

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

immunoglobuline humaine normale
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL
FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL

Modification de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication des déficits immunitaires secondaires¹.

¹ Cf. RCP.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les Ig I.V² avec reformulation du libellé des indications dans les déficits immunitaires secondaires³ :

« Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)⁴ avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l. »

A noter que l'harmonisation de RCP a également conduit à l'ajout de 2 nouvelles indications dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la neuropathie motrice multifocale (NMM). Pour ces 2 indications, la Commission a rendu un avis le 23 octobre 2019 et a considéré que FLEBOGAMMA DIF avait un service médical rendu important et n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ▮ « 4.1. Indications thérapeutiques » :
- ▮ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▮ « 4.3. Contre-indications »
- ▮ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▮ « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- ▮ « 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »
- ▮ « 4.8. Effets indésirables »
- ▮ « 4.9. Surdosage »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 06/10/10, du 20/07/11 et du 23/10/19).

² Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) 28 juin 2018
EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev 5

³ Précédemment le libellé du RCP mentionnait le traitement substitutif de: « Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH ».

⁴ * DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 11 décembre 2019
Présentations concernées	<u>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 577 026 3 2) 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 577 028 6 1) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 577 029 2 2) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 577 030 0 4) 1 flacon(s) en verre de 400 ml (CIP : 34009 577 031 7 2) <u>FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL, solution pour perfusion</u> 1 flacon(s) en verre de 50 ml (CIP : 34009 579 815 5 6) 1 flacon(s) en verre de 100 ml (CIP : 34009 579 816 1 7) 1 flacon(s) en verre de 200 ml (CIP : 34009 579 817 8 5)
Demandeur	Laboratoire GRIFOLS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : - FLEBOGAMMA DIF 50 mg/ml, solution pour perfusion : 23/08/2007 - FLEBOGAMMA DIF 100 mg/ml, solution pour perfusion : 13/12/2010 Rectificatif d'AMM du 31/07/2019 avec harmonisation des RCP européens faisant l'objet de cet avis avec la reformulation d'indication dans les DIS et ayant fait l'objet d'un avis de la Commission le 23 octobre 2019 dans les indications de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) et la neuropathie motrice multifocale (NMM).

05 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE FLEBOGAMMA DIF

Les modifications de RCP apparaissent surlignées en jaune dans la colonne de droite. Il s'agit du même tableau comparatif que celui présenté en Annexe de l'Avis CT de FLEBOGAMMA DIF du 23 octobre 2019.

Ancien RCP	RCP en vigueur (juillet 2019)
DONNEES CLINIQUES	INFORMATIONS CLINIQUES
Indications thérapeutiques Flebogammadif est prescrit pour : <u>Traitement substitutif de :</u> Déficits immunitaires primitifs tels que : - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale - déficit immunitaire commun variable - déficit immunitaire combiné sévère - syndrome de Wiskott Aldrich Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <u>Traitement immunomodulateur :</u> Purpura thrombopénique Idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant la chirurgie pour corriger le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain Barré. Maladie de Kawasaki. <u>Allogreffe de moelle osseuse.</u>	Indications thérapeutiques <u>Traitement substitutif chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 18 ans) atteints de :</u> - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps. - Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, en échec d'un traitement antimicrobien et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS)* avéré, soit un taux d'IgG sériques < 4 g/l. * DPAS = incapacité à augmenter d'au moins 2 fois le titre d'anticorps IgG dirigés contre les antigènes polysaccharidiques et polypeptidiques des vaccins anti-pneumococques. <u>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :</u> - Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain Barré. - Maladie de Kawasaki (en association avec l'acide acétylsalicylique ; voir rubrique 4.2). - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM).
Contre-indications Hypersensibilité à un des composants (voir rubrique 4.4). Hypersensibilité aux immunoglobulines homologues, particulièrement dans les très rares cas de déficit en IgA, lorsque le patient présente des anticorps anti- IgA. Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4)	Contre-indications Hypersensibilité à la substance active (immunoglobulines humaines) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1). Intolérance au fructose (voir rubrique 4.4). Chez les bébés et les jeunes enfants (âgés de 0 à 2 ans), l'intolérance au fructose héréditaire (IFH) peut ne pas encore avoir été diagnostiquée et peut être fatale ; par conséquent, ils ne doivent pas recevoir ce médicament. Patients présentant un déficit sélectif en IgA ayant développé des anticorps anti-IgA, car l'administration d'un produit contenant des IgA peut provoquer une anaphylaxie.
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Sorbitol Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients

présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
 Les sujets âgés de plus de 2 ans présentant une IFH développent une aversion spontanée pour les aliments contenant du fructose, qui peut être accompagnée de l'apparition de certains symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard staturo-pondéral). Par conséquent une anamnèse détaillée portant sur les symptômes d'IFH doit être réalisée pour chaque patient avant l'administration de Flebogamma DIF.
 En cas d'administration accidentelle et de suspicion d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la glycémie doit être normalisée et les fonctions organiques doivent être stabilisées par des soins intensifs.

Une interférence lors du dosage de la glycémie est peu probable.

[...]

Précautions d'emploi

[...]

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

- une hydratation appropriée avant le début de la perfusion d'IgIV,
- une surveillance de la diurèse,
- une surveillance de la créatininémie,
- la non-utilisation concomitante de diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5).

En cas d'effets indésirables, le débit d'administration doit être diminué ou la perfusion arrêtée. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable.

Réaction à la perfusion

Certains effets indésirables (ex. céphalées, bouffées vasomotrices, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, douleur au bas du dos, nausées et hypotension peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit être strictement respecté. Les patients doivent être étroitement surveillés et attentivement observés pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter tout symptôme.

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

- chez les patients qui reçoivent des immunoglobulines humaines normales pour la première fois ou, dans de rares cas, en cas de changement d'immunoglobulines humaines normales ou de long délai depuis la perfusion précédente ;
- chez les patients présentant une infection non traitée ou une inflammation chronique sous-jacente.

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont rares.

Une anaphylaxie peut survenir chez les patients :

- présentant des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines normales.

En cas de choc, le traitement habituel d'un choc doit être instauré.

Événements thromboemboliques

[...]

Chez les patients présentant un risque d'événement indésirable thromboembolique, les IgIV doivent être administrées à une dose et un débit de perfusion les plus faibles possibles.

Insuffisance rénale aiguë

[...]

Les paramètres rénaux doivent être évalués avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme présentant un risque potentiel accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à nouveau à des intervalles réguliers. Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë, les IgIV doivent être administrées à une dose et à un débit de perfusion les plus faibles possibles. En cas d'atteinte rénale, l'arrêt du traitement par IgIV doit être envisagé.

Bien que des cas de dysfonctionnement rénal et d'insuffisance rénale aiguë aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV contenant divers excipients tels que saccharose, glucose et maltose, celles contenant du saccharose comme stabilisant sont responsables de la plus grande part de ces cas. Chez les patients à risque, l'utilisation de formulations d'IgIV ne contenant pas ces excipients doit être envisagée. Flebogamma DIF ne contient pas de saccharose, de glucose ni de maltose.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de syndrome de méningite aseptique ont été rapportés en association avec un traitement par IgIV. Le syndrome débute généralement dans les quelques heures à 2 jours suivant l'administration d'IgIV. Les analyses du liquide céphalo-rachidien sont souvent positives, avec une pléiocytose pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de cellules par mm³, essentiellement de type granulocytaire, et un taux de protéines élevé allant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl. Le SMA peut survenir plus fréquemment en cas de traitement par IgIV à dose élevée (2 g/kg).

Chez les patients présentant de tels signes et symptômes, un examen neurologique approfondi et une analyse du LCR doivent être réalisés afin d'exclure d'autres causes de méningite.

L'arrêt du traitement par IgIV a permis une rémission du SMA en quelques jours, sans séquelles.

Anémie hémolytique

Les IgIV peuvent contenir des anticorps de groupes sanguins pouvant agir comme des hémolysines et induire le recouvrement *in vivo* des érythrocytes par des immunoglobulines, entraînant ainsi une réaction antiglobuline directe positive (test de Coombs) et, dans de rares cas, une hémolyse. Une anémie hémolytique peut se développer suite au traitement par IgIV en raison de l'augmentation de la séquestration des érythrocytes. Les patients traités par IgIV doivent être surveillés afin de déceler tous signes cliniques et symptômes d'hémolyse (voir rubrique 4.8.).

Neutropénie/leucopénie

Une diminution transitoire du taux de neutrophiles et/ou des épisodes de neutropénie, parfois sévères, ont été rapportés après un traitement par IgIV. La diminution survient généralement dans les quelques heures ou jours suivant l'administration d'IgIV et est spontanément résolutive en 7 à 14 jours.

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème pulmonaire aigu non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)] ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Le TRALI est caractérisé par une hypoxie sévère, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une fièvre et une hypotension. Les symptômes du

	TRALI apparaissent généralement pendant une perfusion ou dans les 6 heures suivant la fin de la perfusion, souvent en 1 à 2 heures. Par conséquent, les patients traités par IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être immédiatement arrêtée en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital nécessitant une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs. Interférence avec les tests sérologiques Après l'administration d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire du taux des anticorps transférés passivement peut entraîner des résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D, peut interférer avec certains tests sérologiques de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, par exemple le test direct à l'antiglobuline (TAD, test de Coombs direct). [...] Teneur en sodium Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon de 10 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». Ce médicament contient moins de 29,41 mg de sodium par flacon de 400 ml, ce qui équivaut à 1,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Cependant, en fonction de la dose requise, le patient peut recevoir le contenu de plus d'un flacon. Population pédiatrique Il est recommandé de surveiller les signes vitaux lors de l'administration de Flebogamma DIF chez les patients pédiatriques.
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction [...] <u>Interférence avec des tests sérologiques</u> Après injection d'immunoglobuline, l'augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques. La transmission passive d'anticorps anti-érythrocytaires, tels que les anticorps anti-A, anti-B ou anti-D peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps globulaires, par exemple les tests de recherche des anticorps anti-globules rouges (test de Coomb).	Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] Diurétiques de l'anse L'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse doit être évitée. Population pédiatrique Les mêmes interactions que celles mentionnées pour les adultes peuvent être attendues dans la population pédiatrique.
Grossesse et allaitement L'innocuité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitant.	Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse La sécurité de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas été établie par des études cliniques contrôlées. Par conséquent, ce médicament doit être prescrit avec prudence chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Les médicaments à base d'IgIV traversent la barrière placentaire, particulièrement pendant le troisième trimestre.

L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet nocif n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né. Les immunoglobulines sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né.	L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, ni sur le fœtus et le nouveau-né. Allaitement Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. Aucun effet indésirable chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Fertilité L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère n'est attendu sur la fertilité.
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Flebogammadif peut provoquer des vertiges, les patients doivent donc être prudents s'ils doivent conduire ou utiliser des machines.	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certains effets indésirables, par exemple les vertiges, associés à Flebogamma DIF. Les patients présentant des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci aient disparu avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
Effets indésirables Des réactions indésirables de type frissons, maux de tête, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, pression artérielle basse et lombalgies peuvent survenir parfois. Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et dans des cas isolés, des chocs anaphylactiques, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure. Des cas de méningite aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytique/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales. Des cas d'élévation de la créatininémie et /ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. Très rarement: réactions thromboemboliques telles que, infarctus du myocarde, accident cérébral vasculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde. Deux études cliniques ont été menées, l'une sur des enfants et adultes atteints de déficits immunitaires primitifs, et la seconde chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique en phase aiguë. Quarante-six patients ont été inclus dans la première étude et 41 l'ont	Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Les réactions indésirables causées par les immunoglobulines humaines normales (par ordre décroissant de fréquence) comprennent (voir également rubrique 4.4) : • frissons, céphalées, vertiges, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées ; • réactions hémolytiques réversibles, en particulier chez les patients des groupes sanguins A, B et AB et (rarement), anémie hémolytique nécessitant une transfusion ; • (rarement), chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure ; • (rarement), réactions cutanées transitoires (y compris lupus érythémateux cutané - fréquence indéterminée) ; • (très rarement), réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ; • cas de méningite aseptique réversible ; • cas d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ; • cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI). Description de certains effets indésirables Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance pour les deux concentrations depuis la mise sur le marché du médicament ont été : douleur thoracique, bouffées vasomotrices, augmentation et diminution de la pression artérielle, malaise, dyspnée, nausées, vomissements, pyrexie, dorsalgies, céphalées et frissons. Population pédiatrique Les résultats de sécurité obtenus chez 29 patients pédiatriques (≤ 17 ans) inclus dans les études portant sur le déficit immunitaire primitif (DIP) ont été évalués. Il a été observé que les taux de céphalées, de pyrexie, de tachycardie et d'hypotension étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes. L'évaluation des signes vitaux dans les études cliniques menées dans la population pédiatrique n'a montré aucun profil de modifications

terminée. Ils furent suivis pendant 1 an de traitement à une dose de 300-600 mg/kg toutes les 3 ou 4 semaines. Un total de 20 patients fut inclus dans la deuxième étude. Les patients ont reçu une dose totale de 400 mg/kg de poids corporel sur 5 jours de suite et ont été suivis pendant 3 mois. Par conséquent, un total de 66 patients ont été traités au Flebogammadif , ils ont reçu 806 perfusions. Les informations sur les deux études montrent une bonne tolérance du produit avec un faible taux d'effets indésirables, dont la plupart furent d'intensité légère à modérée. Sur les 806 perfusions administrées aux patients inclus dans les deux études, 10,8% (IC unilatéral 95% limite supérieure = 12.9%) ont rapporté un effet indésirable possiblement lié au produit. Aucun patient n'est décédé, et seulement 6 ont abandonné l'étude, mais aucun d'entre eux n'a rapporté d'effet indésirable potentiellement lié au produit. Quatre patients ont rapporté 8 effets indésirables graves qui furent jugés non liés au produit de l'étude. Dans les deux études, la fièvre et les maux de tête furent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, potentiellement liés au produit. [...]	cliniquement pertinentes. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 – voir Annexe V. [...]
Surdosage Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, particulièrement chez les patients à risque, y compris les patients âgés ou les patients souffrant d'insuffisance rénale.	Surdosage Un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité, en particulier chez les patients à risque, notamment les patients âgés ou les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale (voir rubrique 4.4). <u>Population pédiatrique</u> Il n'existe pas de données concernant un surdosage de Flebogamma DIF chez les enfants. Cependant, comme chez les adultes, un surdosage peut entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité comme avec toute autre immunoglobuline intraveineuse.