

Libellé de la saisine : « Tegeline 10 g Immunoglobuline humaine normale dans le traitement du pemphigus cicatriciel. »

Spécialités d'immunoglobulines humaines normales (IgIV) actuellement commercialisées en France :

GAMMAGARD, SUBCUVIA et KIOVIG (Laboratoires Baxter),
SANDOGLOBULINE, PRIVIGEN et VIVAGLOBIN (Laboratoires CSL Behring),
TEGELINE (Laboratoires LFB-Biomédicament),
GAMMANORM, OCTAGAM (Laboratoires Octapharma).

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- ☐ Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
☒ Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- ☒ Maladie rare ou ALD
☒ Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
☒ Absence d'alternative appropriée et remboursable

mais les immunoglobulines IV sont, dans l'indication, un produit dont l'administration doit être réalisée en milieu hospitalier (avis d'experts) et est couverte par un protocole thérapeutique temporaire (2007). On ne recommande donc pas son usage en dehors des établissements hospitaliers.

AVIS DE L'AFSSAPS

- Avis en date du 31 août 2009

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée :

Pemphigus.

Remarque : la saisine du 11 juin 2009 sollicite un avis de la HAS sur l'utilisation des IgIV dans le « pemphigus cicatriciel » or ce terme ne correspond à aucune pathologie répertoriée. Par conséquent, dans cet avis, la HAS s'est prononcée sur l'utilisation des IgIV dans le pemphigus.

Le pemphigus désigne un groupe de maladies cutanéomuqueuses bulleuses auto-immunes caractérisées par la formation de bulles et de vésicules dans les épithéliums de la peau et des muqueuses. On distingue différents types de pemphigus : le pemphigus profond (vulgaire), le pemphigus superficiel et le pemphigus paranéoplasique.

Ces 3 types de pemphigus sont concernés par cet avis.

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement du pemphigus en troisième intention après échec d'un traitement bien conduit, en première intention, par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et, en seconde intention, par rituximab.

Posologie et Modalités d'utilisation

La dose usuelle d'IgIV est de 2 g/kg/mois avec une évaluation de l'efficacité après 5-6 cycles.

La dose est délivrée en 2 jours si la fonction rénale est normale et en 5 jours pour les sujets à risque. Les sujets à risque sont les insuffisants rénaux, les sujets âgés avec hypovolémie et hyperviscosité, les sujets obèses et les patients sous médicaments néphrotoxiques.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Prescription hospitalière par un médecin exerçant dans les centres de référence et de compétence des dermatoses bulleuses auto-immunes.

Précautions d'emploi / Effets indésirables (Cf. RCP des différents produits)

Lors de l'administration intraveineuse d'immunoglobuline humaine normale, des réactions d'intolérance de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, pression artérielle basse et lombalgie modérée peuvent survenir.

Rarement, les IgIV peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas eu de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure.

Des cas de méningites aseptiques réversibles, des cas isolés d'anémies hémolytiques/hémolyses réversibles et de rares cas de réactions cutanées transitoires ont été observés avec les IgIV.

Une élévation de la créatininémie et/ou une insuffisance rénale aiguë ont été observées (voir plus haut chapitre posologie).

Très rarement, des réactions thromboemboliques telles que : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde, sont survenues.

Nombre de patients concernés

En France, la prévalence du pemphigus est de 1 à 2 cas par million soit une population cible comprise entre 64 et 128 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui ☒

Non ☐

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui ☐

Non ☒

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

1. Maladie rare concernée¹

Le pemphigus désigne un groupe de maladies cutanéomuqueuses bulleuses auto-immunes caractérisées par la formation de bulles et de vésicules dans les épithéliums de la peau et des muqueuses. Il en existe trois types :

- le pemphigus profond (ou pemphigus vulgaire), le plus fréquent (75% des formes), avec une atteinte muqueuse ou cutanéomuqueuse débutant par l'apparition de bulles sur les muqueuses et tout particulièrement celles de la bouche ;
- le pemphigus superficiel (regroupant les variants séborrhéiques, érythémateux, foliacés et herpétiformes) est de présentation clinique trompeuse. Il n'y a pas de lésions muqueuses et les lésions cutanées sont des croûtes superficielles, voire des plaques érythémato-squameuses ;
- le pemphigus paranéoplasique est exceptionnel, il est cliniquement atypique avec des lésions diffuses graves et des lésions cutanées trompeuses : éruption lichénoïde, lésions évoquant un érythème polymorphe.

Les auto-anticorps, dirigés contre des constituants du desmosome, sont responsables de l'acantholyse et du clivage intra-épidermique. L'activité de la maladie est corrélée au titre des anticorps circulants. L'âge moyen de début de la maladie est de 50-60 ans, même si des formes infantiles ont été décrites.

2. Stratégie thérapeutique^{1, 2, 3}

Le traitement habituel des pemphigus comporte :

- l'ouverture des bulles
- des bains à base d'antiseptiques
- les corticoïdes locaux
- les corticoïdes par voie générale pendant une période pouvant aller de 6 mois à 1 an
- les immunosuppresseurs (tels que cyclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate, mycophénolate de mofétil) en traitement additionnel en cas de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes
- la plasmaphérèse, pratiquée dans certains centres et plus rarement.

La stratégie de traitement est adaptée à la sévérité de la maladie. Dans les formes sévères, elle comporte généralement un traitement d'attaque avec des fortes doses de corticoïdes. Après rémission, les doses sont diminuées progressivement sur plusieurs mois voire plusieurs années.

La corticothérapie générale n'a jamais fait l'objet d'un essai contrôlé mais, en comparaison de l'évolution presque toujours fatale avant l'utilisation des corticoïdes, la réduction spectaculaire de la mortalité permet de considérer la corticothérapie générale comme le traitement de référence.

Cependant, la mortalité reste non négligeable (environ 5% des cas dans les premières années d'évolution), principalement en raison des infections systémiques.

L'utilisation des immunosuppresseurs dans le traitement du pemphigus n'est pas validée par une AMM.

Le rituximab (anti-CD20) est également utilisé dans le traitement du pemphigus bien que cette indication ne soit pas validée par une AMM. Une analyse des données disponibles jusqu'en 2006 reposant sur des études non comparatives ayant porté sur de très petits effectifs et des cas

¹ ORPHANET : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=704.0

² Thérapeutique dermatologique (mise à jour 2008) :

http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=261

³ Protocole thérapeutique temporaire du rituximab dans le traitement du pemphigus (septembre 2007)

cliniques a conduit l'Afssaps à accorder en 2007 un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour l'usage du rituximab en seconde intention chez les patients ayant un pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

3. Place des immunoglobulines dans la stratégie thérapeutique

L'usage des IgIV pour le traitement du pemphigus est encadré par un PTT⁴ réalisé en 2007. Les données alors disponibles ont permis d'en recommander l'usage en 3^{ème} intention après un traitement bien conduit par corticoïdes et des immunosuppresseurs en première intention et par rituximab en seconde intention. Ce traitement ne concerne que des patients hospitalisés (avis d'experts). Ce protocole temporaire de traitement a été accordé pour une durée limitée à 4 ans.

Des données complémentaires ont été recherchées dans la littérature^{5, 6, 7, 8}.

Parmi ces données, une étude comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle a été publiée en 2008 par Amagai⁶. Dans cette étude, 61 patients atteints de pemphigus vulgaire ou foliacé résistant aux corticoïdes (<20 mg équivalent de prednisolone) ont été inclus. Ils ont reçu en traitement additionnel, soit une cure d'IgIV à la dose de 200 (n = 20) ou 400 mg/kg/jour (n = 21) pendant 5 jours soit le placebo (n = 20). Après un suivi de 85 jours, 15/20 patients du groupe IgIV 200 mg, 19/21 patients du groupe 400 mg/kg/jour et 9/20 du groupe placebo étaient toujours en rémission. L'analyse des résultats a montré un effet-dose des IgIV et une différence statistiquement significative entre IgIV et placebo uniquement pour la dose 400 mg/kg/jour.

Ces données confirment l'efficacité des IgIV en traitement additionnel des patients ayant un pemphigus sévère en échec aux corticoïdes ou à une association corticoïdes-immunosuppresseur et/ou rituximab.

Ces nouvelles données n'apportent pas de modification aux conclusions du PTT sur le positionnement des IgIV dans la stratégie thérapeutique.

⁴ PTT Immunoglobulines IV en troisième intention dans le pemphigus après un traitement bien conduit :
- en première intention par des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs,
- en seconde intention par du rituximab. AFSSAPS 20 décembre 2007.

⁵ Baum S. et al. The role of IV Ig treatment in severe pemphigus vulgaris. JEADV 2006;20:548-552

⁶ Amagai M et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol 2009;60(4):595-603

⁷ Shimanovitch I et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. Br J Dermatol. 2008;158(2):382-388.

⁸ Arnold DF et al. An « n-of-1 » placebo-controlled crossover trial of intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy in refractory pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2009;160:1098-1102

ANNEXES : Etudes complémentaires

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Baum (2006) ⁵	Rétrospective N = 12 Patients avec pemphigus vulgaire sévère résistant aux corticoïdes ou intolérants aux autres traitements	IgIV : 2 g/kg/cycle (répartition de la dose sur 3 jours). 4 à 8 semaines entre chaque cycle. En association aux corticoïdes	6 cycles	<u>Rémission</u> définie par : (i) absence de nouvelles lésions pendant au moins 4 semaines et (ii) maintien de la dose de prednisone ou moins de 12,5 mg. <u>Rémission partielle</u> définie par : (i) absence de nouvelle lésion pendant au moins 4 semaines avec une dose de prednisone supérieur à 12,5 mg sans dépasser 50% de la dose initiale ou (ii) présence de 1 à 5 lésions avec une dose de prednisone $\leq$ 12,5 mg	6/12 patients ont eu une rémission après 6 cycles. 4/12 patients ont eu une rémission partielle. 2/12 patients n'ont pas répondu au traitement. Pour 10/12 patients les IgIV ont permis de baisser progressivement la dose de prednisone.
Amagai (2008) ⁵	Comparative vs placebo, randomisée, en double aveugle N = 61 Patients avec pemphigus vulgaire ou foliacé résistant à >20 mg équivalent prednisone	IgIV : 1 seul cycle d'une forte dose pendant 5 jours : - 200 mg/kg/j (n = 20) - 400 mg/kg/j (n = 21) Ou placebo (n = 20)	85 jours	<u>Temps jusqu'à la rechute</u> après traitement, définie par la nécessité d'ajouter un traitement (augmentation de la dose de corticoïde, changement du corticoïde, ajout d'un immunosuppresseur ou échange plasmatique). Un traitement supplémentaire était jugé nécessaire si les symptômes restaient inchangés pendant 2 semaines ou aggravés. Analyse de Kaplan-Meier.	Arrêts d'étude (principalement pour événement indésirable) : - placebo : 5 patients - IgIV 200 mg : 3 - IgIV 400 mg : 2 Patients n'ayant pas rechuté pendant la période d'observation : - 200 mg : 15/20 patients (NS vs placebo) - 400 mg : 19/21 patients (p<0,001 vs placebo) - placebo : 9/20 patients Temps jusqu'à rechute significativement plus long dans le groupe 400 mg par rapport au placebo mais pas avec la dose de 200 mg.

Auteur	Type d'étude	Posologie	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Shimanovitch (2008) ⁷	Non comparative N = 7 Patients avec pemphigus sévère : 5 p. vulgaires et 2 p. foliacés, résistants à la dexaméthasone	Traitement par la combinaison immunoabsorption + rituximab+ immunosuppresseur Puis traitement par forte dose d'IgIV des patients qui ont rechuté : cure de 2 g/kg toutes les 4 semaines.	> 6 mois	<u>Score d'activité de la maladie</u> basé sur le nombre de nouvelles lésions apparus pendant la semaine précédente et la nécessité d'ajouter ou non un traitement : - 4 points : > 10 nouvelles lésions - 3 points : 10 nouvelles lésions - 2 points : aucune nouvelle lésion mais nécessité de traiter par immuno-adsorption et immunosuppresseur - 1 point : aucune nouvelle lésion et arrêt de l'immuno-adsorption mais poursuite de l'immunosuppresseur - 0 point : aucune nouvelle lésion et pas de traitement supplémentaire	6 mois de suivi : 4 patients avec un score de 1 point 1 patient avec un score de 2 points 3 patients avec un score de 3 points Suivi de 13-27 mois : 1 patient avec un score de 0 point 6 patients avec un score de 1 point.
Arnold (2009) ⁸	Comparative en cross-over vs placebo, double aveugle N = 1 Patient avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	IgIV : cure de 2 g/kg répartis sur 2 jours puis tous les mois une cure de 1 g/kg. Placebo	2 périodes de 6 mois	<u>Dose moyenne quotidienne de prednisolone.</u> <u>Score d'activité de la maladie évaluée par le patient</u> sur une échelle de 0 (absence de lésion) à 10 (poussée sévère) sur le visage, le cuir chevelu et le corps.	Les IgIV n'ont pas permis de diminuer la dose moyenne quotidienne de prednisolone : - IgIV : 35,8 ± 6,7 mg - Placebo : 33,7 mg ± 8,2 (p < 0,0001) Le score d'activité de la maladie évaluée par le patient a été amélioré avec les IgIV : - Visage : IgIV : 4,4 vs placebo : 6,5 - Cuir chevelu : IgIV : 4,5 vs placebo 7,0 - Corps : IgIV : 2,7 vs placebo : 6,3 - Score total moyen : IgIV : 11,6 vs placebo : 20,6 (p<0,0001)