avec une récupération permanente généralement totale (10%).

La PIDC peut être associée à : hépatite C, maladie inflammatoire intestinale, lymphome, VIH, transplantation, mélanome ou maladies du tissu conjonctif. Elle pourrait être due à une réaction immunitaire entraînant une démyélinisation segmentaire ou multifocale, puis une perte axonale progressive.

Le diagnostic est envisagé devant une neuropathie démyélinisante progressive depuis 2 mois, avec chez certains patients des antécédents infectieux. Elle peut aussi apparaître plus de 8 semaines après un syndrome de Guillain-Barré (SGB).

Le diagnostic repose sur les résultats cliniques, biologiques et électrophysiologiques. L'étude du LCR et la biopsie nerveuse sont indiquées en fonction de la clinique. Quand les manifestations durent depuis au moins 2 mois, l'électroneuromyogramme (ENMG) confirme le diagnostic si 3 des critères suivants sont présents sur plusieurs nerfs : blocs partiels de conduction des nerfs moteurs, ralentissement de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, allongement de la latence distale et des latences des ondes F.

L'IRM peut révéler un renforcement par le gadolinium et un élargissement de la racine des nerfs proximaux. L'hyperprotéinorachie isolée et la démyélinisation/remyélinisation, souvent associées à une inflammation sur la biopsie nerveuse, renforcent le diagnostic. La biopsie n'est recommandée qu'en cas de suspicion de PIDC avec ENMG non concluant. Il faut discuter la PIDC devant une neuropathie multifocale ou généralisée de cause inconnue.

³ Vallat J M. Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique. Orphanet, décembre 2010

⁴ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2019 - Numéro 2

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf page 7

⁵ Lozeron P. Polyradiculonévrites chroniques. EMC Neurologie 2015; 12

Le diagnostic différentiel inclut certaines polyneuropathies chroniques secondaires (gammopathies monoclonales, diabète, neuropathies toxiques) et neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth ou polyneuropathie amyloïde familiale).

Le traitement vise à limiter la réponse immune pour stopper l'attaque des nerfs et permettre la remyélinisation et la régénération axonale. Il dépend de la gravité de la PIDC, de l'âge, de l'état global du patient et des contre-indications aux traitements validés : corticostéroïdes, perfusion d'immunoglobulines (Ig I.V), plasmaphérèse.

Les formes purement motrices sont traitées préférentiellement par des Ig I.V plutôt que par des corticoïdes. Dans les autres formes l'abstention thérapeutique est possible en cas de formes peu graves ; puis sont proposés successivement en fonction de la gravité, corticothérapie, plasmaphérèse ou combinaison stéroïdes- Ig I.V.

Les cas réfractaires peuvent recevoir des immunosuppresseurs.

Dans l'indication du traitement immunomodulateur de la PIDC, plusieurs autres spécialités d'Ig I.V sont disponibles : TEGELINE, PRIVIGEN, OCTAGAM, CLAIRYG.

GAMMAGARD, est une autre Ig I.V qui n'a pas l'AMM dans le traitement des PIDC, bien que la classe des Ig I.V soit recommandée dans cette indication (Cf chapitre 09 Stratégie thérapeutique). HIZENTRA, une Ig S.C, a également obtenu l'indication dans la PIDC, uniquement en traitement d'entretien après stabilisation par des Ig I.V.

Par conséquent, le besoin médical est couvert par ces immunoglobulines.

Cependant, étant donné les tensions récurrentes sur l'approvisionnement⁶, il persiste un besoin en immunoglobulines humaines normales.

⁶ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Immunoglobulines humaines

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Immunoglobuline administrée par voie intraveineuse					
TEGELINE (Ig humaine) <i>LFB Biomédicaments</i>	Polyradiculonévrites inflammatoires démýelinisantes chroniques (PIDC)	27/01/2010	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints de PIDC.	Oui
PRIVIGEN (Ig humaine) <i>CSL Behring</i>		16/10/2013		ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites.	
OCTAGAM (Ig humaine) <i>Octapharma France</i>		04/02/2015		ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN).	
CLAIRYG (Ig humaine) <i>LFB Biomédicaments</i>		06/12/2017		ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN, OCTAGAM).	
Immunoglobuline administrée par voie sous-cutanée					
HIZENTRA (Ig humaine) <i>CSL Behring</i>	Traitement d'entretien des PIDC après stabilisation par des IG I.V.	17/04/2019	Important	ASMR V dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN, OCTAGAM, CLAIRYG).	Oui

GAMMAGARD est une autre Ig I.V qui n'a pas l'AMM dans le traitement des PIDC, bien que la classe des Ig I.V soit recommandée dans cette indication.

6.1.2 Corticoïdes

Les corticoïdes disposant d'une AMM dans la PIDC sont : CORTANCYL (prednisone), SOLUPRED (prednisolone), BETNESOL (bétaméthasone), CELESTENE (bétaméthasone), et DECTANCYL (dexaméthasone). Ils ont tous un SMR important.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) sont également des traitements de la polyradiculonévrite, pour les populations de patients non répondeurs aux Ig I.V et aux corticoïdes.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres immunoglobulines humaines IV disponibles sur le marché ainsi que les corticoïdes. HIZENTRA est un comparateur pertinent uniquement en traitement d'entretien après stabilisation.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

KIOVIG dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Belgique	Non	/
Espagne	Non	/
Italie	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Dans l'indication de l'AMM

08 ANALYSE ET RESUME DES DONNEES DISPONIBLES

► Efficacité

La demande d'extension d'indication dans la PIDC fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V. à la demande de l'EMA¹.

Par ailleurs, d'après les guidelines de l'EMA sur la méthodologie des études cliniques des Ig I.V⁷, si l'efficacité de l'Ig est établie dans le traitement des syndromes d'immunodéficiences primaires et de la thrombocytopénie immune primaire, il est possible d'extrapoler ces résultats d'efficacité dans le traitement des PIDC sans réaliser d'autres études cliniques dans cette indication si cela est correctement justifié.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni l'étude clinique de Kuitwaard et al⁸. Il s'agit d'une étude d'équivalence, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant KIOVIG versus GAMMAGARD dans le traitement des PIDC chez des patients déjà équilibrés avec GAMMAGARD, Ig IV. A noter qu'à ce jour GAMMAGARD n'a pas d'AMM en France dans le traitement de la PIDC, bien que les Ig I.V soient recommandées dans cette indication. Au total, 27 patients ont été inclus dans l'analyse, 14 dans le groupe KIOVIG et 13 dans le groupe GAMMAGARD. Les 4 doses d'Ig I.V administrées dans la phase de traitement en double aveugle étaient maintenue identiques à celles que recevait le patient avant le début de l'étude. Le critère de jugement principal était la différence de score moyen ODSS (Overall Disability Sum Score) : Il s'agit d'une échelle composite comportant une échelle d'incapacité des membres supérieurs et des membres inférieurs établie à partir d'une évaluation fonctionnelle et validée pour le suivi des neuropathies inflammatoires chroniques, ce score est compris entre 0 (pas de signes d'invalidité) et 12 (incapacité majeure). Ce critère est déterminé par la différence moyenne de score ODSS entre le score à l'inclusion et le score moyen des 4 injections en double aveugle. Il était établi, qu'une différence d'ODSS entre les 2 groupes inférieure à 1 point permettait de conclure à l'équivalence entre KIOVIG et GAMMAGARD (l'IC 95 % de la différence de score moyen ODSS devait être compris entre [-1 et +1]).

L'équivalence de KIOVIG par rapport à GAMMAGARD a été démontré sur la différence moyenne du score ODSS avec une différence de 0.004 (IC95% = [-0,4 ; 0,4]), l'intervalle confiance étant bien compris entre [-1 et +1] comme défini dans le protocole.

⁷ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018 EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev 3

⁸ Kuitwaard, K et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2010; 81: 1374-9.

Le laboratoire a également fourni d'autres études déjà évaluées par la Commission de la Transparence dans l'avis de la CT de CLAIRYG⁹ qui confirment l'usage bien établi des Ig I.V dans le traitement des PIDC :

- l'étude ICE (Hughes 2008)¹⁰ : étude comparative Ig I.V (GAMUNEX) versus placebo, randomisée, double-aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme d'une Ig intraveineuse purifiée chez des patients avec PIDC.
- une revue Cochrane (Eftimov 2013)¹¹ évaluant l'efficacité des Ig I.V en termes d'amélioration clinique dans le traitement des PIDC.

► Tolérance

Dans l'étude de Kuitwaard et al.⁸, il n'y a pas eu de différence majeure du nombre d'effets indésirables rapportés entre les deux traitements.

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR de KIOVIG couvrant la période du 01 juin 2017 au 31 mai 2018. Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

Les données de tolérance ont été actualisées dans le RCP depuis la dernière évaluation par la Commission (Cf. tableau face/face du RCP en Annexe 012). Ces données sont en concordance avec le profil déjà connu de KIOVIG et commun aux autres immunoglobulines IV.

► En conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP Européens au regard de l'indication bien établie des Ig I.V dans la PIDC,
- des données de tolérance connues de cette spécialité,

KIOVIG contribue à répondre au besoin médical identifié dans le traitement de la PIDC, au même titre que les autres Ig I.V.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Selon les recommandations françaises du CEDIT 2008¹² et de l'AP-HP 2014¹³, ainsi que les recommandations européennes (EFN/PNS 2010¹⁴), les IG I.V représentent le traitement de 1^{ère} intention des PIDC, au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques. Toute instauration de traitement et renouvellement de traitement nécessite l'avis d'un RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS¹⁵.

⁹ Cf. avis de la CT CLAIRYG du 06 décembre 2017. Disponible sur www.has-sante.fr

¹⁰ Hughes RA et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44

¹¹ Eftimov F et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797

¹² Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Immunoglobulines humaines normales intraveineuses (Ig IV) et sous-cutanée (Ig SC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2006. Décembre 2007. AP-HP, Direction de la politique médicale.

¹³ JUSTE PRESCRIPTION de l'Ile de France, Recommandation sur les immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. AP-HP. Janvier 2014.

¹⁴ Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:356-63

¹⁵ NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. [Internet] http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/07/cir_43740.pdf

La stratégie d'utilisation des immunoglobulines dans la PIDC comporte un traitement initial et un traitement d'entretien.

► Traitement initial

- En cas de symptômes légers avec gêne modérée dans les activités de tous les jours, un suivi sans traitement est préconisé.
- En cas de handicap modéré à sévère avec atteinte sensitivomotrice : les Ig I.V (2 g/kg sur 2-5 jours) (niveau A) et les corticoïdes (1 mg/kg ou 60 mg/j de prednisolone) (niveau B) sont des traitements de 1^{ère} intention. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements se fera en fonction des contre-indications respectives.
- En cas de forme motrice pure : les Ig I.V sont le traitement de choix, les corticoïdes exposant à une aggravation neurologique.
- En cas d'échec des Ig I.V ou de la corticothérapie, les échanges plasmatiques sont utilisés (leur place apparaît donc comme en deuxième intention).
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques.

► Traitement d'entretien

Lorsque le traitement est efficace, il doit être poursuivi jusqu'à atteindre le bénéfice maximum puis être adapté en fonction de la réponse individuelle.

Ainsi une fois la réponse clinique obtenue, il est recommandé :

- avec les Ig I.V, si le traitement est efficace, de le poursuivre jusqu'à atteindre un maximum d'efficacité, puis réduire la dose pour obtenir la plus faible dose efficace de maintien (Bonnes pratiques).
- avec les corticoïdes :
 - de maintenir la dose initiale pendant 12 semaines avant de conclure à leur inefficacité ;
 - de diminuer les doses très progressivement sur 1 à 2 ans, jusqu'à la dose minimale efficace.

Si la réponse aux Ig ou aux corticoïdes est jugée insuffisante par le médecin et le patient, ou si les doses d'entretien sont trop élevées, l'adjonction d'un immunomodulateur pourra être envisagée, mais aucun de ces traitements n'a été validé par une étude randomisée contrôlée dans les PIDC.

Place de KIOVIG dans la stratégie thérapeutique :

La spécialité KIOVIG, est un traitement de 1^{ère} intention dans la PIDC, au même titre que les autres Ig I.V ayant les mêmes indications (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE).

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les PIDC sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie inconnue, répondant probablement à un mécanisme dysimmunitaire, touchant les nerfs périphériques et répondant favorablement à un traitement immunomodulateur. Il s'agit d'une pathologie grave qui évolue vers un handicap lourd et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de complications : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients atteints par cette pathologie.

► Cette spécialité est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement d'attaque et d'entretien des PIDC.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un médicament de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des PIDC,
 - de la prévalence faible,
 - du besoin médical déjà couvert par les autres Ig I.V, dans un contexte où il persiste un besoin médical en immunoglobulines,
 - des données d'efficacité disponibles, démontrant l'équivalence de KIOVIG versus GAMMAGARD dans le traitement des PIDC stables et actives,
- il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour KIOVIG dans cette nouvelle indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KIOVIG est important dans le « Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données disponibles, démontrant une équivalence d'efficacité de KIOVIG par rapport à GAMMAGARD sur l'échelle d'invalidité ODSS dans le cadre d'un traitement d'entretien de PIDC chez des patients stabilisés,
- des données de la littérature disponibles sur l'efficacité des Ig I.V dans la PIDC et non spécifiques à KIOVIG,

la Commission considère que KIOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des PIDC par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

010.3 Population cible

La population cible de KIOVIG est constituée par les patients ayant une PIDC nécessitant un traitement immunomodulateur.

Les PIDC sont des pathologies rares. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, aucune donnée épidémiologique de prévalence des PIDC en France n'a été retrouvée. D'après les

Cahiers d'Orphanet⁴ mis à jour en janvier 2019, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000, ce qui représenterait 2 478 patients, après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1er janvier 2019¹⁶.

Estimation

Au total, la population cible de KIOVIG est estimée à 2500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique » et aux posologies de l'AMM.

¹⁶ Données INSEE au 1er Janvier 2019

Les données ajoutées sont **en bleu**, les données supprimées sont **en rouge, rayées**.

Ancien RCP (2011)	RCP en vigueur (11/02/2019)
4.1 Indications thérapeutiques <u>Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :</u> - Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4). 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. <u>Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :</u> - 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. - Neuropathie motrice multifocale (NMM).	4.1 Indications thérapeutiques <u>Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :</u> - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4). - Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antibiotique inefficace et présentant soit un déficit avéré en anticorps spécifiques (DAAS)*, soit un taux d'IgG < 4 g/l. <i>*DAAS = défaut de réponse vaccinale définie par au moins un doublement du titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique utilisant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques.</i> <u>Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants :</u> - 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 (en association avec de l'acide acétylsalicylique ; voir 4.2). Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM).
4.2 Posologie et mode d'administration [...] Dans les traitements substitutifs, la dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. <u>Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs</u> La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre. La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les trois à quatre semaines.	4.2 Posologie et mode d'administration [...] Dans les traitements substitutifs, la dose doit être individualisée pour chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. La posologie selon le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients en sous-poids et en surpoids. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif. <u>Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs</u> La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour atteindre l'équilibre (taux d'IgG à l'état d'équilibre). La dose de charge recommandée est de 0,4 à 0,8 g/kg en dose unique, suivie d'au moins 0,2 g/kg toutes les

La dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en association avec l'incidence d'infection. Pour réduire le taux d'infection, il peut être nécessaire d'augmenter les doses et de viser des taux résiduels plus élevés.

[...]

[...]

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

Maladie de Kawasaki

~~1,6 à 2,0 g/kg doivent être administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours~~
ou 2,0 g/kg en dose unique, en association avec de l'acide acétylsalicylique.

Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Dose de charge : 2 g/kg pendant 2 – 5 jours

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines.

Les doses recommandées sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour atteindre un niveau résiduel de 5 à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les doses lorsque l'état d'équilibre est atteint varie entre 3 et 4 semaines.

Les taux d'IgG résiduels doivent être mesurés et évalués en association avec l'incidence d'infection. Pour réduire le taux d'infection bactérienne, il peut être nécessaire d'augmenter les doses et de viser des taux résiduels plus élevés.

[...]

Déficits immunitaires secondaires (tel que définis à la rubrique 4.1.)

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

Les taux d'IgG résiduels doivent être mesurés et évalués en association avec l'incidence d'infection. La dose doit être ajustée si nécessaire pour atteindre une protection optimale contre les infections, une augmentation peut être nécessaire en cas de persistance de l'infection ; une diminution de la dose peut être envisagée chez les patients ne présentant pas d'infection.

[...]

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours (renouvellement de la dose possible en cas de rechute).

Maladie de Kawasaki

2,0 g/kg en dose unique, en association avec de l'acide acétylsalicylique.

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)

Dose de charge : 2 g/kg répartis sur 2 à 5 jours consécutifs

Doses d'entretien :

1 g/kg sur 1 à 2 jours consécutifs toutes les 3 semaines.

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, l'instauration d'un traitement à long terme sera laissé à la discrétion du médecin selon la réponse et le maintien de la réponse du patient. Il est possible que la posologie et les intervalles posologiques doivent être adaptés de manière individuelle selon l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM).

Dose de charge : 2 g/kg administrés pendant 2 à 5 jours consécutifs

Dose d'entretien : 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines

L'effet du traitement doit être évalué après chaque cycle ; si aucun effet n'est observé après 6 mois, le traitement doit être arrêté.

Si le traitement est efficace, l'instauration d'un traitement à long terme sera laissé à la discrétion du médecin selon la réponse et le maintien de la réponse du patient. Il est possible que la posologie et les intervalles posologiques doivent être adaptés de manière individuelle selon l'évolution de la maladie.

Les doses recommandées sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs	dose de charge : 0,4 - 0,8 g/kg dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l au minimum
Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l au minimum
VIH congénital	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
Traitement immunomodulateur : Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	le 1er jour, avec possibilité de renouvellement dans les 3 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/j	de 2 à 5 jours pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg	en plusieurs doses pendant 2 à 5 jours en association avec de l'acide acétylsalicylique
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	ou 2 g/kg dose de charge : 2 g/kg dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	en dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique pendant 2 — 5 jours toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines

Indication	Dose	Fréquence des injections
Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs	dose de charge : 0,4 - 0,8 g/kg dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Traitement substitutif des déficits immunitaires secondaires	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
VIH congénital	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques	0,2 - 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG supérieur à 5 g/l
<u>Traitement immunomodulateur :</u>		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	le premier jour, avec possibilité de renouvellement dans les 3 jours <u>pendant 2 à 5 jours</u>
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/j	pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	en dose unique en association avec de l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	dose de charge : 2 g/kg dose d'entretien : 1 g/kg	<u>en doses réparties sur 2 à 5 jours</u> <u>toutes les 3 semaines sur 1 à 2 jours</u>

	<table><tr><td>Neuropathie motrice multifocale (NMM)</td><td>dose de charge : 2 g/kg dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg</td><td>administrée pendant 2 à 5 jours toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours</td></tr></table>	Neuropathie motrice multifocale (NMM)	dose de charge : 2 g/kg dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	administrée pendant 2 à 5 jours toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	dose de charge : 2 g/kg dose d'entretien : 1 g/kg ou 2 g/kg	administrée pendant 2 à 5 jours toutes les 2 à 4 semaines ou toutes les 4 à 8 semaines sur 2 à 5 jours		
<u>Population pédiatrique</u> [...]	<u>Population pédiatrique</u> [...] <i>Insuffisance hépatique</i> Il n'y a pas de données disponibles justifiant un ajustement de la posologie. <i>Insuffisance rénale</i> Pas d'ajustement posologique sauf en cas de nécessité clinique, voir rubrique 4.4. <i>Personnes âgées</i> Pas d'ajustement posologique sauf en cas de nécessité clinique, voir rubrique 4.4.			
<u>Mode d'administration</u> Par voie intraveineuse. L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. [...]	<u>Mode d'administration</u> Par voie intraveineuse. L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg <i>de poids corporel/h</i> pendant 30 minutes. [...]			
4.3 Contre-indications <i>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4).</i> <i>Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA.</i>	4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la <i>rubrique 6.1.</i> Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, particulièrement lorsque le patient présente des anticorps anti-IgA. <i>Patients atteints de déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, dans la mesure où l'administration d'un produit contenant de l'IgA peut entraîner une anaphylaxie.</i>			

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Certains effets indésirables sévères peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent ~~rester sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels effets indésirables.~~

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment

- en cas de débit de perfusion élevé ;
~~lors de la première administration d'une~~ immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, ~~lors~~ de changement ~~de produit~~ ou si ~~le dernier traitement~~ remonte à une longue période.

- [...]
- sont suivis pendant toute la durée de la perfusion. En particulier lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion.

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

[...]

Hypersensibilité

Les ~~vraies~~ réactions d'hypersensibilité sont rares. ~~Elles peuvent survenir chez les patients présentant des anticorps anti-IgA. Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients atteints de déficit sélectif en IgA chez qui le déficit en IgA est la seule anomalie préoccupante.~~

~~Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute brutale de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont bien toléré une précédente administration d'immunoglobulines humaines normales.~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions aux perfusions

Certains effets indésirables sévères (par exemple céphalées, bouffées congestives, frissons, myalgie, râles sibilants, tachycardie, lombalgies, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé décrit à la rubrique 4.2 doit être scrupuleusement respecté. Les patients doivent être attentivement suivis et étroitement surveillés afin de détecter tout symptôme éventuel, et ce pendant toute la durée de la perfusion.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment

- en cas de débit de perfusion élevé ;
- chez les patients recevant pour la première fois de l'immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobuline humaine normale ou si la dernière perfusion remonte à une longue période ;
- chez les patients atteints d'une infection non traitée ou d'une inflammation chronique sous-jacente.

Précautions d'emploi

- [...]
- sont suivis pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels symptômes. En particulier lorsqu'ils reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois, dans le cas d'un changement de produit ou lorsque la dernière perfusion remonte à une longue période, ces patients doivent être suivis à l'hôpital pendant toute la durée de la première administration et pendant l'heure qui suit la fin de la perfusion, afin de détecter d'éventuels effets indésirables. Tous les autres patients devront être surveillés pendant au moins 20 minutes après la perfusion

Chez tous les patients, l'administration d'IgIV requiert :

[...]

- une surveillance de la créatininémie ;
- une surveillance des signes et symptômes de thrombose ;
- une évaluation de la viscosité sanguine chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité ;
- d'éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir 4.5).

[...]

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut se développer chez les patients

- ayant des IgA indétectables et présentant des anticorps anti-IgA ;
- ayant toléré un traitement antérieur par immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, le traitement symptomatique standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Thrombo-embolie

[...] Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques pré-existants (tels que des antécédents d'athérosclérose, des facteurs de risques cardiovasculaires multiples, un âge avancé, des troubles du débit cardiaque, une hypertension, un diabète sucré et des antécédents de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, chez les patients atteints de troubles thromboemboliques acquis ou héréditaires, des troubles d'hypercoagulation, chez les patients ayant des périodes d'immobilisation prolongées, chez les patients sévèrement hypovolémiques et chez les patients ayant des maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine).

[...]

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients suivant une thérapie à base d'IgIV, notamment : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale et néphrose osmotique. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels qu'une insuffisance rénale pré-existante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, un âge supérieur à 65 ans, une septicémie ou une paraprotéïnémie.

En cas d'atteinte rénale, une interruption d'IgIV doit être envisagée.

[...]

Chez les patients **présentant** un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées au minimum de la dose et du débit de perfusion possibles.

~~Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion (TRALI)~~

Des cas d'œdème pulmonaire non cardiogénique (~~lésion aiguë du poumon liée à la transfusion~~ - TRALI) ont été rapportés **chez des patients sous IgIV (y compris KIOVIG).**

Thrombo-embolie

Cliniquement, l'existence d'un lien est reconnue entre l'administration d'IgIV et des réactions thromboemboliques, comme par exemple l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral (y compris l'ictus), l'embolie pulmonaire et **les thromboses veineuses profondes**. Ces événements sont probablement liés à une élévation relative de la viscosité sanguine due à un apport important en immunoglobuline chez les patients à risques. Toutes les précautions doivent être prises lors de la prescription et de la perfusion d'IgIV chez les patients obèses, chez les patients présentant des facteurs de risques thrombotiques pré-existants (tels que des antécédents d'athérosclérose, des facteurs de risques cardiovasculaires multiples, un âge avancé, des troubles du débit cardiaque, une hypertension, **une utilisation d'œstrogènes**, un diabète sucré et des antécédents de maladies vasculaires ou d'épisodes thrombotiques, chez les patients atteints de troubles thromboemboliques acquis ou héréditaires, des troubles d'hypercoagulation, chez les patients ayant des périodes d'immobilisation prolongées, chez les patients sévèrement hypovolémiques, chez les patients ayant des maladies entraînant une augmentation de la viscosité sanguine, **chez les patients possédant un cathéter vasculaire à demeure et chez les patients recevant des perfusions rapides et à fortes doses**).

[...]

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients suivant une thérapie à base d'IgIV, notamment : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie tubulaire proximale et néphrose osmotique. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels qu'une insuffisance rénale pré-existante, un diabète sucré, une hypovolémie, un surpoids, une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques, un âge supérieur à 65 ans, une septicémie, **une hyperviscosité** ou une paraprotéïnémie.

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients jugés comme présentant un risque potentiel accru de développer une insuffisance rénale aiguë, puis de nouveau à des intervalles appropriés.

Chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, les médicaments à base d'IgIV doivent être administrés au minimum de la dose et du débit de perfusion possibles. En cas d'atteinte rénale, une interruption du traitement par IgIV doit être envisagée.

[...]

Syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI)

Chez les patients sous IgIV (y compris KIOVIG), des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogéniques (syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel – TRALI) ont été rapportés. Le TRALI se caractérise par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, de la fièvre et une hypotension. Les symptômes du TRALI se développent généralement pendant ou dans les 6 heures suivant la transfusion, souvent

Syndrome de méningite aseptique (AMS)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. **L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission de l'AMS en plusieurs jours, sans séquelles.** Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et deux jours après le traitement par IgIV.

- Les tests du liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.
- L'AMS peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

[...]

dans l'heure ou les deux heures qui suivent. Par conséquent, les receveurs d'IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être arrêtée immédiatement en cas d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection potentiellement mortelle nécessitant une prise en charge immédiate en unité de soins intensifs.

Syndrome de méningite aseptique (AMS)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome apparaît généralement entre plusieurs heures et deux jours après le traitement par IgIV. Les tests du liquide céphalo-rachidien sont souvent positifs avec une pléocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et une hausse du taux de protéines jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. L'AMS peut survenir plus fréquemment en association avec un traitement par IgIV à haute dose (2 g/kg).

Les patients présentant ces signes et symptômes doivent faire l'objet d'un examen neurologique complet, y compris des études du LCR, pour exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a entraîné une rémission de l'AMS en plusieurs jours, sans séquelles.

Les données post-commercialisation concernant KIOVIG n'ont pas montré de corrélation claire entre l'AMS et les hautes doses.

Des incidences plus élevées d'AMS ont été constatées chez les femmes.

[...]

Neutropénie/Leucopénie

Une diminution transitoire de la numération des neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après traitement par des IgIV. Cela se produit généralement sous quelques heures ou jours après l'administration d'IgIV et se résout spontanément sous 7 à 14 jours.

[...]

L'administration de KIOVIG peut engendrer des résultats faussement positifs dans des tests qui dépendent de la détection de bêta-D-glucanes pour diagnostiquer des infections fongiques. Ces données peuvent persister pendant les semaines qui suivent la perfusion du produit.

[...]

Population pédiatrique

Il n'existe aucun risque spécifique aux patients pédiatriques concernant les effets indésirables ci-dessus. Les patients pédiatriques peuvent être davantage exposés à une surcharge liquidienne (voir rubrique 4.9).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...] <u>Population pédiatrique</u> Il n'existe aucune étude d'interaction sur KIOVIG dans la population pédiatrique. 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement [...] <u>Allaitement</u> Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse. <u>Fécondité</u> L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fécondité n'est attendu.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...] <u>Diurétiques de l'anse</u> Éviter l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse. <u>Population pédiatrique</u> Les interactions mentionnées s'appliquent aux enfants comme aux adultes. 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement [...] <u>Allaitement</u> Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait et peuvent contribuer à la protection du nouveau-né contre les agents pathogènes qui possèdent une porte d'entrée muqueuse. Aucun effet délétère sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. <u>Fertilité</u> L'expérience clinique relative aux immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.
4.8 Effets indésirables [...] Des cas de méningites aseptiques réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. [...] Deux études cliniques sur KIOVIG ont été menées sur des patients atteints de Déficits Immunitaires Primitifs (DIP) en Europe et aux Etats-Unis. Dans l'étude européenne, 22 sujets atteints d'hypo- et d'agammaglobulinémie ont été traités par KIOVIG pendant 6 mois. L'étude américaine a été menée sur 61 sujets atteints de DIP traités par KIOVIG pendant 12 mois. En Europe une étude clinique supplémentaire a été réalisée sur 23 patients atteints de Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI). Aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de ces études, à l'exception de deux épisodes de méningite aseptique chez un patient de l'étude américaine qui ont été évalués comme possiblement liés au produit. La plupart des effets indésirables observés étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études menées en Europe et aux Etats-Unis chez les patients atteints de DIP, le taux global d'effets indésirables par perfusion était de 0,27. Comme on pouvait s'y attendre du fait d'un débit d'administration plus élevé, ce taux était plus important (0,49) dans l'étude regroupant les patients atteints de PTI ; 87,5% de ces effets indésirables ont été évalués comme légers. Les effets indésirables rapportés dans ces trois études et après la mise sur le marché sont résumés et présentés par système — organe selon la classification MedDRA et suivant leur fréquence dans le tableau ci-dessous. <u>Tableau des effets indésirables</u> Le tableau présenté ci-dessous fait référence à la classification des systèmes d'organes	4.8 Effets indésirables [...] Des cas de méningites aseptiques réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires (<u>y compris de lupus érythémateux cutané – fréquence indéterminée</u>) ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. [...] Cas de syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI). <u>Tableau des effets indésirables</u> Les tableaux présentés ci-dessous font référence à la classification des systèmes

MedDRA (CSO et terme préféré).

[...]

Fréquence des effets indésirables		
Classification des systèmes d'organes MedDRA	Terminologie MedDRA	Fréquence des effets indésirables
Infections et infestations	Bronchite, rhino-pharyngite	Fréquent
	Sinusite chronique, infection fongique, infection, infection rénale, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, infection urinaire d'origine bactérienne	Peu fréquent
	Méningite aseptique	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, lymphadénopathie	Peu fréquent
	Hémolyse	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes	Affection thyroïdienne	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Mal de tête	Très fréquent
	Étourdissements, migraine	Fréquent
	Amnésie, sensation de brûlure, dysarthrie, dysgueusie, insomnie	Peu fréquent
	Accident ischémique transitoire, tremblement	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Conjonctivite, douleur oculaire, œdème oculaire	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Fréquent
	Liquide dans l'oreille moyenne	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur, hypertension	Fréquent
	Froider périphérique, phlébite	Peu fréquent
	Thrombose veineuse profonde, hypotension	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires,	Toux, rhinorrhée	Fréquent

d'organes MedDRA (CSO et terme préféré). Le tableau 1 présente les effets indésirables observés lors des essais cliniques et le tableau 2 présente ceux observés après la commercialisation.

[...]

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques avec KIOVIG		
Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Bronchite, rhino-pharyngite	Fréquent
	Sinusite chronique, infection fongique, infection, infection rénale, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, infection urinaire d'origine bactérienne, méningite aseptique	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, lymphadénopathie	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité, réaction anaphylactique	Peu fréquent
Affections endocriniennes	Affection thyroïdienne	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Fréquent
Affections psychiatriques	Insomnie, anxiété	Fréquent
	Irritabilité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Mal de tête	Très fréquent
	Étourdissements, migraine, paresthésie, hypoesthésie	Fréquent
	Amnésie, dysarthrie, dysgueusie, trouble de l'équilibre, tremblement	Peu fréquent
Affections oculaires	Conjonctivite	Fréquent
	Douleur oculaire, gonflement oculaire	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige, liquide dans l'oreille moyenne	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension	Très fréquent
	Bouffée de chaleur	Fréquent
	Froider périphérique, phlébite	Peu

thoraciques et médiastinales	Asthme, congestion nasale, œdème oro-pharyngée, douleur pharyngo -laryngée	Peu fréquent
	Embolie pulmonaire , œdème pulmonaire , dyspnée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausée, vomissement	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, urticaire	Fréquent
	C Edème angioneurotique, urticaire aiguë, sueur froide, contusion, dermatite, éruption érythémateuse , éruption prurigineuse	Peu fréquent
	Hyperhidrose	Fréquence indéterminée
Affections des musculo-squelettiques et systémiques	Mal de dos, myalgie, douleur aux extrémités	Fréquent
	Spasmes musculaires	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent
	Fatigue, symptômes semblables à la grippe, douleur au site de perfusion, œdème au site d'injection , frissons	Fréquent
	Prurit au site d'application , oppression thoracique, sensation de chaleur, phlébite au site d'injection , réaction au site de perfusion , douleur au site d'injection , malaise, œdème périphérique , œdème	Peu fréquent
	Douleur thoracique, frissons	Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de la température corporelle	Fréquent
	Augmentation de la cholestérolémie, de la créatininémie et de l'urémie, diminution de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, augmentation de la fréquence respiratoire, diminution du nombre de globules blancs	Peu fréquent
	Test de Coombs direct positif , saturation en oxygène	Fréquence indéterminée

		fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, rhinorrhée, asthme, congestion nasale, douleur oro -pharyngée, dyspnée	Fréquent
	Gonflement oro-pharyngé	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausée	Très fréquent
	Diarrhée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie	Fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent
	Contusion, prurit, urticaire, dermatite, érythème	Fréquent
	Angioedème, urticaire aiguë, sueur froide, réaction de photosensibilité , sueurs nocturnes , hyperhidrose	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Mal de dos, arthralgie , douleur aux extrémités, myalgie , spasmes musculaires, faiblesse musculaire	Fréquent
	Contractions fasciculaires	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions locales (douleur/gonflement/réaction/prurit au site de perfusion), fièvre, fatigue	Très fréquent
	Frissons, œdème, symptômes semblables à la grippe, gêne thoracique , douleur thoracique, asthénie , malaise, tremblements	Fréquent
	Oppression thoracique, sensation de chaleur, sensation de brûlure , gonflement	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de la cholestérolémie, de la créatininémie et de l'urémie, diminution du nombre de globules blancs, augmentation du taux d'alanine aminotransférase , diminution de l'hématocrite et du nombre de globules rouges, augmentation de la fréquence respiratoire	Peu fréquent

	diminuée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion	Fréquence indéterminée

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Tableau 2 Effets indésirables post-commercialisation		
Classification des systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hémolyse	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension, thrombose veineuse profonde	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire	Fréquence indéterminée
Investigations	Test de Coombs direct positif, saturation en oxygène diminuée	Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion aiguë du poumon liée à la transfusion	Fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables particuliers

Des contractions fasciculaires et une faiblesse musculaire n'ont été signalées que chez des patients atteints de NMM.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont identiques chez les enfants et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

4.9 Surdosage

Le surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risques, y compris les patients âgés et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale.

4.9 Surdosage

Le surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risques, y compris les patients âgés et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou rénale ([voir rubrique 4.4](#)).

Population pédiatrique

Les enfants de moins de 5 ans peuvent être particulièrement exposés au risque de surcharge liquidienne. La posologie doit donc être calculée avec soin dans cette population. En outre, les enfants souffrant de la maladie de Kawasaki présentent un risque particulièrement élevé en raison de l'insuffisance cardiaque sous-jacente. La dose et la vitesse d'administration doivent donc être attentivement contrôlées.