

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

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée à LFB-BIOMEDICAMENTS le 24 février 2009 pour la spécialité TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion, dans le «*Traitement des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)*».

TEGELINE 50 mg/ml (immunoglobuline humaine normale intraveineuse) contient principalement des immunoglobulines G (IgG) entières. Ce produit est préparé à partir de pools de plasma provenant d'un maximum de 20 000 donateurs. En immunosubstitution, des administrations appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale un taux anormalement bas d'immunoglobulines G. En immunomodulation, le mécanisme d'action des IgIV est multifactoriel, impliquant l'immunité humorale et cellulaire.

Cette spécialité est approuvée en France en procédure nationale depuis le 31 juillet 1996. Les autres indications sont les suivantes :

- *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,*
 - *l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.*
- *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,*
 - *neuropathie motrice multifocale (NMM),*
- *Maladie de Kawasaki*

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée à la partie pharmaceutique du dossier initial de TEGELINE, ce qui est justifié puisque la forme pharmaceutique reste inchangée.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de TEGELINE, ce qui est justifié par le fait que la population cible et la dose recommandée ont été préalablement étudiées au travers des évaluations précédentes.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication de TEGELINE dans le traitement des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) s'appuie, d'une part sur les résultats d'une étude rétrospective d'efficacité et de tolérance à moyen terme menée avec la spécialité TEGELINE 50 mg/ml chez les patients atteints de PIDC entre le 01/01/95 et le 31/12/04 (Etude LFB n°43-64-404), et, d'autre part, sur une revue de la littérature, notamment une méta-analyse des essais contrôlés et randomisés comparant l'effet des IgIV à celui d'un placebo, publiée en 2002 (Van Schaïk et al).

En préambule, il est nécessaire de rappeler certains points concernant les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) :

- Les PIDC sont des maladies rares, inflammatoires du nerf périphérique.
- Du fait de la rareté de la pathologie et la prise en charge des patients dans des services spécialisés identifiés, en raison des difficultés diagnostiques et thérapeutiques, les études réalisées sont le plus souvent des études ouvertes, parfois sans aveugle, ou rétrospectives.
- Comme dans d'autres maladies dysimmunitaires, l'absence de connaissances précises du réel mécanisme physiopathologique et des cibles amène à l'utilisation de nombreux traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs : trois traitements ont montré leur efficacité dans les polyradiculonévrites inflammatoires chroniques : les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes.

3.1. Données d'efficacité

L'efficacité de la spécialité TEGELINE a été démontrée au travers d'une étude non interventionnelle, rétrospective, multicentrique nationale, non comparative (Etude LFB n°43-64-404), qui a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance de TEGELINE chez 26 patients atteints de PIDC, ayant reçu leur première administration de TEGELINE entre le 01/01/1995 et le 31/12/2004, sur une période de 7 mois.

Une proportion de 52% de patients répondeurs (sur 26 patients analysés) déterminés à partir du score de Rankin après 4 mois de traitement par TEGELINE a été observée. Les patients répondeurs ont été définis comme ceux présentant un gain d'au moins 1 point par rapport à la valeur du score de Rankin avant tout traitement par TEGELINE.

Les résultats de cette étude rétrospective sont confortés par une revue de la littérature, qui concerne une dizaine d'études ouvertes, ainsi qu'une méta-analyse des essais contrôlés et randomisés comparant l'effet des IgIV à celui d'un placebo et démontrant l'efficacité des immunoglobulines. Dans la méta-analyse, publiée par Van Shaik et al en 2002, 46% des patients avec PIDC s'améliorent après traitement par IgIV à la posologie de 2g/kg contre 15% dans le groupe placebo, ceci dans le cadre d'études ayant utilisé des paramètres cliniques et électrophysiologiques, ainsi que des échelles, très précises et spécifiques aux neuropathies périphériques.

3.2 Données de sécurité

Dans l'étude rétrospective (Etude LFB n°43-64-404), trente évènements indésirables ont été recensés pour 16 patients sur les 26 analysés en tolérance.

Un seul évènement indésirable grave a été enregistré (hospitalisation pour crise d'épilepsie) mais il a été jugé sans relation avec le produit eu égard à son délai d'apparition (10 mois).

Les 29 autres évènements liés à TEGELINE répertoriés pendant cette étude, non graves, tous d'intensité légère à modérée, ont régressé sans séquelles : 25 se sont déclarés pendant les perfusions de TEGELINE et 4, une à trois semaines après la cure.

En moyenne, 0.4 évènements indésirables ont été observés par cure de TEGELINE.

Le listing détaillé et le rapport permettent de constater que les céphalées sont les effets les plus souvent rencontrés (38.5% des patients). Les patients ont aussi présenté des réactions cutanées, des réactions locales sur le trajet de perfusion, des étourdissements et des troubles digestifs tels que nausées et vomissements.

Ainsi, les données de pharmacovigilance recueillies au cours de cette étude rétrospective ne font pas ressortir un profil de risque particulier dans cette population, les évènements indésirables rapportés étant communément décrits dans le RCP.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Au vu des données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, le rapport bénéfice/risque de la spécialité TEGELINE en tant que traitement des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) apparaît favorable.

Il est à noter que le rapport bénéfice/risque du traitement par IgIV des PIDC est reconnu par la communauté scientifique comme favorable (indication du Groupe 1 pour le CEDIT).

De plus, le profil d'effet indésirable de la spécialité TEGELINE chez les patients traités pour PIDC ne semble pas différent de celui des autres patients (le RCP actuel restant applicable pour la partie tolérance).

Deux points ont été discutés par les experts :

- ✓ le choix comme critère d'efficacité de l'échelle de Rankin. Même si cette échelle apparaît relativement simple et son manque de sensibilité, la variation de moins 1 point de ce score a été néanmoins considérée comme compatible avec une amélioration cliniquement pertinente, bien qu'il semble difficile de distinguer le handicap modéré du handicap léger.
- ✓ le schéma posologique. Pour le traitement d'attaque, la posologie de 2g/kg est apparue acceptable. Cependant il a été recommandé d'évaluer la réponse intermédiaire au traitement par IgIV après chacune des 3 cures, compte tenu de la non-réponse ou de l'aggravation de certains patients dès la première cure.

Aucune donnée sur le traitement d'entretien n'étant disponible, l'étude rétrospective ayant porté sur une durée de 4 mois, aucune référence au traitement d'entretien dans le RCP n'est mentionnée (le nombre de patients avec un score de Rankin étant faible, les données à 7 mois n'ont pas été prises en compte de même que les résultats de l'étude de R.Hughes).

5. CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à LFB-BIOMEDICAMENTS pour la spécialité TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion, dans le «*Traitement des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)*».

Cette extension d'indication est justifiée par le rapport bénéfice/risque jugé favorable sur les résultats de l'étude rétrospective d'efficacité et de tolérance de l'utilisation de TEGELINE 50mg/ml chez les patients atteints de PIDC entre le 01.01.1995 et le 31.12.2004 (Etude LFB 43-64-404) et de la revue de littérature.

Pour l'initiation du traitement des polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), il est précisé en section 4.4 du RCP, qu'une expertise clinique préalable devra être réalisée auprès d'un centre de référence labellisé pour les neuropathies périphériques ou les maladies neuromusculaires.

La posologie retenue dans le traitement de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) idiopathique est la suivante :

- *La posologie de 2 g/kg administrée sur 5 jours et répétée toutes les 4 semaines sera maintenue 4 mois maximum, en fonction de la réponse au traitement.*
- *L'absence d'effet thérapeutique devra être évaluée à chaque cure et l'arrêt du traitement devra être envisagé après 3 mois de traitement sans effet.*