

Avis de la commission

27 octobre 2004

RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie

RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/1

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Immunoglobuline humaine anti-D

Liste I

Date de l'AMM : 15 juin 2004

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine anti-D

1.2. Originalité

Par rapport au NATEAD disponible sur le marché, RHOPHYLAC s'en distingue par :

- l'ajout dans le processus de fabrication d'une étape supplémentaire destinée à garantir la sécurité biologique : nanofiltration à 15 nanomètres
- l'ajout d'une indication supplémentaire dans la prévention de l'immunisation RhD durant la grossesse (« prophylaxie avant l'accouchement »).

Cette spécialité est destinée à se substituer totalement au NATEAD.

La spécialité RHOPHYLAC a été développée pour répondre aux recommandations concernant la qualité des produits d'extraction plasmatique par rapport aux risques de transmission d'agents infectieux (rapport de l'Afssaps intitulé « Analyse du risque de transmission de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par le sang et ses dérivés »). Ces recommandations concernent des risques potentiels, et entrent dans le cadre d'une mesure de précaution et non de la réduction d'un risque mesuré.

1.3. Indications

- Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif
 - Grossesse/accouchement d'un enfant Rh(D)- positif
 - Fausse couche/menace de fausse couche/grossesse ectopique ou môle hydatiforme
 - Hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie pré-partum, amniocentèse, biopsie de villosité choriale ou manœuvres obstétricales, telles que version céphalique externe, ou traumatisme abdominal.
- Traitement des sujets Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des hématies Rh(D)-positif.

1.4. Posologie

Les schémas posologiques suivants, basés sur les études cliniques de RHOPHYLAC, sont recommandés, mais il convient de respecter les directives professionnelles en vigueur pour l'utilisation des IgG anti-D dans les différents états membres de l'UE.

Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :

- Prophylaxie avant l'accouchement : la dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI), administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire à 28-30 semaines de grossesse.
- Prophylaxie après l'accouchement : en cas d'administration intraveineuse, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) est suffisante. Lors d'une administration intramusculaire, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) à 300 microgrammes (1500 UI) est recommandée. RHOPHYLAC doit être administré le plus tôt possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement. La dose *postpartum* doit également être administrée si une prophylaxie antepartum a été administrée. Si une hémorragie fœto-maternelle importante (supérieure à 4 ml (0,7 % - 0,8 % des femmes)) est soupçonnée, par exemple lors d'une anémie fœtale ou lors d'une mort fœtale intra-utérine, son intensité peut être estimée par une méthode adéquate tel que le test de Kleihauer-Betke. Dans ce cas, des doses complémentaires d'immunoglobulines anti-D à raison de 20 microgrammes/100 UI par ml d'hématies fœtales doivent être administrées.
- Prophylaxie après une complication de la grossesse :
 - Interventions et incidents survenant jusqu'à la 12^e semaine de grossesse : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'événement à risque, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou intramusculaire.
 - Interventions et incidents survenant après 12 semaines de grossesse : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'événement à risque, au moins 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou intramusculaire.
 - Prélèvement de villosité choriale : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'événement à risque, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Transfusions incompatibles :

La dose recommandée est de 20 microgrammes (100 UI) d'immunoglobuline anti-D pour 2 ml de sang Rh(D)-positif transfusé ou par ml de concentré érythrocytaire. L'injection intraveineuse est recommandée. En cas d'injection intramusculaire, si les doses sont importantes, elles doivent être administrées sur une période de plusieurs jours. Une dose maximale de 3000 microgrammes est suffisante dans le cas d'importantes transfusions incompatibles, indépendamment du fait que le volume de transfusion est supérieur à 300 ml de sang Rh(D)-positif.

Mode et voie d'administration

RHOPHYLAC peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, RHOPHYLAC doit être administré par voie intraveineuse. Si une dose importante (> 5 ml) est nécessaire et si la voie intramusculaire est choisie, il est conseillé de la fractionner et de l'administrer en des sites différents.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
06	Immunsérums et immunoglobulines
B	Immunoglobulines
B	Immunoglobulines spécifiques
01	Immunoglobuline anti-D (RH)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

NATEAD est l'immunoglobuline anti-D actuellement disponible en France. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Dans l'indication prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif

Trois études ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de RHOPHYLAC chez des femmes enceintes rhésus D négatif : une étude en post-partum et 2 études avec administration anténatale à la 28^{ème} semaine et en post partum.

3.1.1 Etude ZLB98-012 (phase II)

L'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'une dose de 300 µg de RHOPHYLAC IM ou IV administrée avant et après l'accouchement chez des femmes rhésus D négatif.

Cette étude ouverte, randomisée, multicentrique, à dose unique, a inclus 15 patientes. Toutes les patientes ont reçu la dose ante-natale de RHOPHYLAC. Une dose post-partum a été administrée après l'accouchement d'un enfant rhésus D positif.

L'ensemble des patientes ayant donné naissance à un enfant rhésus D positif (N=8), ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D négatif 6 mois après l'accouchement.

RHOPHYLAC a été bien toléré, quelle que soit la voie d'administration.

Il n'a pas été mis en évidence de contamination par les virus : VIH-1, VIH-2, VHA, VHB, VHC, CMV et parvovirus B19.

3.1.2 Etude ZLB 622 (phase II/III)

L'objectif était de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'une dose unique de 200 µg de RHOPHYLAC IM ou IV administrée en post partum dans les 72 heures suivant l'accouchement chez des femmes rhésus D négatif présentant un risque d'allo-immunisation Rh D.

Cette étude ouverte, multicentrique, à dose unique, a inclus 156 patientes.

Critère d'évaluation : nombre de patientes avec une immunisation rhésus D par dosage sérique des anticorps anti-D 6 mois après l'accouchement, chez des femmes ayant donné naissance à un enfant rhésus D positif.

Résultats (analyse per protocole N=139) :

6 mois après l'accouchement :

- 135 patientes (soit 97 %) ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D négatif
- 4 patientes ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D positif : une patiente avait reçu des immunoglobulines anti-D une semaine avant le prélèvement à l'occasion d'une amniocentèse au cours d'une seconde grossesse. Les 3 autres patientes ont eu un dosage d'anticorps anti-D négatif 2,5 ans après la fin de l'étude.

Cinq effets indésirables non graves ont été rapportés chez 4 patientes (1 infection utérine avec forte fièvre et toux irritative, 2 éruptions cutanées, 1 douleur abdominale). Seule une éruption cutanée a été considérée comme étant possiblement liée au produit.

Aucune séroconversion n'a été observée aux virus VIH, VHB, VHC, VHA ou CMV. Une séroconversion anti-parvovirus B19 est apparue chez 4 patientes.

3.1.3 Etude ZLB98-011 (phase III)

L'objectif était de démontrer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'une dose unique de 300 µg de RHOPHYLAC administrée en prévention ante-natale.

Cette étude ouverte, randomisée, multicentrique, a inclus 432 patientes.

Le traitement était administré par voie IV ou IM ; la première injection a eu lieu à 28 semaines de grossesse et l'injection post-partum dans les 72 heures suivant l'accouchement d'un enfant rhésus D positif .

D'autres injections ont été réalisées, selon les besoins, en cas de complications obstétricales survenant entre l'administration ante-natale à la 28^{ème} semaine et l'accouchement, ou après l'accouchement en cas d'hémorragie fœto-maternelle massive.

Critère d'évaluation : nombre de patientes avec une immunisation rhésus D par dosage sérique des anticorps anti-D (test indirect à l'immunoglobuline, test à la papaïne) 6 mois et 9 mois après l'accouchement, chez des femmes ayant donné naissance à un enfant rhésus D positif.

Résultats d'efficacité sur la population per protocole (N=394) :

Parmi les 394 patientes, 248 (63 %) ont donné naissance à un enfant rhésus D positif.

6 mois après l'accouchement :

- 225 patientes (soit 90,7 %) ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D négatif
- 23 patientes ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D positif

9 mois après l'accouchement : 22 des 23 patientes avec un dosage positif d'Ig G anti rhésus D ont eu un dosage négatif.

11,5 mois après l'accouchement :

l'ensemble des 248 femmes ont eu un dosage d'Ig G anti rhésus D négatif.

Quelques effets indésirables légers à modérés ont été observés : douleur au site d'injection, démangeaisons, céphalées, sensation de chaud/froid, nausées.

Il a été détecté des anticorps anti-C dans le sérum de 3 patientes.

Sécurité virale :

2 patientes ont présenté une séroconversion anti-VHA, suite à une vaccination avant un voyage dans un cas, sans cause retrouvée dans l'autre.

3 patientes ont présenté une séroconversion anti-CMV sans conséquence clinique pour le nouveau-né.

Il n'a pas été mis en évidence de contamination par les virus : VIH, VHA, VHB, VHC, CMV et parvovirus B19.

3.2. Dans l'indication « traitement des sujets Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des hématies Rh(D)-positif »

Une étude ouverte de phase I a eu pour objectif de montrer l'effet préventif de RHOPHYLAC sur l'immunisation passive après transfusion de globules rouges rhésus D- positif. RHOPHYLAC 200 µg a été administré par voie IV ou IM chez 12 hommes rhésus D négatif 48 heures après la transfusion.

Aucune immunisation contre l'antigène rhésus ne s'est produite. Aucune séroconversion n'a été observée concernant les marqueurs viraux étudiés.

3.3. Autres données d'efficacité

Une méta-analyse a été réalisée en mai 2002 à la demande du National Institute for Clinical Excellence (NICE). Cette méta-analyse a regroupé l'ensemble des études disponibles ayant comparé la prophylaxie ante-natale et post-partum par des immunoglobulines anti-D à la prophylaxie post-partum seule. Les résultats ont montré un taux d'immunisation de 0,35 % [0,29 ; 0,40] dans le groupe traité par immunoprophylaxie ante-natale contre 0,95 % [0,18 ; 1,71] dans le groupe non traité en ante-natal.

3.4. Conclusion

RHOPHYLAC utilisé par voie IM ou IV chez des sujets rhésus D négatif a montré son efficacité dans la prévention de l'allo-immunisation. Cette efficacité a été en particulier démontrée chez la femme enceinte rhésus D négatif en cas d'administration antenatale à la 28^{ème} semaine de grossesse et en cas d'administration post-partum dans les 72 heures suivant l'accouchement.

RHOPHYLAC a été bien toléré, quelle que soit la voie d'administration.

Au cours des études, aucune des séroconversions n'a pu être attribuée à l'administration de RHOPHYLAC.

RHOPHYLAC apporte les garanties attendues en terme de sécurité biologique.

Une méta-analyse a porté sur la prophylaxie ante-natale. Il a été observé une diminution du taux d'immunisation : 0,35 % dans le groupe ayant reçu une prophylaxie ante-natale et une prophylaxie post-partum contre 0,95 % dans le groupe ayant reçu une prophylaxie post-partum seule.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'allo-immunisation Rh D est à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité périnatales importantes.

L'allo-immunisation est, hormis dans les rares situations d'incident transfusionnel, presque exclusivement liée à un événement obstétrical (accouchement, fausse couche spontanée, interruption de grossesse, grossesse extra-utérine, procédure invasive de diagnostic anténatal...) responsable du passage d'hématies fœtales Rhésus positif dans la circulation sanguine d'une mère Rhésus négatif.

Cette allo-immunisation peut entraîner des conséquences graves pour les grossesses ultérieures, avec :

- 1) Un risque fœtal dominé par l'apparition d'une anémie hémolytique responsable d'une anasarque foeto-placentaire et d'une défaillance circulatoire, pouvant dans les formes les plus sévères, entraîner la mort in utero.
- 2) Un risque néonatal dominé par une hyperbilirubinémie libre majeure et son risque de complication neurologique sévère lié à la toxicité de la bilirubine libre sur les noyaux gris centraux (ictère nucléaire) et sur les centres de l'audition.

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital de l'enfant à venir immédiatement ou par suite de complications.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il n'existera pas d'alternative médicamenteuse à RHOPHYLAC après la suppression de NATEAD dans la prévention post-partum de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh(D) et dans le traitement des sujets Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des hématies Rh(D)-positif.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité dans la prévention ante-natale de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh(D).

En termes de santé publique, le fardeau représenté par la maladie hémolytique du nouveau-né suite à une allo-immunisation est faible compte-tenu du nombre limité de nouveau-nés concernés en raison de la prophylaxie post-natale.

Le besoin thérapeutique est en grande partie couvert. Cependant, il existe malgré la prophylaxie post-natale un risque résiduel d'allo-immunisation lié aux passages de sang foeto-maternels silencieux dès le troisième trimestre de grossesse.

Ce risque résiduel d'allo-immunisation étant déjà très faible, la diminution attendue de la morbi-mortalité grâce à l'utilisation d'une prophylaxie anténatale est faible, correspondant à environ 500 grossesses supplémentaires protégées par an.

Il est à noter que le repérage des enfants Rh D positifs, dont les mères pourront bénéficier de la prophylaxie anténatale, n'est pas envisageable compte tenu du caractère non anodin des méthodes utilisées (biopsie chorale, ponction de sang foetal, amniocentèse). Lorsque l'enfant est Rh D négatif, la prophylaxie anténatale entraîne l'exposition au traitement de femmes qui n'en bénéficient pas.

En conséquence, la spécialité RHOPHYLAC a un impact de santé publique attendu mais cet impact est faible.

Le niveau de service médical rendu par RHOPHYLAC est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la prévention anté-natale de l'allo-immunisation, RHOPHYLAC apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à l'absence de prise en charge.

Dans ses autres indications, RHOPHYLAC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à NATEAD.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Malgré l'application d'une prophylaxie post-partum chez les femmes rhésus D négatif, un certain nombre d'allo-immunisations résiduelles sont observées. En dehors des circonstances de défaut d'application du programme de prévention post-partum, les allo-immunisations sont la conséquence de passages de sang foeto-

maternels silencieux qui se produisent avant l'accouchement, généralement après la 28^{ème} semaine de gestation.

L'immunoglobuline anti-D a fait la preuve, depuis plus de 30 ans, de son efficacité et de sa tolérance. RHOPHYLAC, aux indications plus larges remplacera l'immunoglobuline anti-D NATEAD.

En l'absence d'alternative thérapeutique, RHOPHYLAC utilisé en prophylaxie avant et après l'accouchement, en prophylaxie après une complication de la grossesse et en curatif après une transfusion incompatible occupe une place essentielle dans la prévention de l'allo-immunisation anti-D et de la maladie hémolytique du nouveau-né, de même que dans les situations d'incident transfusionnel.

4.4. Population cible

Les personnes susceptibles de tirer un bénéfice de RHOPHYLAC sont :

- les femmes enceintes Rh D négatif
- les femmes Rh D négatif dont la grossesse est interrompue
- les patients ayant eu un incident transfusionnel (transfusions incompatibles de sang Rh D positif ou autres produits contenant des hématies Rh D positif).

- Environ 760 000 femmes accouchent d'un enfant chaque année (INED) parmi lesquelles 15 à 17 % (Y. Brossard 2000, J. Bernard 1971, Gyn Obs 2002) seraient rhésus D négatif.

Ainsi 114 000 à 129 000 femmes seraient rhésus D négatif et susceptibles de développer une allo-immunisation foeto-maternelle rhésus D.

- Les interruptions de grossesse sont d'origines diverses : les interruptions volontaires et thérapeutiques de grossesse, les fausses couches spontanées et les grossesses extra-utérines.
 - Le nombre d'interruptions volontaires et thérapeutiques de grossesse est de l'ordre de 220 000 par an (INED) ; 15 à 17 % seraient des femmes rhésus D négatif soit 33 000 à 37 000 femmes.
 - Les fausses couches spontanées sont estimées entre 10 à 15 % (Stirrat 1990) des grossesses soit 11 400 à 19 300 fausses couches survenant chez des femmes rhésus D négatif.
 - Les grossesses extra-utérines (GEU) sont fréquentes : 2 pour 100 naissances (Stirrat 1990, Madelenat 2003) soit 2300 à 2600 GEU chez des femmes rhésus D négatif.

Le nombre de femmes pouvant tirer un bénéfice de RHOPHYLAC suite à une interruption de grossesse serait de l'ordre de 47 000 à 59 000.

- Le nombre de patients justifiant l'utilisation d'immunoglobuline D pour transfusion incompatible est de moins de 30 cas par an et donc négligeable en comparaison du nombre de femmes susceptibles de développer une allo-immunisation foeto-maternelle.

Au total, la population susceptible de bénéficier de RHOPHYLAC serait de l'ordre de 161 000 à 188 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %