



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

immunoglobuline humaine normale
GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse

Modification de l'AMM
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication des déficits immunitaires secondaires.
Avis favorable au remboursement dans la nouvelle indication : neuropathie motrice multifocale (NMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la NMM.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

GAMUNEX (immunoglobuline humaine) 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse constitue une alternative aux autres immunoglobulines humaines normales administrables par voie IV ayant les mêmes indications.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une modification d'AMM et d'une demande d'inscription pour une extension d'indication de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine).

La demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités d'une extension d'indication de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) en solution pour perfusion concerne l'indication « immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) en cas de [...] neuropathie motrice multifocale (NMM) ».

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

Les modifications d'AMM de la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) font suite à une harmonisation des RCP européens pour toutes les immunoglobulines I.V¹ avec notamment la modification du libellé d'indications s'agissant des déficits immunitaires secondaires² ; ceux-ci sont désormais regroupés sous le libellé suivant :

« 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. »

Les modifications relatives aux modifications du RCP sont disponibles en Annexe 011.

La Commission avait déjà évalué GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans son avis du 04/09/2019³ et lui avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie I.V.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- **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.**

Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :

- 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)."**

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 Précédemment le libellé du RCP mentionnait le traitement substitutif dans « l'hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique, ou de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique ; l'hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; l'infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes. »

³ Avis de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019 pour GAMUNEX.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Dans l'extension d'indication de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans la neuropathie motrice multifocale et dans les déficits immunitaires secondaires, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales IV. Il est toutefois à noter des tensions récurrentes sur l'approvisionnement⁴ d'immunoglobulines humaines normales.

⁴ 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>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans son extension d'indication sont les médicaments utilisés dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) de la neuropathie motrice multifocale (NMM).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	09 mai 2007	Important	ASMR II	Oui
KIOVIG 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	29 février 2012	Important	ASMR V	Oui
CLAIRYG 50 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	22 mai 2019	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	12 juin 2019	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF (immunoglobuline humaine normale) <i>Grifols</i>	« Traitement immunomodulateur dans [...] : - Neuropathie motrice multifocale (NMM) »	23 octobre 2019	Important	ASMR V	Oui

A noter que les spécialités OCTAGAM 50 et 100 mg/ml, solution pour perfusion, PANZYGA 100 mg/mL, solution pour perfusion et TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion disposent également d'une AMM dans l'indication de la NMM, mais n'ont pas fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans la NMM sont les immunoglobulines humaines ayant l'AMM dans cette indication.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/09/2019 (Inscription initiale)
Indication	Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) : <ul style="list-style-type: none">- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps.- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique.- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique.- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.- Infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes. Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de : <ul style="list-style-type: none">- 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.- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
SMR (libellé)	Le service médical rendu par Gamunex 100 mg/mL est important dans les indications de l'AMM.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité Gamunex 100 mg/mL est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications. Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines commercialisées en France (IV ou SC) le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.
ASMR (libellé)	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Efficacité

La demande d'extension d'indication dans la neuropathie motrice multifocale (NMM) fait suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les immunoglobulines I.V. à la demande de l'EMA¹. Il n'y a pas eu d'études spécifiquement réalisées avec GAMUNEX (immunoglobuline humaine) dans cette indication.

► Tolérance

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

Le laboratoire a fourni le PSUR de GAMUNEX (immunoglobuline humaine) couvrant la période du 01 juin 2016 au 31 mai 2017. Aucun signal de pharmacovigilance particulier relatif aux immunoglobulines n'a été détecté.

► En conclusion

Compte tenu :

- de l'harmonisation des RCP Européens¹ au regard de l'indication bien établie des immunoglobulines I.V dans la NMM,
- des données de tolérance de cette spécialité, concordant avec le profil de tolérance connues des immunoglobulines I.V,

GAMUNEX (immunoglobuline humaine) contribue à répondre au besoin médical couvert dans le traitement de la NMM, au même titre que les autres immunoglobulines I.V.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la neuropathie motrice multifocale (NMM), la spécialité GAMUNEX (immunoglobuline humaine) est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines IV commercialisées en France le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Neuropathie motrice multifocale (nouvelle indication)

9.1.1 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 vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de ces maladies,
- des prévalences faibles de ces maladies,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais à noter les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,

GAMUNEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par GAMUNEX est important dans l'indication de NMM.

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

9.1.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que GAMUNEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la NMM par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse et ayant les mêmes indications.

09.2 Autres modifications de l'AMM (dont reformulation de l'indication pour les déficits immunitaires secondaires)

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (Avis du 04/09/2019).

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non.
Présentations concernées	<u>GAMUNEX 100 mg/ml, solution injectable par voie intra-veineuse</u> 1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 301 695 9 9) 1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 301 696 0 5) 1 flacon de 100 mL (CIP : 34009 301 696 1 2) 1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 301 696 2 9) 1 flacon de 400 mL (CIP : 34009 301 696 3 6)
Demandeur	GRIFOLS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale d'AMM dérogatoire par reconnaissance mutuelle : 10/01/2019 Date de rectificatif d'AMM : 16/01/2020 suite à l'harmonisation des RCP européens pour toutes les IG I.V ¹ . Objet de ce présent avis.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament 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.
Code ATC	J06BA02 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration intravasculaire

Elements supprimées, ~~rayé en rouge~~

Elements ajoutés ; ~~en vert~~

RCP 10 Janvier 2019 (AMM initiale)	RCP 16 janvier 2020 (rectificatif)
<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour perfusion.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques <u>Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</u> Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4). Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique. Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique. Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes.</p> <p><u>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</u> [...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. En traitement de substitution, la dose doit être adaptée individuellement en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique.</p>	<p>[...]</p> <p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour perfusion. La solution est limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.</p> <p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques <u>Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</u> Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps (voir rubrique 4.4). 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.</p> <p>* 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.</p> <p><u>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</u> [...] Neuropathie motrice multifocale (NMM).</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration [...] Posologie La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. Il peut être nécessaire d'adapter individuellement la dose pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Un ajustement de la dose calculée en fonction</p>

Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs :

Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux résiduels d'IgG (mesurés avant la perfusion suivante) d'au moins ~~5~~ à 6 g/l. [...]

La dose requise pour obtenir des taux résiduels de ~~5~~ à 6 g/l est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. Lorsque l'état d'équilibre a été atteint, l'intervalle d'administration varie entre 3 et 4 semaines. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour diminuer les taux d'infections, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie et de chercher à obtenir des taux résiduels plus élevés.

~~Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique; Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique; infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes.~~

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

~~Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques~~

~~La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.~~

[...]

Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique

Dose initiale : 2 g/kg (20 mL/kg), répartis sur 2 à 4 jours consécutifs.

Doses d'entretien : 1 g/kg administrés sur 1 journée (10 mL/kg), ou fractionnés en 2 doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrées sur 2 jours consécutifs, toutes les 3 semaines.

~~On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses chez l'enfant atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.~~

~~Les études cliniques de GAMUNEX n'ont pas inclus suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour déterminer un effet précis du traitement.~~

du poids peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance ou une surcharge pondérale.

Les posologies suivantes sont fournies à titre indicatif :

Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs :

Le schéma posologique doit être adapté de façon à obtenir des taux résiduels d'IgG (mesurés avant la perfusion suivante) d'au moins 6 g/L ou dans les valeurs normales pour la tranche d'âge. [...]

La dose requise pour obtenir des taux résiduels d'IgG de 6 g/L est de l'ordre de 0,2 à 0,8 g/kg/mois. Lorsque l'état d'équilibre a été atteint, l'intervalle d'administration varie entre 3 et 4 semaines. Les taux résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour diminuer les taux d'infections bactériennes, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie et de chercher à obtenir des taux résiduels plus élevés.

Déficits immunitaires secondaires (tels 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 résiduels d'IgG doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. La dose doit être ajustée comme nécessaire pour l'obtention d'une protection optimale contre les infections et une augmentation de la dose peut être requise chez les patients présentant une infection persistante ; une diminution de la dose peut être envisagée lorsque le patient ne présente plus d'infection.

[...]

Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC)

Dose initiale : 2 g/kg fractionnée 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, la décision d'un traitement à long terme relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Neuropathie motrice multifocale (NMM)

Dose initiale : 2 g/kg fractionnée sur 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, la décision d'un traitement à long terme relève de l'appréciation du médecin et repose sur la réponse du patient et le maintien de la réponse. Il pourra être nécessaire d'adapter la posologie et la fréquence d'administration au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie.

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'administration
Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs (DIP) Traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires	Dose initiale : 0,4 – 0,8 g/kg Doses d'entretien: 0,2 – 0,8 g/kg 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 Toutes les 3 à 4 semaines afin d'obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 5 à 6 g/l
Infection congénitale par le VIH	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
Hypogammaglobulinémie (< 4 g/l) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	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
Immunomodulation		
- Thrombocytopénie immune primaire	0,8 – 1 g/kg/ ou 0,4 g/kg/jour	À J1, éventuellement renouvelés dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
- Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg/jour	Pendant 5 jours
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique#	Dose initiale : 2 g/kg Doses d'entretien : 1 g/kg 1,6 – 2 g/kg ou 2 g/kg	Répartie sur 2 à 4 jours consécutifs Administrées sur 1 journée ou fractionnées en 2 doses de 0,5 g/kg (5 mL/kg) administrées sur 2 jours consécutifs, toutes les 3 semaines

Les recommandations posologiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence d'administration
Traitement de substitution		
Déficits immunitaires primitifs	Dose initiale : 0,4 - 0,8 g/kg Dose d'entretien : 0,2 - 0,8 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Déficits immunitaires secondaires (selon la définition à la rubrique 4.1.)	0,2 - 0,4 g/kg	Toutes les 3 à 4 semaines
Immunomodulation		
Thrombocytopénie immune primaire	0,8 - 1 g/kg Ou 0,4 g/kg/jour	Le jour 1, le traitement pouvant être répété une fois dans les 3 jours Pendant 2 à 5 jours
Syndrome de Guillain-Barré	0,4 g /kg/jour	Pendant 5 jours
Maladie de Kawasaki	2 g/kg	En une seule dose, en association avec l'acide acétylsalicylique
Polyradiculonévrite inflammatoire chronique (PIDC)	Dose initiale : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours Toutes les 3 semaines sur 1 ou 2 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	Dose de charge : 2 g/kg Dose d'entretien : 1 g/kg Ou 2 g/kg	En doses fractionnées sur 2 à 5 jours consécutifs Toutes les 2 à 4 semaines Ou Toutes les 4 à 8 semaines en doses fractionnées sur 2 à 5 jours

- Maladie de Kawasaki		Fractionnés sur 2 à 5 jours, en association avec l'acide acétylsalicylique En une seule dose, en association avec l'acide acétylsalicylique
-----------------------	--	---

Ces doses sont basées sur celles utilisées lors de l'étude clinique menée avec GAMUNEX.

La poursuite du traitement au-delà de 48 semaines doit être soumise à l'appréciation du médecin en fonction de la réponse du patient et du maintien de la réponse sur le long terme.

La posologie et les intervalles d'administration devront être adaptés au cas par cas, en fonction de l'évolution de la pathologie.

Population pédiatrique [...]

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,6 à 1,2 mL/kg/h pendant les 30 premières minutes. Si le produit est bien toléré (voir rubrique 4.4), le débit de perfusion peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 à 8,4 mL/kg/h au maximum.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir aussi rubrique 4.4), ~~particulièrement lorsque le patient présente~~ des anticorps anti-IgA.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Population pédiatrique [...]

Insuffisance hépatique

Il n'existe pas de données indiquant qu'un ajustement de la dose est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est justifié sur le plan clinique, (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, sauf s'il est justifié sur le plan clinique, (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

L'immunoglobuline humaine normale doit être administrée en perfusion intraveineuse à un débit initial de 0,6 à 1,2 mL/kg/h pendant les 30 premières minutes (voir rubrique 4.4). **En cas de survenue d'un effet indésirable, le débit de perfusion doit être diminué ou la perfusion doit être arrêtée.** Si le produit est bien toléré, le débit de perfusion peut être progressivement augmenté jusqu'à 4,8 à 8,4 mL/kg/h au maximum.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (immunoglobuline humaine) ou à l'un des excipients (voir rubriques 4.4 et 6.1).

Déficit sélectif en IgA avec présence d'anticorps anti-IgA en raison du risque d'anaphylaxie en cas d'administration d'un produit contenant des IgA.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Traçabilité

~~Certains effets indésirables sévères peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 4.2 doit donc être strictement respecté.~~

~~Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance.~~

~~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 d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou si un long délai s'est écoulé depuis la dernière perfusion.~~

[...]

Hypersensibilité

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent se produire chez les patients présentant des anticorps anti-IgA.

~~Les IgIV ne sont pas indiquées chez les patients atteints de déficit sélectif en IgA lorsque ce déficit est la seule anomalie préoccupante.~~

~~Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute de la pression artérielle avec choc anaphylactique, même chez des patients ayant bien toléré des traitements antérieurs par immunoglobulines humaines normales.~~

Évènements thromboemboliques [...]

Insuffisance rénale aiguë

~~Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés tels qu'insuffisance rénale préexistante, diabète sucré, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.~~

[...]

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

[...]

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être notés clairement.

[...]

Réaction à la perfusion

Certains effets indésirables (par exemple céphalées, bouffées congestives, frissons, myalgies, sibilances, tachycardie, lombalgies, nausées et hypotension) peuvent être liés au débit de perfusion. Le débit de perfusion recommandé à la rubrique 2 doit donc être strictement respecté.

Les patients doivent rester sous étroite surveillance pendant toute la durée de la perfusion afin que d'éventuels signes d'intolérance puissent être détectés.

Des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment :

chez les patients qui reçoivent une immunoglobuline humaine normale pour la première fois ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale 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 :

- qui présentent des anticorps anti-IgA avec IgA indétectables ;
- qui avaient toléré un traitement antérieur par une immunoglobuline humaine normale.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être instauré.

Évènements thromboemboliques [...]

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés tels qu'insuffisance rénale préexistante, diabète sucré, hypovolémie, surpoids, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge de plus de 65 ans.

Les paramètres rénaux doivent être contrôlés avant la perfusion d'IgIV, en particulier chez les patients considérés comme pouvant avoir un risque accru de développement d'une insuffisance rénale aiguë, et à intervalles réguliers ensuite.

[...]

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

[...]

Anémie hémolytique

[...]

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse [...]

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel ~~et peuvent donc contribuer à protéger le nouveau-né contre les agents pathogènes dont les muqueuses sont la porte d'entrée.~~

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

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

Anémie hémolytique

[...]

Neutropénie/leucopénie

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

Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI)

Des cas d'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique [syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*)] ont été rapportés chez des patients recevant des 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 une à deux heures. Par conséquent, les patients recevant des IgIV doivent être surveillés et la perfusion d'IgIV doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue d'effets indésirables pulmonaires. Le TRALI est une affection susceptible d'engager le pronostic vital qui nécessite une prise en charge immédiate dans une unité de soins intensifs.

[...]

4.5. 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.

[...]

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse [...]

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait maternel. **Aucun effet délétère sur les nouveaux-nés/nourrissons allaités n'est attendu.**

Fertilité

[...]

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

~~Des effets indésirables tels que~~ frissons, céphalées, ~~étourdissements,~~ fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, hypotension et lombalgies modérées, ~~peuvent parfois survenir.~~

~~Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une baisse~~ subite de la pression artérielle et, dans des cas isolés, ~~entraîner~~ un choc anaphylactique, ~~y compris chez des patients qui n'ont montré aucune hypersensibilité aux administrations précédentes d'immunoglobulines.~~

~~Des cas de méningite aseptique réversible et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les immunoglobulines humaines normales.~~

~~Des réactions hémolytiques réversibles ont été rapportées chez des patients, en particulier ceux de~~ groupe sanguin A, B ou AB. ~~Dans de rares cas, une anémie hémolytique nécessitant une transfusion peut survenir après traitement par IgIV à forte doses (voir également rubrique 4.4).~~

~~Une augmentation des taux de créatinine sérique et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées.~~

~~Très rarement : réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires ou thromboses veineuses profondes.~~

~~Concernant la sécurité vis-à-vis des agents infectieux transmissibles, voir la rubrique 4.4.~~

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous utilise la classification des systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel). Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant leur ordre décroissant de gravité.

Fréquence des effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec GAMUNEX

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables (termes préférentiels MedDRA)	Catégorie de fréquence des effets indésirables
Infections et infestations	Sinusite	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie hémolytique	Rare

Fertilité

[...]

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables causés 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 de groupe sanguin A, B ou 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).

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Source de la base de données de sécurité : études cliniques menées chez 703 patients au total exposés à GAMUNEX (avec un total de 4 378 perfusions)

Classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA	Effet indésirable	Fréquence par patient	Fréquence par perfusion
Infections et infestations	Pharyngite	Peu fréquent	Peu fréquent
	Sinusite, urétrite, infection virale des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie hémolytique, lymphocytose	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent	Rare

Affections psychiatriques	Anxiété	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent
	Aphonie	Rare
Affections cardiaques	Douleurs à la poitrine	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension	Peu fréquent
	Reugeur	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pharyngite, toux, congestion nasal, respiration sifflante	Peu fréquent
	Dyspnée	Rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements	Peu fréquent
	Dyspepsie	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, dermatite, prurit, rash	Peu fréquent
	Desquamation de la peau, érythème palmaire	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie, dorsalgies, douleur au cou, douleur à l'épaule	Peu fréquent
	Myalgie, rigidité musculo-squelettique	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Syndrome pseudo-grippal, malaise, fatigue, frissons, asthénie, réaction au site d'injection	Peu fréquent
Investigations	Diminution du taux de globules blancs	Peu fréquent
	Diminution du taux d'hémoglobine	Rare
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusions	Rare

[...]

Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent	Fréquent
	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent
	Aphonie	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires	Photophobie	Peu fréquent	Rare
Affections vasculaires	Hypertension artérielle	Fréquent	Peu fréquent
	Crise hypertensive, bouffées congestives, hyperémie	Peu fréquent	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sibilances, toux, congestion nasale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspnée	Peu fréquent	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Fréquent	Peu fréquent
	Douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie	Peu fréquent	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, prurit, urticaire	Fréquent	Peu fréquent
	Desquamation, dermatite, dermatite de contact, érythème palmaire	Peu fréquent	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, dorsalgies	Fréquent	Peu fréquent
	Myalgies	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettique, raideur musculo-squelettique, cervicalgies	Peu fréquent	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Hémoglobinurie	Peu fréquent	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent	Fréquent
	Syndrome pseudo-grippal, frissons, fatigue	Fréquent	Peu fréquent
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleur thoracique, réaction au site d'injection, malaise	Peu fréquent	Rare

	Investigations	Augmentation de la pression artérielle, diminution des leucocytes, diminution de l'hémoglobine, présence d'hémoglobine libre, augmentation de la vitesse de sédimentation	Peu fréquent	Rare
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Contusion	Peu fréquent	Rare
[...]				