



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 février 2012

KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 10 ml (CIP : 373 272-6)
Flacon en verre de 25 ml (CIP : 373 273-2)
Flacon en verre de 50 ml (CIP : 373 274-9)
Flacon en verre de 100 ml (CIP : 373 275-5)
Flacon en verre de 200 ml (CIP : 373 284-4)
Flacon en verre de 300 ml (CIP : 577 784-5)

Laboratoire BAXTER SAS

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)
Code ATC : J06BA02 (immunoglobulines)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19/01/2006 ; 27/07/2011 (extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale)

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans la nouvelle indication dans le traitement immunomodulateur de « la neuropathie motrice multifocale »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine normale (IgIV)

1.2. Indications thérapeutiques

« 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 (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.

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.
- **Neuropathie motrice multifocale (NMM).** »

1.3. Posologie et mode d'administration (cf. RCP)

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans la 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

J	: antiinfectieux généraux a usage systémique
J06	: immunoserums et immunoglobulines
J06B	: immunoglobulines
J06BA	: immunoglobulines humaines normales
J06BA02	: Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Immunoglobulines humaines normales.

Seule TEGELINE (laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS) dispose d'une AMM dans l'indication « neuropathie motrice multifocale ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité de KIOVIG

Le laboratoire a soumis deux études à l'appui de sa demande d'extension d'indication dans le traitement immunomodulateur de la NMM :

- Etude 1, « multifocal motor neuropathy conversion study » : étude ouverte monocentrique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de KIOVIG chez 20 sujets précédemment traités par GAMMAGARD ;
- Etude 2, « initial treatment of multifocal motor neuropathy » : étude ouverte monocentrique ayant évalué l'efficacité de KIOVIG chez 8 patients atteints de NMM naïfs de tout traitement.

3.1.1. Etude 1 : étude de transfert de traitement de GAMMAGARD à KIOVIG chez des patients traités pour une NMM¹

Méthodologie

Il s'agit d'une étude monocentrique, ouverte, non contrôlée, prospective menée dans le centre médical universitaire d'Utrecht (Pays-Bas).

Objectif principal : évaluer l'efficacité et la tolérance de KIOVIG dans le traitement d'entretien de la NMM chez 20 sujets précédemment traités par GAMMAGARD².

Critères d'inclusion : sujets avec une NMM avérée ou probable selon les critères publiés (Van den Berg 2000 ; Asseldonk 2005) ayant été traités par GAMMAGARD sur une période d'au moins un an avant l'inclusion dans l'étude.

Traitements : les sujets inclus poursuivaient le traitement par GAMMAGARD aux doses habituelles durant 3 mois puis recevaient ensuite KIOVIG durant 9 mois à dose équivalente.

¹ Cats et al. New liquid intravenous immunoglobulin (10% IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy. J Neurol 2008; 255:1598-1599.

² GAMMAGARD a une AMM dans le traitement de la NMM aux Pays-Bas.

Critère principal d'efficacité : la force musculaire évaluée à l'aide de l'échelle Medical Research Council (MRC³).

La force musculaire était évaluée pour 10 groupes musculaires correspondant à un score maximal MRC de 100 (force normale). Les groupes musculaires évalués étaient les suivants : abduction de l'épaule, flexion et extension du coude, flexion et extension du poignet, flexion de la hanche, flexion et extension du genou, dorsiflexion et flexion plantaire de la cheville, des deux côtés.

Principaux critères secondaires : le handicap fonctionnel évalué à travers l'échelle GNDS (Guy's Neurological Disability Scale⁴) ainsi qu'une échelle d'auto-évaluation.

La force musculaire et le handicap fonctionnel étaient évalués à chaque visite :

- trois visites pendant la phase de traitement par GAMMAGARD (inclusion, après 6 semaines de traitement et après 12 semaines de traitement) ;
- et trois visites après l'instauration du traitement par KIOVIG (après 6 semaines, 18 semaines et 36 semaines).

Résultats

Vingt patients avec une NMM avérée ou probable ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 53 ans (entre 37 et 67 ans) et le ratio homme/femme était de 4 pour 1.

Résultats d'efficacité à 9 mois :

Il n'a pas été observé de différence de force musculaire entre la période de traitement par GAMMAGARD et la période de traitement par KIOVIG (Test de Wilcoxon : $p = 0,126$).

Pour les membres supérieurs, il n'a pas été observé de différence de handicap fonctionnel évalué par l'échelle GNDS et pour les membres inférieurs, il a été rapporté pour un patient une diminution de 1 point sur cette échelle.

Suivi à deux ans :

19/20 patients de l'étude principale ont participé à une étude de suivi à deux ans.

Il a été observé une diminution du score MRC (une unité ou plus) chez 3 patients et une augmentation du score MRC (une unité ou plus) chez 3 patients.

En termes de handicap fonctionnel, il a été observé une augmentation d'une unité du score GNDS chez 3 patients. Quatre patients ont nécessité une augmentation des doses de KIOVIG (5 g/ 3 semaines à 5 g/ 1 semaine). Un seul patient a nécessité une dose plus faible de KIOVIG.

Selon le laboratoire, l'augmentation de la dose d'IgIV n'était pas spécifique au traitement par KIOVIG, mais plutôt à l'évolution naturelle de la maladie.

3.1.2. Etude 2 : efficacité de KIOVIG chez des patients naïfs de traitement

Méthodologie

Il s'agit d'une étude ouverte, non contrôlée, prospective, monocentrique menée entre 2007 et 2010 dans le centre médical universitaire d'Utrecht (Pays-Bas).

Objectif principal : évaluer l'efficacité de KIOVIG chez des patients naïfs de traitement.

Critères d'inclusion : sujets avec une NMM nouvellement diagnostiquée naïfs de tout traitement.

Traitements : KIOVIG était administré d'abord durant cinq jours consécutifs à une dose cumulative de 2 g/kg de poids corporel (0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs).

³ L'échelle MRC permet de coter le déficit moteur sur une échelle de 0 (aucun mouvement) à 5 (force normale)

⁴ L'échelle GNDS est un score global de 26 groupes musculaires qui évalue la force musculaire, les réflexes et les tremblements. Pour chaque groupe musculaire, le barème suivant est appliqué :

Evaluation de la force musculaire : 0 (normale) à 4 (paralysie)

Evaluation des réflexes : 0 (normaux) à 2 (absents)

Evaluation des tremblements : 0 (absents) à 1 (présents)

Pour mesurer l'ampleur et la durée de l'effet du premier traitement IgIV, les patients étaient suivis jusqu'à ce que leur force musculaire revienne au niveau pré traitement. Dès lors, une seconde cure d'IgIV était administrée (0,4 g/kg pendant 5 jours consécutifs) et le traitement d'entretien était initié (0,4 g/kg toutes les 2 à 4 semaines).

Critères d'efficacité : la force musculaire évaluée à l'aide de l'échelle Medical Research Council (MRC) et le handicap fonctionnel (critère secondaire) évalué avec l'échelle GNDS (Guy's Neurological Disability Scale) ainsi qu'une échelle d'auto-évaluation.

Résultats

Huit patients avec une NMM nouvellement diagnostiquée ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de 47 ans.

Résultats d'efficacité :

Les scores MRC et GNDS de chaque patient sont présentés dans les tableaux 1 et 2. L'effet maximal a été atteint après 4 à 6 semaines de traitement lors de la première cure de KIOVIG. Avant la seconde cure (5 à 12 semaines après la première cure), le score MRC sommé est revenu au niveau du pré traitement chez tous les patients ; le score MRC sommé étant inférieur à celui mesuré à l'inclusion pour 6 patients.

Après un à 3 ans de traitement d'entretien, le score MRC sommé est resté égal (pour 6 patients) ou supérieur (pour 1 patient) au score maximal observé après la première cure.

Chez 7/8 patients, le score GNDS de handicap des membres supérieurs s'est amélioré après la première cure d'IgIV avant de revenir au score initial pré traitement avant la seconde cure (pour le patient 8, le score est resté stable). Après un à 3 ans de traitement d'entretien, le score GNDS pour les membres supérieurs est resté égal au score maximal après la première cure pour 7 patients.

A l'inclusion le score de handicap des membres inférieurs était bas (0 ou 1) chez 7 des 8 patients et est demeuré inchangé tout au long de l'étude.

Tableau 1. Score MRC sommé chez les patients atteints de NMM

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Score MRC sommé								
Avant la première cure	96	96	98	98	95	95	95	95
Effet maximal après la première cure (à 4 à 6 semaines)	99	98	99	100	99	97	98	96
Avant la seconde cure	96	97	97	n.d	96	95	95	n.d
Effet maximal après la seconde cure	99	98	99	n.d	99	97	98	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	99	98	100	100	99	97	98	n.d
Durée de l'effet de la première cure (en semaines)	6	8	8	8	9	12	5	15
Durée du traitement d'entretien par IgIV (en années)	3	3	3	2	2	1	2	n.d
Dose d'IgIV par semaine (en g/kg poids corporel) durant la période de suivi	0,13	0,10	0,10	0,07	0,10	0,07	0,25	n.d

Tableau 2. Score GNDS chez les patients atteints de NMM

Patient no.	1	2	3	4	5	6	7	8
Score GNDS Membres supérieurs								
Avant la première cure)	2	3	3	2	2	2	2	2
Effet maximal après la première cure	1	2	2	1	1	1	1	2
Avant la seconde cure (force musculaire au niveau de la baseline)	2	3	3	n.d	1	1	1	n.d
Effet maximal après la seconde cure	1	2	2	n.d	1	1	1	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	1	2	2	1	1	1	1	n.d
Score GNDS Membres inférieurs								
Avant la première cure)	1	2	0	0	0	0	0	0
Effet maximal après la première cure	1	1	0	0	0	0	0	0
Avant la seconde cure (force musculaire au niveau de la baseline)	1	2	0	0	0	0	0	n.d
Effet maximal après la seconde cure	1	1	0	0	0	0	0	n.d
Effet au dernier examen au cours du suivi (après 1 à 3 ans de traitement d'entretien)	1	1	0	0	0	0	0	n.d

3.2. Efficacité des immunoglobulines intraveineuses

Une revue systématique Cochrane⁵ a porté sur l'efficacité et la tolérance des IgIV dans le traitement de la NMM. Quatre études randomisées contrôlées versus placebo correspondant à un total de 34 patients ont été incluses.

Les principaux résultats d'efficacité des IgIV comparativement au placebo sont :

- une amélioration de l'incapacité motrice (critère principal) pour une proportion plus élevée mais non significative de patients : une amélioration de l'incapacité motrice a été observée chez 7/18 patients (39 %) traités par IgIV versus 2/18 (11 %) des patients ayant reçu le placebo (différence non significative : risque relatif [RR] = 3,00 ; IC 95 % [0,89 à 10,12]). Selon les auteurs, ces résultats non significatifs peuvent être notamment dus à un manque de puissance statistique.
- une amélioration significative de la force musculaire : une amélioration de la force musculaire a été observée chez 21/27 patients (78 %) traités par IgIV versus 1/27 patients (4 %) parmi ceux ayant reçu le placebo (RR : 11,00 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 2,86 à 42,25).

La question de l'extrapolation de résultats issus d'IgIV de marques différentes est discutée dans le rapport d'évaluation de l'agence européenne⁶. Selon le CHMP, en complément des données d'efficacité évaluant spécifiquement KIOVIG, l'extrapolation de données d'efficacité issues d'autres IgIV peut être prise en compte.

⁵ Van Schaik IN et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2005 Apr 18;(2):CD 004429.

⁶ KIOVIG. Variation assessment report as adopted by the CHMP with all information of a commercially confidential nature deleted. 2011. (EMA/H/C/000628/II/0037)

3.3. Tolérance

3.3.1. Données de tolérance issues des études cliniques

- Données de tolérance issues des études 1 et 2

Dans l'étude 1, 7 patients sur 19 (36,8%) ont présenté au moins un effet indésirable. Tous les effets indésirables étaient classés comme non graves et incluaient des réactions cutanées, de la fatigue et des céphalées. Un seul patient est revenu au traitement par GAMMAGARD à cause de vertiges ressentis lors du traitement par KIOVIG.

Aucune donnée de tolérance n'a été transmise concernant l'étude 2 (vérification en cours auprès du laboratoire).

- Données de tolérance issues de la revue Cochrane⁵

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec les IgIV étaient des céphalées, des éruptions cutanées, de la fièvre et des frissons.

3.3.2. Données de pharmacovigilance

KIOVIG a obtenu une AMM en Europe le 19 janvier 2006.

La majorité des effets indésirables rapportés avec KIOVIG sont des effets indésirables connus des immunoglobulines : fièvre, frissons, maux de tête, nausées, vomissements et réactions d'hypersensibilité.

KIOVIG fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (PGR). Les risques importants identifiés surveillés dans le cadre du PGR sont les suivants : insuffisance rénale, événements thromboemboliques, syndrome de méningite aseptique, lésion aiguë du poumon liée à la transfusion (TRALI) manifestations allergiques, hémolyse, réactions d'hypersensibilité et altération de la réponse aux vaccins à virus vivant atténué.

3.4. Conclusion

Les données de la littérature⁵ indiquent un effet positif de la classe des IgIV dans le traitement de la NMM.

En complément des données de la littérature, le laboratoire a présenté deux études monocentriques non comparatives évaluant KIOVIG chez des patients atteints de NMM :

- dans l'étude 1 évaluant l'efficacité de KIOVIG chez 20 patients précédemment traités par GAMMAGARD, une majorité de patients est resté stable cliniquement en termes de force musculaire et de handicap après le transfert de traitement de GAMMAGARD à KIOVIG.
- dans l'étude 2 évaluant l'efficacité de KIOVIG chez 8 patients naïfs de traitement, le score MRC sommé est demeuré égal (pour 6 patients) ou supérieur (pour 1 patient) au score maximal mesuré 4 à 6 semaines après la première cure.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La neuropathie motrice multifocale est une maladie rare se caractérisant par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie⁷.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres IgIV (seule la TEGELINE dispose d'une AMM dans cette indication en France).

Le service médical rendu de KIOVIG dans la neuropathie motrice multifocale est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

KIOVIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge des patients atteints de neuropathie motrice multifocale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les choix de traitement pour les NMM sont limités. Les IgIV sont le traitement recommandé en première intention malgré les limites des données d'efficacité publiées^{8,9}.

La dose initiale recommandée est de 2 g/kg perfusée en 2 à 5 jours. La poursuite des cures d'IgIV doit être guidée par la réponse des patients (lorsque le traitement est poursuivi, les doses d'entretien recommandées sont 1 g/kg toutes les 2 à 4 semaines ou 2 g/kg toutes les 4 à 8 semaines).

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques indiquent que la prévalence de la maladie serait estimée entre 1 et 2/100 000 habitants¹⁰. Ainsi, le nombre de patients atteints de NMM en France pourrait se situer entre 600 et 1200 patients.

⁷ La neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants (NMM) est une neuropathie dysimmunitaire caractérisée par un déficit moteur pur asymétrique, multifocal, débutant et prédominant aux membres supérieurs, d'évolution chronique. La maladie débute dans 80 % des cas entre 20 et 50 ans, avec une nette prédominance masculine (sex ratio H/F= 2,6 :1). La maladie se déclare habituellement dans un membre supérieur. L'évolution est imprévisible, l'atteinte pouvant se limiter à un ou deux nerfs moteurs ou progresser vers l'atteinte d'autres nerfs moteurs au membre supérieur controlatéral, puis le cas échéant aux membres inférieurs. Dans tous les cas, le déficit moteur est asymétrique, de distribution pluri-tronculaire et s'accompagne en règle générale de crampes et de fasciculations, puis à terme, d'amyotrophie.

⁸ EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. European Journal of Neurology 2008;15:893-908.

⁹ European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition. 2011.

¹⁰ Nobile-Orazio E. et al. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. Muscle and Nerve 2005. 31 :663-680

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence souhaite être tenue informée des résultats de l'étude randomisée, en cross-over, en double-aveugle (étude Baxter 160604) actuellement menée aux USA dont l'objectif est d'évaluer KIOVIG chez des sujets atteints de NMM.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juin 2006

KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion

Flacon en verre de 10 ml (CIP: 373 272-6)

Flacon en verre de 25 ml (CIP: 373 273-2)

Flacon en verre de 50 ml (CIP: 373 274-9)

Flacon en verre de 100 ml (CIP: 373 275-5)

Flacon en verre de 200 ml (CIP: 373 284-4)

BAXTER AG

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM : 19/01/2006

Motif de la demande :Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

immunoglobuline humaine normale (plasmatique)

1.2. Indications

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 (LLC) 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 et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- syndrome de Guillain-Barré
- maladie de Kawasaki

Greffe de moelle osseuse allogénique

1.3. Posologie

Posologie

La dose et la posologie dépendent des indications.

Dans les traitements substitutifs, la posologie doit être individualisée pour chaque patient en fonction des réponses pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

Traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs

La posologie doit permettre d'atteindre un taux d'IgG résiduel (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 4 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 de poids corporel, suivie d'au moins 0,2 g/kg de poids corporel toutes les trois semaines.

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

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

Traitement substitutif du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec

hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes ; traitement substitutif des infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

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

Purpura thrombopénique idiopathique

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

Syndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de poids corporel/jour pendant 3 à 7 jours.
L'expérience clinique chez les enfants est limitée.

Maladie de Kawasaki

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

Allogreffe de moelle osseuse

Le traitement à base d'immunoglobulines humaines normales peut être utilisé au cours de la phase de conditionnement et après la greffe.

Pour le traitement des infections et la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, la posologie est adaptée individuellement. La dose initiale est en général de 0,5 g/kg de poids corporel/semaine, administrée 7 jours avant la greffe et jusqu'à 3 mois après.

En cas de défaut persistant de production d'anticorps, une dose de 0,5 g/kg/mois est recommandée jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne à la normale.

Mode et voie d'administration

L'immunoglobuline humaine normale doit être perfusée par voie intraveineuse à un débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si le débit de perfusion est bien toléré, il peut être augmenté progressivement jusqu'à un maximum de 6 ml/kg de poids corporel/heure. Des données cliniques obtenues sur un nombre limité de patients indiquent également que les patients adultes atteints de déficit immunitaire primitif peuvent tolérer une vitesse de perfusion allant jusqu'à 8ml/kg de poids corporel/heure.

KIOVIG doit être administré exclusivement par voie intraveineuse. Les autres voies d'administration n'ont pas été évaluées. Si une dilution est nécessaire avant la perfusion, KIOVIG peut être dilué avec une solution de glucose à 5% pour atteindre une concentration finale de 50 mg/ml (5% d'immunoglobuline). Pour plus de détails sur la dilution, voir la section 6.6 du RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J06	: IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
J06B	: IMMUNOGLOBULINES
J06BA	: IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES
J06BA02	: Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Administration Intra-Veineuse :

- ENDOBULINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
 - GAMMAGARD* 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - NANOGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion
 - OCTAGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion
 - SANDOGLOBULINE 1 g, poudre pour solution pour perfusion
 - SANDOGLOBULINE 3 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - SANDOGLOBULINE 6 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - SANDOGLOBULINE 12 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion
 - TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion
- *population limitée se composant des patients atteints de déficit en IgA et notamment ceux ayant développé des anticorps anti-IgA.*

Administration Sous-Cutanée ou Intra-Musculaire :

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études ont été fournies dans le dossier :

- **étude 160001** (EU) chez des patients âgés de plus de 18 ans présentant un déficit immunitaire primitif (DIP)
- **étude 160002** (EU) chez 23 patients adultes présentant un purpura thrombopénique idiopathique avec un taux de plaquettes $\leq 20.10^9/L$.
- **étude 160101** (US) chez 61 patients âgés de plus de 24 mois (6 à 72 ans) avec un DIP.

3.1. Etude 160001

Objectifs :

Etude de phase II, prospective, non contrôlée, destinée à étudier la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de la solution KIOVIG chez des patients âgés de plus de 18 ans présentant un **déficit immunitaire primitif (hypo ou agammaglobulinémie)**.

Protocole :

Vingt deux patients ont été inclus dans cette étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients adultes âgés de plus de 18 ans.
- patients ayant un DIP et traités depuis 3 mois au moins par immunoglobulines (IV ou SC).
- taux d'IgG $\geq 5g/L$.

Au début de l'étude, tous les patients ont reçu 3 perfusions de GAMMAGARD, suivies de 9 perfusions de KIOVIG.

La perfusion de GAMMAGARD avait pour but de standardiser le traitement de tous les patients inclus (perfusion de la même solution d'immunoglobulines IV).

La dose d'immunoglobuline IV perfusée était de 100 à 150 mg/kg/semaine (300 à 450 mg/kg tous les 21 jours). Des prélèvements sanguins ont été réalisés avant chaque perfusion. Une évaluation clinique a été réalisée à chaque visite (avant, pendant et en fin de perfusion) et 21 jours après la dernière perfusion.

Les 22 patients ont reçu 66 perfusions de GAMMAGARD et 194 perfusions de KIOVIG.

La dose moyenne a été de 0,41 g/kg pour les deux traitements GAMMAGARD et KIOVIG.

Le débit de perfusion maximal a été de 8 ml/kg/heure.

La durée de l'étude a été de 9 mois.

Critères principaux d'efficacité :

- Taux d'infections : nombre d'infections par patient et par mois
- Utilisation de traitement antibiotique (*per os* ou IV)
- Jours d'absence de l'école ou du travail

Résultats :

- Taux d'infections :

30 infections ont été rapportées lors du traitement par GAMMAGARD dont une sévère (infection respiratoire).

59 infections non sévères ont été rapportées chez 20 patients traités par KIOVIG.

Le taux d'infections moyen par mois a été de 0.48 (IC₉₅ :0.34 - 0.69).

- Utilisation de traitement antibiotique :

36 cures d'antibiotiques *per os* ont été administrées chez 17 patients traités par KIOVIG. 2 patients traités par KIOVIG ont reçu un traitement antibiotique par voie IV. Le taux mensuel de cure d'antibiotique *per os* moyen a été de 0.18 (IC₉₅ :0.16 – 0.56).

- Jours d'absence de l'école ou du travail :

13 patients ont été absents pendant 0,5 à 10 jours en raison d'une infection.

Tolérance :

La tolérance a été évaluée par le nombre d'effets indésirables en relation avec le traitement. Les 22 patients ont reçu 66 perfusions de GAMMAGARD et 194 perfusions de KIOVIG. 4% des perfusions de KIOVIG ont été associés à des effets indésirables liés au traitement.

Les effets indésirables liés au traitement ont été :

- 13 réactions chez 6 patients traités par GAMMAGARD,
- 14 réactions chez 7 patients traités par KIOVIG, essentiellement urticaire (6 observés chez 1 patient), migraine (n = 2), fièvre (n = 2).

3.2. Etude 160002

Objectifs :

Etude de phase III, prospective, non-contrôlée, destinée à étudier la sécurité et l'efficacité de KIOVIG chez des patients adultes atteints **d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI)**.

Protocole :

Vingt trois patients ont été inclus dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients adultes âgés entre 18 et 65 ans.
- un PTI diagnostiqué au moins 6 mois avant l'étude..
- un nombre de plaquettes $\leq 20 \times 10^9/L$
- étaient exclus les patients non répondeurs à un traitement antérieur par immunoglobulines IV.

Les patients ont été sélectionnés durant les deux semaines qui ont précédé le traitement sur l'historique de la maladie, l'examen clinique et les examens biologiques (numération des cellules sanguines, sérologies virales).

Les patients ont reçu une dose totale de 2 g/kg de KIOVIG répartie sur 2 à 5 jours.

En cas de nouvelle chute du nombre de plaquettes $\leq 20 \times 10^9/L$, un maximum de deux doses supplémentaires de 400 mg à 1000 mg/kg pouvaient être injecté.

La numération plaquettaire a été réalisée à J1, J2, J5, J8, J11, J15, J22 et J29. Une évaluation finale a été réalisée à J15 ou J29 en fonction de la réponse au traitement.

Critère principal d'efficacité :

Nombre de sujets répondeurs ayant au moins une augmentation du nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ avant J15 sans avoir reçu de dose supplémentaire.

Ces patients ont été suivis jusqu'à J29 alors que l'étude se terminait à J15 pour les non-répondeurs.

Résultats :

17/23 patients ont été répondeurs dans l'analyse globale et 15/21 en analyse per protocole

Tolérance :

Les 23 patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique ont reçu 81 perfusions de KIOVIG.

Un total de 84 événements indésirables a été observé chez 18 patients. Seuls 40 d'entre eux étaient liés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées et de la fièvre. D'autres effets indésirables ont été rapportés notamment une hypertension, des nausées et deux cas de phlébite.

La majorité des effets indésirables non liés au traitement étaient spécifiques du purpura thrombopénique idiopathique. Six patients sur 23 ont eu des épisodes hémorragiques après la première perfusion de KIOVIG.

3.3. Rapport clinique intermédiaire (28/01/04)

Un rapport clinique intermédiaire de l'étude 160101, a été également fourni dans le dossier. Ses résultats répondent aux recommandations de la FDA mais n'apportent pas d'éléments supplémentaires concernant l'efficacité et la tolérance de KIOVIG. Ils ne seront pas détaillés dans la suite de l'avis.

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de KIOVIG, chez les patients hypogammaglobulinémiques et dans la correction de la thrombopénie observée au cours du purpura thrombopénique idiopathique, ont été comparables à celles constatées avec d'autres préparations d'immunoglobulines intraveineuses et à celles des résultats décrits dans la littérature.

Aucune étude clinique n'a été fournie pour l'indication « Greffe de moelle osseuse allogénique ».

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Traitement substitutif dans :

- 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 (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

- Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Intérêt de santé publique

Malgré leur gravité, le fardeau de santé publique induit par les déficits immunitaires primitifs ou secondaires est faible, dans la mesure où il s'agit de maladies rares.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles. Il est cependant intéressant de pouvoir disposer d'une immunoglobuline supplémentaire dans la mesure où des situations de pénurie (problèmes d'approvisionnement) sont possibles.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'apport de KIOVIG en termes de morbi-mortalité ni en termes de qualité de vie.

Il n'est pas attendu de KIOVIG un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour KIOVIG.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Traitement immunomodulateur :

- purpura thrombopénique idiopathique (PTI), chez les enfants et les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
- syndrome de Guillain-Barré
- maladie de Kawasaki

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

Intérêt de santé publique

Malgré leur gravité, le fardeau de santé publique induit par ces pathologies est faible, dans la mesure où il s'agit de pathologies rares.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles.

Il est cependant intéressant de pouvoir disposer d'une immunoglobuline supplémentaire dans la mesure où des situations de pénurie (problèmes d'approvisionnement) sont possibles.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'apport de KIOVIG en termes de morbi-mortalité ni en termes de qualité de vie.

Il n'est pas attendu de KIOVIG un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Grefe de moelle osseuse allogénique

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif .
Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Intérêt de santé publique

Malgré sa gravité, le fardeau de santé publique induit par la greffe de moelle osseuse allogénique est faible du fait de la rareté de cette situation.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles. Il est cependant intéressant de pouvoir disposer d'une immunoglobuline supplémentaire dans la mesure où les situations de pénurie (problèmes d'approvisionnement) sont possibles.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'apport de KIOVIG en termes de morbi-mortalité ni en termes de qualité de vie.

Il n'est pas attendu de KIOVIG un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité par rapport aux autres immunoglobulines intraveineuses.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

❖ Déficits immunitaires primitifs et secondaires

Le traitement par les immunoglobulines concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires (leucémie lymphoïde chronique et myélomes) avec défaut de production d'anticorps.

Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire commun variable, dont la gravité peut différer d'un malade à l'autre.

Chez l'enfant, ce traitement concerne toutes les variétés de déficits immunitaires génétiques responsables d'un déficit en IgG et/ou d'un défaut de production d'anticorps : agammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie et/ou déficit de production d'anticorps isolé(s) ou survenant au cours de déficits immunitaire primitifs des lymphocytes T.

Le traitement par les immunoglobulines peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires primitifs en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées. En revanche, le déficit isolé en IgA n'est pas une indication de traitement par immunoglobulines.

Le traitement par immunoglobulines à fortes doses est recommandé dans les méningo-encéphalites à entérovirus observées au cours de certains déficits immunitaires génétiques.

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'immunoglobulines) d'au moins 5 g/l.

Après le début de traitement par immunoglobulines, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

Le traitement par les immunoglobulines diminue la fréquence des épisodes infectieux, la consommation d'antibiotiques, de l'absentéisme scolaire et professionnel. Les immunoglobulines préviennent les infections chroniques sinusiennes et bronchiques.

Les effets secondaires liés à l'administration d'immunoglobulines IV sont fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs. La plupart peuvent être évités par une faible débit des perfusions et une surveillance attentive de ce débit. Il est souhaitable de s'assurer initialement de la tolérance de l'administration des immunoglobulines par une dose test (5 mg/kg) administrée lentement (2 ml/min). En cas d'effets indésirables, faire précéder la perfusion de l'administration intraveineuse d'anti-histaminique ou de corticoïdes.

❖ Enfant atteint de sida congénital et avec infections récidivantes.

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

❖ Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant et de l'adulte

1. PTI de l'enfant

Le PTI de l'enfant est le plus souvent une maladie aiguë spontanément résolutive. Les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 20.10^9 /L ($20\ 000$ /mm³) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané). Les immunoglobulines IV sont également indiquées lorsqu'un acte médical ou chirurgical fait courir un risque hémorragique ou lorsque la corticothérapie est inefficace.

PTI Aigu : L'efficacité des immunoglobulines IV est souvent transitoire et limitée à 15 à 21 jours.

PTI persistant / chronique : l'indication d'un traitement d'entretien par les immunoglobulines IV est donc limitée aux rares formes graves et chroniques résistantes aux autres thérapeutiques ou en cas de contre-indication aux autres traitements.

2. PTI de l'adulte

Les modalités thérapeutiques sont proches de celles proposées au cours des formes pédiatriques mais le passage à la chronicité est beaucoup plus fréquent.

PTI aigu : Les immunoglobulines IV peuvent être indiquées d'emblée lorsque le nombre des plaquettes est inférieur à 20.10^9 /L ($20\ 000$ /mm³) et lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué (purpura extensif, saignement muqueux, épistaxis spontané).

PTI Chronique : Les injections répétées d'immunoglobulines IV n'entraînant qu'exceptionnellement une réponse prolongée, leur intérêt n'est pas démontré dans cette indication.

❖ Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte

Le syndrome de Guillain-Barré de l'adulte peut être traité soit par échanges plasmatiques soit par immunoglobulines intraveineuses.

Les immunoglobulines IV améliorent et accélèrent la récupération motrice des patients atteints de syndrome de Guillain-Barré, permettent d'obtenir une sortie plus rapide de réanimation, facilitent la reprise de la marche et améliorent le pronostic fonctionnel à long terme.

Les indications des immunoglobulines sont les suivantes :

- Les patients hospitalisés en réanimation spécialisée pour syndrome de Guillain-Barré avec troubles de la marche et/ou nécessité d'une assistance respiratoire et/ou grabatisation, doivent systématiquement être traités par IV en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, allergie connue).
- Chez un malade présentant un syndrome de Guillain-Barré sans déficit moteur, ou dont les symptômes moteurs ou sensitifs sont en voie de régression spontanée, seule une surveillance attentive en milieu hospitalier est nécessaire. A l'inverse, toute stabilité des symptômes ou, a fortiori, toute extension du déficit moteur ou sensitif est une indication à l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses.

❖ Maladie de Kawasaki

L'efficacité de l'acide acétylsalicylique et des immunoglobulines pour prévenir les anévrismes coronaires est démontrée. L'acide acétylsalicylique est administré dès que le diagnostic est suspecté à la posologie initiale usuelle de 5 à 10 mg/kg/jour, pour une durée d'au moins trois mois. Les immunoglobulines IV doivent également être administrées dès que le diagnostic est retenu sur les critères définis.

La posologie recommandée actuellement est 1 g/kg/j pendant 2 jours.

Une cure suffit habituellement ; néanmoins une deuxième cure est indiquée en cas de persistance ou de réapparition de la fièvre. On ne dispose pas d'argument permettant de dire qu'une spécialité d'immunoglobuline est supérieure à une autre.

❖ Allogreffe de moelle osseuse

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire :

L'administration des immunoglobulines intraveineuses pour la prévention des infections dans les suites de la greffe chez des patients atteints d'hypogammaglobulinémie authentifiée est similaire à la situation des patients non transplantés (Cf. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps).

Place de KIOVIG dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place de KIOVIG est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales intraveineuses ayant les mêmes indications.

KIOVIG n'est pas indiqué chez les patients présentant un déficit en immunoglobulines A et possédant des anticorps anti-Ig A.

4.4. Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques fiables permettant de déterminer avec exactitude la population de patients relevant d'un traitement par immunoglobuline dans les différentes pathologies pour lesquelles KIOVIG est indiqué.

Selon les données du CEDIT¹, un nombre de patients supérieur à 1858 a reçu des immunoglobulines intraveineuses durant l'année 2004 à l'AP-HP.
A noter que ce chiffre regroupe toutes les indications.

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

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

¹ CEDIT.Immunoglobulines intraveineuses polyvalentes (IgIV) :Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2004.
Février 2006