

SUBCUVIA 160 mg/ml, solution injectable

INTRODUCTION

Le 8 février 2005, une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire Baxter AG pour la spécialité Subcuvia® 160 mg/ml, solution injectable. Il s'agit d'une solution d'immunoglobulines humaines normales pour injection sous-cutanée.

Subcuvia® est indiqué dans le :

- traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif tel que:
 - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie
 - déficit immunitaire commun variable
 - déficit immunitaire combiné sévère
 - déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes
- traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections à répétition.

Subcuvia® présente par rapport à Gammabulin®, solution d'immunoglobulines humaines commercialisée en Allemagne depuis 1954, une étape supplémentaire d'inactivation virale solvant/détergent.

L'ensemble du dossier versé comprend des études de pharmacocinétique et de tolérance menées avec Subcuvia®, ainsi qu'une étude d'efficacité menée avec Gammabulin®. Il a été considéré que la démonstration de l'efficacité de Gammabulin® permettait la reconnaissance de l'efficacité de Subcuvia®.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Subcuvia® est une solution d'immunoglobulines (Ig) humaines normales produite à partir de plasma collecté en Allemagne, en Autriche, en Suède, en République Tchèque et aux Etats-Unis. Conformément à la législation française, les lots de Subcuvia® commercialisés en France sont préparés à partir de dons de sang non rémunérés.

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité aiguë.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 12 patients présentant un déficit immunitaire primitif (étude IMAG-147). Chaque patient a reçu Subcuvia® à la dose de 1,25 ml/kg (0,2 g/kg) par voie sous-cutanée, au rythme d'une injection tous les 14 jours pendant 6 mois, soit un total de 12 injections par patient. Les 4 premières injections étaient enrichies en anticorps antitétaniques.

Cette étude a permis de déterminer, pour les IgG totales, une valeur médiane de demi-vie de 40,6 jours. La concentration résiduelle en IgG avant injection était comprise entre 7,24 et 7,86 g/l. D'autre part, la concentration plasmatique maximale d'IgG a été atteinte 4 jours après l'administration de Subcuvia®. Ces données sont comparables avec celles des autres IgG, et elles démontrent une efficacité biologique satisfaisante.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Recherche de dose

Aucune étude de recherche de doses n'a été conduite.

4.2. Efficacité

Une étude (IMAG-069) réalisée chez des patients présentant un syndrome de déficit primitif en anticorps et nécessitant de fait un traitement de substitution, a comparé :

- Gammabulin®, prédecesseur de Subcuvia®, administré par voie sous-cutanée
- Endobulin®, considéré comme la solution d'immunoglobulines humaines de référence, administré par voie intraveineuse.

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte, en cross-over, réalisée en Suède et en Grande-Bretagne. Trente patients ont été randomisés pour recevoir Gammabulin® ou Endobulin® à la dose mensuelle de 600 mg/kg (Suède) ou 400 mg/kg (UK) pendant 1 an. Au terme de cette première année de traitement, les patients ont permuté pour recevoir l'autre préparation pendant un an.

Le critère principal de jugement de l'étude était le nombre d'infections survenant au cours des deux périodes de traitement, ainsi que leur degré de gravité. Les critères secondaires de jugement ont été les suivants : effets indésirables, sécurité virale, acceptabilité du traitement, jours chômés, altération des fonctions respiratoires.

L'ensemble des résultats a été jugé compatible avec une similarité d'efficacité entre Gammabulin® et Endobulin®.

Efficacité de Gammabulin® (prédécesseur de Subcuvia®) versus Endobulin® à un an (n = 26)

	Gammabulin®	Endobulin®
Score d'infection ¹ (moyenne)	3,82 ± 2,23	4,12 ± 2,66
Nombre de jours avec infection (moyenne)	58,0 ± 53,3	77,2 ± 64,7
Nombre de jours chômés (moyenne)	11,5 ± 26,0	12,0 ± 26,1

Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée chez l'enfant avec Subcuvia®. Dans la littérature, deux études utilisant Gammabulin® chez l'enfant âgé de 1,5 mois à 15 ans ou de 4 à 15 ans ont été publiées.

4.3. Tolérance

Le profil de tolérance de Subcuvia® a été évalué à partir de l'étude pharmacocinétique IMAG-147, de l'étude d'efficacité IMAG-069, d'une étude de tolérance IMAG-148, et de données de pharmacovigilance de Gammabulin®.

Dans l'étude IMAG-147, 12 volontaires ont reçu un total de 144 injections de Subcuvia® sur une période de 6 mois : 39 effets indésirables ont été observés. Tous ces effets étaient d'intensité modérée. Un seul patient a présenté des manifestations secondaires imputables à l'usage de Subcuvia®, à type de réactions locales au point d'injection. Aucune manifestation systémique n'a été observée.

Dans l'étude IMAG-069, 30 patients ont reçu un total de 1222 injections de Gammabulin® et 684 perfusions d'Endobulin® sur une période de 2 ans. Un total de 103 effets indésirables à type de réactions locales au point d'injection ont été observés dans le groupe Gammabulin® : la fréquence a été estimée à 10,9% au Royaume-Uni et 5,4% en Suède. Il a été considéré que leur survenue était liée à la spécificité de la voie d'administration en sous-cutanée. Par ailleurs, des effets indésirables systémiques ont été rapportées : 3,3% (56/1222 injections) pour Gammabulin®, et 5% (51/684 perfusions) pour Endobulin®.

Dans l'étude IMAG-148, ouverte et non contrôlée, 12 volontaires ont été randomisés pour recevoir une des 3 préparations d'immunoglobulines traitées par solvant/détergent : Subcuvia®, FSME-Bulin S/D® ou Tetabulin S/D®. Chaque préparation a ainsi été administrée en 2 injections à 4 patients, par voie intra-musculaire (dose de 0,7 g soit 4 ml) et la tolérance immédiate a été évaluée au cours des 24

¹ Le score d'infection a été calculé en additionnant le nombre d'infections modérées et le double du nombre d'infections majeures.

premières heures : aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Un cas de douleur au point d'injection a été rapporté après l'administration de FSME-Bulin S/D®.

Des données de pharmacovigilance concernant Gammabulin® couvrant la période de janvier 1990 à juin 2002, indiquent que 1,7 millions de traitements ont été administrés : 40 effets indésirables ont été rapportés, parmi lesquels on dénombre 4 effets indésirables graves :

- 1 cas de malaise et de dyspnée 5 minutes après l'administration de Gammabulin®, dont l'évolution a été favorable ;
- 1 cas d'ictère due à une Hépatite B, 8 mois après l'administration de Gammabulin®, jugé non relié au traitement ;
- 1 autre cas d'Hépatite B (5 mois après l'injection de Gammabulin®). Ce patient présentait d'autres facteurs de risque de contracter le VHB (soins dentaires). La PCR était négative sur le lot de Gammabulin® ;

1 cas d'Hépatite C : la PCR était négative sur le lot de Gammabulin®.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de Subcuvia® s'avère favorable sur la base :

- De la démonstration d'une efficacité biologique (concentration résiduelle d'IgG supérieure à 7 g/L) ;
- d'une efficacité clinique établie par extrapolation avec Gammabulin® ;
- d'une bonne tolérance.

CONCLUSION

Une AMM a été octroyée pour Subcuvia® dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primaires, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, ainsi que dans le traitement de substitution des myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition.

Son administration se faisant par voie sous-cutanée et pouvant donc être réalisée à domicile, Subcuvia® présente un gain en termes de confort pour le patient. Il se peut que surviennent des réactions au niveau du site d'injection (rougeur, œdème, douleur, etc.) mais de façon générale, le produit présente une bonne tolérance locale.

Subcuvia® pouvant être utilisé à domicile, il a été demandé à la firme de fournir un carnet patient, qui sera validé par l'Afssaps, afin d'assurer un meilleur suivi du traitement en y reportant les numéros des lots administrés, ainsi que les effets indésirables rencontrés. Le carnet patient sera remis par le pharmacien au patient et sera conservé par ce dernier. Il favorise ainsi la transmission des informations et la communication entre l'ensemble des acteurs de santé impliqués dans un traitement à domicile du type de Subcuvia®.

Par ailleurs, il a été demandé à la firme de réaliser une étude post-marketing chez l'adolescent.