

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n°14 du 5 février 1997

TEGELINE 0,5 g/10ml, lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion - B/1
TEGELINE 2,5 g/50ml, lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion - B/1
TEGELINE 5 g/100ml, lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion - B/1
TEGELINE 10 g/200ml, lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion - B/1

Lab.FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

Immunoglobuline humaine normale

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 2 septembre 1996

Caractéristique de la demande : inscription Collectivités.

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

Principe actif

Ces spécialités sont composées d'immunoglobuline humaine normale. Elles contiennent essentiellement des immunoglobulines G (IgG) présentant un large spectre d'anticorps contre divers agents infectieux. Elles rentrent dans la catégorie des dérivés sanguins stables.

TEGELINE est composée de plus de 97 % d'IgG.

Le pourcentage de la répartition en sous classes d'IgG est très proche de la répartition physiologique normale.

La teneur maximale en IgA est de 17 mg/g de protéines; le produit contient également des traces de pepsine d'origine animale.

Originalité

TEGELINE est un concentré d'immunoglobuline G, dérivé sanguin stable, provenant de plasmas d'origine française et dont le conditionnement contient un kit complet de transfert et de perfusion.

Perfusion

Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant en moyenne de 20 000 donneurs bénévoles et non rémunérés, reconnus en bonne santé et prélevés sur le territoire français.

Les principales étapes de fractionnement comportent des phases de précipitation éthanoliques selon la procédure de Kistler-Nitschmann et un traitement par la pepsine à pH4 et 37° pendant 22 heures. Le produit contient un agent stabilisateur le saccharose et du chlorure de sodium.

Le mode de sélection des donneurs, l'examen clinique et les tests biologiques effectués avant tout prélèvement correspondent à la réglementation de l'Agence Française du sang.

TEGELINE répond aux normes de sécurité virale en vigueur pour tous les médicaments dérivés du sang.

Propriétés pharmacodynamiques

TEGELINE contient principalement des immunoglobulines G (IgG), entières. Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un maximum de 20 000 donneurs. Des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale un taux anormalement bas d'immunoglobulines G.

Cette préparation présente un large spectre d'anticorps dont le pouvoir opsonisant et neutralisant vis à vis de divers agents infectieux et de toxines ont été documentés :

- le taux d'IgG n'est pas inférieur à 97 % et est en moyenne de 97,6 %
- la répartition des sous-classes d'immunoglobulines G est la suivante :
IgG1 = 58,8 % ; IgG2 = 34,1 % ; IgG3 = 5,4 % ; IgG4 = 1,7%
- titre des anticorps :

<u>anti-bactériens</u> :	anti-streptolysine O	≥	6000 <u>UI/g de protéines</u>
<u>anti-viraux</u> :	anti-CMV	≥	210 <u>UI/g de protéines</u>
	anti-HBs	≥	69 <u>UI/g de protéines</u>
	anti-hépatite A	≥	1100 <u>UI/g de protéines</u>
	anti-rougeole	≥	620 <u>UI/g de protéines</u>
	anti-zona-varicelle	≥	90 <u>UI/g de protéines</u>

- le respect des fonctions biologiques des immunoglobulines a été validé par un test de la fonction Fc.

Le mécanisme d'action du traitement immunomodulateur des IgIV est multifactoriel, impliquant l'immunité humorale et cellulaire.

Pharmacocinétique

Les IgIV ont une biodisponibilité complète et immédiate dès l'administration par voie intraveineuse. Les IgIV sont rapidement réparties entre le plasma et le liquide extravasculaire et un équilibre est atteint entre les compartiments intra et extra-vasculaire en 3 à 5 jours environ.

La demi-vie de TEGELINE, calculée chez les patients présentant un déficit immunitaire primitif, est de $28,1 \pm 9,3$ jours. La demi-vie des IgIV est variable en fonction du statut immunitaire du receveur.

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
- déficits 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 dans :

- le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et /ou avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$

Maladie de Kawasaki

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Posologie

La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent de l'usage auquel est destiné le traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale par voie intra-veineuse (IgIV) in vivo chez les patients atteints de déficit immunitaire.

Les posologies suivantes sont données à titre indicatif :

<u>Indication</u>	<u>Posologie</u>	<u>Rythme des injections</u>	<u>Traitement associé</u>
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs	- dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg - dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg	toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l	
Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires	0,2 à 0,4 g/kg	toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l	
Traitement immunomodulateur : Purpura thrombopénique idiopathique	0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j	à J1, éventuellement répété à J3, pendant 2 à 5 jours	
Maladie de Kawasaki	1,6 à 2,0 g/kg	en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours	aspirine
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 1.Prévention des complications infectieuses et de la maladie du greffon contre l'hôte - En cas de défaut persistant de la production d'anticorps 2.Traitement des pneumopathies intersticielles aiguës à CMV	0,5 g/kg 0,5 g/kg 0,5 à 1 g/kg	chaque semaine de J-7 à J+90 chaque mois jusqu'à J+360 3 fois/semaine pendant 3 semaines puis 2 fois/semaine pendant 4 semaines	ganciclovir ou foscarnet

II – MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

- J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
- 06 : Immunserums et immunoglobulines
- B : Immunoglobulines
- A : Immunoglobulines humaines polyvalentes
- 02 : Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration intravasculaire

Classement dans la nomenclature ACP

- J : Anti-infectieux
- C5 : Sida
- P2 : Autres
- P2-4 : Divers
- C6 : Prévention de l'infection
- P1 : Vaccins
- P1-2 : Vaccins viraux (cas particulier)
- L : Anticancéreux et immunosuppresseurs
- C1 : Maladies et réactions immunologiques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre de classements effectués ci-dessus

Les médicaments à même visée thérapeutique sont représentés par :

- les corticoïdes dans la seule indication « purpura thrombopénique idiopathique »
- le triméthopime sulfaméthoxazole dans les seules infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.
- SANDOGLOBULINE dans les mêmes indications que TEGELINE.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence

SANDOGLOBULINE 1g – 3g – 6g – 12g, lyophilisat pour usage parentéral IV, flacon.

III – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Dans les déficits immunitaires primitifs, deux études rétrospectives ont démontré l'efficacité de TEGELINE sur la croissance staturo-pondérale des enfants et sur le nombre et la gravité des épisodes infectieux.

Dans les déficits immunitaires secondaires, des études randomisées versus placebo ont montré que les IgIV réduisent le nombre d'infections, essentiellement bactériennes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Chez les patients atteints de myélome, deux études croisées randomisées versus placebo ont montré une diminution de la fréquence des infections dans le groupe traité.

Deux études randomisées versus placebo ont montré l'efficacité des IgIV, seules ou associées à la zidovudine, dans la prévention des infections bactériennes et de certaines infections virales, chez les enfants infectés par le VIH. Cependant les IgIV n'améliorent pas les résultats d'un traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique (PTI), quatre études, deux prospectives et deux rétrospectives, essentiellement chez l'adulte, ont confirmé dans cette indication, l'efficacité de TEGELINE ou des Immunoglobulines humaines normales IV françaises, dans les PTI.

Dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, plusieurs études et méta-analyses ont montré l'efficacité des IgIV dans la prévention des infections bactériennes, des infections graves à CMV et de la mortalité qui en découle, de la maladie aigüe du greffon contre l'hôte et de la mortalité globale.

Des études concluent à l'efficacité des Immunoglobulines humaines normales IV dans la prévention des complications de la maladie de KAWASAKI à condition de les administrer précocement et de les associer aux anti-agrégants plaquettaires.

Tolérance

Un rapport fait état de 24 réactions survenues chez 20 patients. Il s'agit d'épisodes de réaction cutanée de type allergique, d'épisodes de frissons avec hyperthermie, d'une insuffisance rénale, chez une patiente présentant une néphropathie diabétique et d'une réaction méningée chez un patient.

Les rapports de pharmacovigilance du LFB font état de 92 événements indésirables, dont 21 considérés comme graves (chocs, méningites aseptiques, hémolyses et un cas d'insuffisance rénale).

Le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés. Ceci s'applique également à des agents pathogènes dont la nature est jusqu'ici inconnue. Ce risque est cependant limité par les stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons et par le procédé d'extraction et purification au cours de la préparation.

Service médical rendu

Les pathologies traitées qui nécessitent soit un traitement de substitution soit un traitement immunomodulateur sont des pathologies peu fréquentes, sévères, menaçant le pronostic vital.

L'efficacité du produit est démontrée.

Les alternatives thérapeutiques sont limitées et très spécifiques.

La place des Immunoglobulines humaines normales dans la stratégie thérapeutique du traitement de ces pathologies est essentielle.

Amélioration du service médical rendu

De même que SANDOGLOBULINE, TEGELINE représente une amélioration du service médical rendu majeure (niveau I)

Stratégie thérapeutique recommandée

Les Immunoglobulines humaines normales constituent :

- le seul traitement de référence dans les déficits immunitaires primitifs
- le traitement adapté aux patients à risques (taux critique d'IgG) présentant des infections bactériennes dans les déficits immunitaires secondaires
- un traitement utile en cas d'infections bactériennes répétées (taux de CD4 > à 200/mm³)
- le traitement de référence dans le Purpura thrombopénique idiopathique plus efficace que la corticothérapie avec moins d'effets indésirables
- le traitement de référence associé à l'aspirine dans la maladie de Kawasaki
- le seul traitement médicamenteux associé à d'autres mesures dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

En dehors de la mise à disposition d'une concentration plus élevée proposée par SANDOGLOBULINE, les deux produits ne présentent pas de différence significative. Cependant, la Commission souligne que dans le cadre de ces pathologies, il est important que ces deux produits soient disponibles à l'hôpital. Toutefois, en raison de la traçabilité, il est recommandé de ne pas substituer l'un à l'autre chez un patient sauf si le prescripteur l'estime nécessaire.

Recommandations de la Commission de la Transparence :

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

Conditionnement

Les différentes présentations sont adaptées d'une part aux différentes posologies et d'autre part aux différentes concentrations des besoins individuels des malades. Le conditionnement comprend un flacon de lyophilisat, un flacon de solvant, un nécessaire de transfert, une prise d'air et un perfuseur muni d'un filtre ou aiguille filtre et un étrier.