

Avis de la Commission

5 janvier 2005

ZENAPAX 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon (Code CIP 561 621-4)

Boîte de 3 flacons (Code CIP 561 622-0)

Laboratoires ROCHE

daclizumab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 26 février 1999, modifiée le 20 octobre 2003, rectifiée le 14 avril 2004.

Spécialités agréées à l'usage des collectivités

Motif de la demande : **Extension d'indication chez l'enfant** (AMM du 24 mai 2002)

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Daclizumab

1.2. Originalité

Il s'agit d'une extension d'indication en pédiatrie dans la prophylaxie du rejet aigu chez l'enfant recevant une transplantation rénale allogénique *de novo*.

1.3. Indications

ZENAPAX est indiqué dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique *de novo*, et doit être utilisé en association avec des protocoles immunosuppresseurs incluant ciclosporine et corticoïdes, chez les patients non hyperimmunisés.

1.4. Posologie

Daclizumab ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes ayant l'expérience de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs après greffe d'organe.

La dose recommandée pour daclizumab chez l'adulte et l'enfant est de 1 mg/kg. Le volume de daclizumab contenant la dose appropriée est ajouté à 50 ml de sérum physiologique stérile à 0,9 % puis administré par voie intraveineuse pendant une période de 15 minutes. Il peut être injecté par voie veineuse périphérique ou centrale.

La dose initiale de daclizumab doit être administrée dans les 24 heures qui précèdent la transplantation. La dose suivante et chaque dose ultérieure doivent être administrées à raison d'une dose tous les quatorze jours, pour un total de 5 doses.

Chez le sujet âgé : aucune donnée ne suggère une posologie différente de celle des patients plus jeunes.

Chez le sujet atteint d'insuffisance rénale sévère : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique sévère : aucune donnée n'est disponible.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
04	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs
A	:	Immunosuppresseurs sélectifs
08	:	Daclizumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (chez l'enfant)

- SIMULECT (basiliximab) 10 mg et 20 mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- LYMPHOGLOBULINE (Immunoglobulines de cheval) 100 mg
- GLOBULINE ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS (Immunoglobulines de lapin) 20 mg
- THYMOGLOBULINE (Immunoglobulines de lapin) 25 mg

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier clinique chez l'enfant comporte une étude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de daclizumab chez 61 enfants de 2 à 17 ans recevant une greffe rénale allogénique.

Les enfants antérieurement exposés à un anticorps monoclonal anti interleukine 2 étaient exclus du protocole.

Le daclizumab a été administré en association à un traitement immunosuppresseur conventionnel (corticoïdes + azathioprine ou mycophénolate mofetil + ciclosporine ou tacrolimus). La dose utilisée lors de chaque administration a été de 1 mg/kg, quatorze jours d'intervalles ont séparé chaque injection, pour un total de cinq cures.

Le critère principal de jugement a été le rejet aigu du greffon au cours des 6 mois suivant la transplantation rénale prouvée par biopsie rénale.

L'analyse des résultats a porté sur trois groupes d'enfants répartis selon l'âge.

Groupe d'enfants	Enfants 5 ans	6ans	Enfants 12 ans	13 ans	Enfants 17 ans
Nombre de patients H / F	18 10 / 8		18 12 / 6		25 15 / 10
Age moyen (ans)	3		9		15
Poids moyen(kg)	12		29		52
Nombre d'enfants ayant reçu 5 doses (posologie A.M.M)	14		17		22

Parmi les 61 enfants inclus, 60 enfants ont reçu une greffe rénale.

Résultat à six mois: 5 enfants (8,3%) ont eu un rejet aigu prouvé par biopsie. Il n'a pas été démontré de différence entre les trois groupes d'enfants étudiés.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (41%), douleurs post-opératoires (38%), fièvre (33%), vomissements (33%), hypertension (28%), prurit (21%), infections respiratoires hautes (20%) et infections urinaires (18%).

3.3. Conclusion

Dans l'étude clinique présentée, le pourcentage de rejet aigu de greffe rénale à 6 mois chez l'enfant a été de 8,3%. Pour mémoire, les pourcentages observés de rejet aigu de greffe rénale à 6 mois chez l'adulte avaient été 22 et 28% selon les traitements immunosuppresseurs utilisés en association avec le daclizumab (ZENAPAX).

Le profil de tolérance de ZENAPAX chez l'enfant est comparable à celui observé chez l'adulte.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La transplantation rénale est indiquée dans des affections graves, caractérisées par une insuffisance rénale terminale qui engage le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif associant d'autres immunosuppresseurs.

Le rapport efficacité/effets indésirables en association avec des immunosuppresseurs est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Les alternatives thérapeutiques sont peu nombreuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu dans la nouvelle indication.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique préconisée en traitement prophylactique du rejet lors d'une transplantation rénale est le plus souvent l'administration d'une trithérapie avec ou sans traitement d'induction.

Comme SIMULECT et les globulines antilymphocytaires, ce nouvel immunosuppresseur est un élément de la chimiothérapie d'induction en prévention du rejet aigu du greffon rénal.

Par sa durée d'action prolongée, il permet une réduction du nombre d'épisodes de rejet aigu dans la période la plus critique (principalement dans les deux premiers mois suivant la greffe).

Cependant, il est difficile d'évaluer l'importance de ces avantages en l'absence de comparaison directe intégrant d'autres traitements d'induction (globulines antilymphocytaires ou SIMULECT).

4.4. Population cible (chez l'enfant)

Selon l'Etablissement Français des Greffes :

En 2001, sur 2022 transplantations de rein, 90 ont concerné l'enfant, dont 48 enfants de moins de 10 ans.

En 2003, sur 2127 transplantations rénales, 78 ont concerné des enfants de moins de 16 ans.

Au total, dans l'extension d'indication chez l'enfant, la population cible de ZENAPAX est de l'ordre de 100 enfants par an.

4.5. 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 dans l'extension d'indication et la posologie de l'AMM.

Conditionnement

Compte tenu des conditions de prescription notamment chez l'enfant, la Commission estime qu'un conditionnement complémentaire contenant 10 mg de principe actif est nécessaire .