

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

TEGELINE 50mg/ml poudre et solvant pour solution pour perfusion

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Immunoglobuline humaine normale

Liste 1

Réservé à l'usage hospitalier.

Date de l'AMM : 2 septembre 1996, modifiée le 30 décembre 1997, 20 janvier 2000.

Inscrit sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités

Motif de la demande : extension d'indications thérapeutiques dans :

- Rétinochoroïdite de Birdshot
- Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif : Immunoglobuline humaine normale

Indications thérapeutiques :

- Traitement de substitution :
 - . déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale
 - . infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
 - . déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition.

- Traitement immunomodulateur:
 - . purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.
 - . rétinochoroïdite de Birdshot
 - . syndrome de Guillain et Barré de l'adulte

Maladie de Kawasaki

- Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Posologie :

Rétinochoroïdite de Birdshot :

La posologie initiale sera de 1,6g/kg sur 2 à 4 jours toutes les 4 semaines pendant 6 mois.

En entretien, 1,2g/kg sur 2 à 4 jours toutes les 4 à 10 semaines.

Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte :

0,4g/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

| | | |
|----|---|--|
| J | : | Antiinfectieux généraux à usage systémique |
| 06 | : | Immunsérums et immunoglobulines |
| B | : | Immunoglobulines |
| A | : | Immunoglobulines humaines polyvalentes |
| 02 | : | Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration Intravasculaire |

Classement dans la nomenclature ACP

| | | | | | |
|------|---|--------------------------------------|------|---|-----------------------------------|
| J | : | Antiinfectieux | | | |
| C5 | : | Sida | C6 | : | Prévention de l'infection |
| P2 | : | Autres | P2 | : | immuns sérums et immunoglobulines |
| P2-4 | : | Divers | P2-2 | : | immunoglobulines |
| L | : | Anticancéreux et Imunosuppresseurs | | | |
| C1 | : | Maladies et réactions immunologiques | | | |

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique et le cas échéant à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Dans l'indication Syndrome de Guillain et Barre de l'adulte :

SANDOGLOBULINES

Dans l'indication de la Rétinochoroïdite de Birdshot :

Corticoïdes, ciclosporine et immunosuppresseur (azathioprine)

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques :

Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte :

Efficacité :

Deux études réalisées avec des immunoglobulines différentes de TEGELINE versus les échanges plasmatiques (qui était le traitement avant l'utilisation des immunoglobulines) avaient établi une efficacité équivalente de ces deux traitements.

Une étude randomisée, ouverte, stratifiée sur le stade de gravité comparant TEGELINE aux Echanges Plasmatiques (EP) a défini 3 groupes de traitement :

Groupe A : n=48 : station debout sans aide possible : 2EP vs TEGELINE IV pendant 3 jours

Groupe B : n=97 : station debout sans aide impossible : 4EP vs TEGELINE IV pendant 5 jours

Groupe C : n= 18 : ventilés : 4EP vs TEGELINE IV pendant 7 jours

La posologie de TEGELINE était dans les trois bras de 0,4g/kg/jour.

Résultats :

Une analyse intermédiaire sur 163 patients montre que :

- dans le groupe de patients les moins sévères (groupe A), le pourcentage de patients s'étant aggravé (critère de jugement dans ce groupe) est de 28% pour les patients traités par TEGELINE et de 26% pour ceux traités par échanges plasmatiques.

A un an, 74% des patients ont récupéré une force musculaire normale sous TEGELINE et 88% sous EP (ces pourcentages ne sont pas significativement différents).

- dans le groupe de patients présentant un déficit moteur plus sévère (B et C), le délai d'apparition des premiers signes de récupération motrice (critère d'efficacité principal dans ce groupe) est de 10 jours dans le groupe TEGELINE et de 7 jours dans le groupe EP.
- A un an, considérant l'ensemble des patients (groupes A, B et C), le pourcentage de patients ayant récupéré une force musculaire normale est comparable entre les deux traitements et est respectivement de 61% (IgG) et 69% (EP).

Sécurité :

Le nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable est de 36% (IgG) versus 42% (EP). Les épisodes d'élévation thermique sont les effets secondaires les plus fréquents sous TEGELINE alors que dans le groupe traité par EP, les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des troubles hémodynamiques. Quatre cas d'altération de la fonction rénale ont été observés dans le groupe TEGELINE, aucun dans le groupe EP.

Enfin quatre patients ont dû arrêter le traitement pour intolérance sous TEGELINE et 12 sous EP.

Rétinochoroïdite de Birdshot (RCB) :

1 .étude prospective : 18 patients. Essai ouvert réalisé sur une période moyenne de 39 mois (entre 12 et 53 mois)

Critères d'inclusion : patients souffrant d'une RCB depuis en moyenne 30 mois (4 mois à 8 ans). Tous sont porteurs de l'antigène HLA A29.

Traitement : TEGELINE administré à 0,4 g/kg/jour pendant 4 jours consécutifs tous les mois pendant 6 mois (période d'induction) puis 1,2 à 1,6g/kg administrés sur 2 à 4 jours toutes les 6 à 8 semaines pendant le reste de l'étude (période de suivi).

Critères d'efficacité :

- évolution de l'acuité visuelle évaluée par l'échelle de Snellen
- évolution du champ visuel
- évolution de l'angiographie rétinienne

Efficacité : l'amélioration ou la stabilisation de l'acuité visuelle initiale est notée pour 32 yeux sur 36 (89%) après 6 mois de traitement et pour 33 yeux sur 36 (92%) à la fin de la période moyenne de suivi.

L'examen de fond d'œil montre que l'œdème maculaire initialement observé sur 23 yeux diminue ou disparaît sur 17 yeux après la période d'induction et reste stable à la fin de la période de suivi.

Sécurité : céphalées (6 cas), fièvre (4 cas), augmentation transitoire de la tension artérielle (7 cas), eczéma (1 cas). Aucun de ces événements indésirables n'était qualifié de grave.

2.étude rétrospective : 37 patients (18 patients de l'étude prospective et 19 patients traités entre 1994 et 1997).

L'acuité visuelle moyenne s'améliore de 1/10° chez 66 yeux évaluables.

Amélioration ou stabilité des 2 yeux chez 24 patients sur 33.

10 patients sur 37 ont interrompu le traitement par TEGELINE dont pour inefficacité.

18 patients sur les 26 évaluables ont une amélioration de l'angiographie rétinienne.

Le traitement d'entretien a été pour la plupart des patients compris entre 1,2 et 1,4 g/kg de TEGELINE avec une administration de 2 à 4 jours toutes les 6 à 8 semaines.

3. étude rétrospective de « l'effet d'épargne cortisonique » : 5 patients ayant développé une corticodépendance à une dose égale ou supérieure à 25 mg/jour de prednisone. Recul moyen de 2,2 ans. Diminution de 86% de la dose de prednisone (c'est à dire diminution de 0,8mg/kg/j à 0,1 mg/kg/j) au terme de 4 à 32 cures avec augmentation moyenne significative de 1,9/10° de l'acuité visuelle.

Sécurité : 2 patients ont présenté un eczéma associé chez l'un d'entre eux à des céphalées.

Service médical rendu

Dans l'indication Guillain et Barre de l'adulte :

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe une alternative médicamenteuse (les immunoglobulines) ou non médicamenteuse (l'épuration).

Le Niveau de service médical rendu dans cette indication est important.

Dans l'indication de la Rétinochoroïdite de Birdshot :

Cette pathologie d'évolution variable peut aboutir à la cécité.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le Niveau de service médical rendu dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication Guillain et Barre de l'adulte :

TEGELINE partage l'Amélioration du Service médical Rendu (Niveau II) par la spécialité SANDOGLOBULINES.

Dans l'indication de la Rétinochoroïdite de Birdshot :

TEGELINE apporte une amélioration importante du service médical rendu (niveau II) en terme de tolérance par rapport aux médicaments de comparaison.

Stratégie thérapeutique :

Dans le syndrome de Guillain et Barre de l'adulte :

Les immunoglobulines constituent dans le syndrome de Guillain et Barre le traitement de première intention. Il doit être débuté dès que le diagnostic est porté.

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.