

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2015

TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion

B/1 20 ml CIP : 34009 581 741 5 5

B/1 50 ml CIP : 34009 581 742 1 6

B/1 100 ml CIP : 34009 581 743 8 4

B/1 200 ml CIP : 34009 581 744 4 5

Laboratoire BIOTEST PHARMA GMBH

DCI	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)
Code ATC (2013)	J06BA02 (Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	«Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes: • Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH). • SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition. Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes: • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire • Syndrome de Guillain et Barré • Maladie de Kawasaki. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	20 janvier 2012 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à la dispensation des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.	
Classification ATC (2013)	J J06 J06B J06BA J06BA02	Antiinfectieux généraux à usage systémique Sérum immuns et immunoglobulines Immunoglobulines Immunoglobulines humaines normales Immunoglobulines humaines normales, pour administration intravasculaire

02 CONTEXTE

Le laboratoire BIOTEST PHARMA GMHB sollicite l'inscription de la spécialité TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

TECTASIM est une spécialité à base d'immunoglobuline humaine normale. Au total, 96% de son contenu en protéines sont des immunoglobulines humaines G. La distribution des sous-classes d'IgG est la suivante : IgG1 : 57%, IgG2 37%, IgG3 3%, IgG4 3%. La teneur maximale en IgA est de 2 mg/ml.

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) dont TECTASIM sont utilisées d'une part en tant que traitements substitutifs dans les déficits immunitaires primitifs (DIP) ou acquis, et d'autre part comme traitements immunomodulateurs dans certaines maladies immunologiques.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes :

- Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque.
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH).
- SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition.

Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) dans les situations suivantes :

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire
- Syndrome de Guillain et Barré
- Maladie de Kawasaki. »

« La dose et le schéma d'administration dépendent de l'indication. Dans le traitement de substitution, la dose peut devoir être individualisée pour chaque patient en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique. Les schémas d'administration suivants sont donnés à titre indicatif :

Traitement de substitution dans les syndromes d'immunodéficience primaire :

Le schéma d'administration doit permettre d'atteindre un taux résiduel d'IgG (déterminé avant la perfusion suivante) d'au moins 5-6 g/l. Trois à six mois sont nécessaires après le début du traitement pour parvenir à l'état d'équilibre. La dose initiale recommandée est de 0,4-0,8 g/kg administrés une seule fois, suivie d'au moins 4 ml (0,2 g)/kg administrés toutes les trois à quatre semaines.

La dose nécessaire pour obtenir un taux résiduel de 5-6 g/l est de l'ordre de 0,2-0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre les administrations une fois que l'état d'équilibre est atteint varie entre une administration toutes les 2 semaines et une administration toutes les 3-4 semaines.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués conjointement à l'incidence de l'infection. Pour réduire le taux d'infection, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie et de viser des taux résiduels plus élevés.

Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué; hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque; SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition

La dose recommandée est de 0,2-0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines.

Hypogammaglobulinémie chez des patients venant de subir une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

La dose recommandée est de 0,2-0,4 g/kg toutes les trois à quatre semaines. Les taux résiduels doivent être maintenus au-dessus de 5 g/l.

Thrombocytopénie immune primaire

Deux schémas thérapeutiques sont possibles :

- 0,8-1 g/kg administrés au jour 1, cette dose peut être répétée une fois dans un délai de 3 jours.
- 0,4 g/kg par jour administrés pendant deux à cinq jours. Le traitement peut être répété en cas de rechute.

Syndrome de Guillain et Barré

0,4 g/kg/jour pendant 5 jours.

Maladie de Kawasaki

1,6-2,0 g/kg doivent être administrés en doses séparées sur deux à cinq jours ou 2,0 g/kg sous forme d'une dose unique. Les patients doivent recevoir un traitement concomitant par l'acide acétylsalicylique.

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents (0-18 ans), la posologie n'est pas différente de celle des adultes étant donné que, pour chaque indication, la posologie est donnée en fonction du poids et ajustée en fonction du résultat clinique obtenu pour les affections mentionnées ci-dessus.

Mode d'administration

A usage intraveineux. TECTASIM doit être perfusé par voie intraveineuse à une vitesse initiale ne dépassant pas 1,4 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si le produit est bien toléré (voir rubrique 4.4 du RCP), la vitesse d'administration peut être progressivement augmentée jusqu'à une vitesse maximale de 1,9 ml/kg/h jusqu'à la fin de la perfusion. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les déficits immunitaires, quelle que soit leur origine, se traduisent par une susceptibilité particulière à développer des infections qui peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une atteinte organique. Les patients atteints de certains déficits immunitaires ont un surrisque de décéder pendant la petite enfance et le développement des survivants se voit souvent altéré.

Bien que la thérapie génique, la greffe de moelle osseuse et la thérapie de substitution avec les immunoglobulines polyvalentes humaines ont eu un impact important sur l'histoire naturelle des déficits immunitaires primaires (DIP), ces interventions sont onéreuses et entraînent une prise en charge complexe.

Par ailleurs, les pathologies immunologiques pour lesquelles TECTASIM a obtenu une AMM (i.e. PTI, Syndrome de Guillain et Barré et Maladie de Kawasaki) peuvent être graves et menacer le pronostic vital. Les immunoglobulines humaines sont indispensables dans leur stratégie thérapeutique.

Les risques de tension d'approvisionnement des immunoglobulines existent en France, du fait de l'arrêt de commercialisation d'une immunoglobuline intraveineuse (SANDOGLOBULINE) et de deux immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (VIVAGLOBIN et SUBCUVIA). De surcroît, le laboratoire Baxter a informé l'ANSM de sa décision de réduire les approvisionnements de ses deux immunoglobulines intraveineuses KIOVIG et GAMMAGARD au cours des années 2014 et 2015.

Dans ce contexte, en septembre 2013, au vu de l'augmentation constante de la consommation des immunoglobulines humaines polyvalentes et du risque permanent de tension d'approvisionnement pour ces produits, l'ANSM et la DGS ont proposé une hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (cf. 10. Place en la Stratégie Thérapeutique), afin de permettre aux prescripteurs d'en rationaliser l'utilisation et de garantir un accès pérenne et maîtrisé à ces traitements.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'ensemble d'immunoglobulines polyvalentes humaines (IgPv) ont des indications communes à celles de TECTASIM. Elles sont destinées soit à une administration par voie intraveineuse (IV), soit par voie sous-cutanée (SC). Néanmoins, les IgPv administrées par voie SC, à différence des IgPv intraveineuses (dont TECTASIM), sont indiquées seulement en substitution dans les déficits immunitaires (et non dans le traitement des maladies systémiques auto-immunes ou inflammatoires). De plus, certaines IgPv intraveineuses ont obtenu des indications que TECTASIM ne possède pas. Par ailleurs, la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des IgPv commercialisées, les indications pour lesquelles TECTASIM n'a pas l'AMM ne sont pas montrées. L'ensemble de ces spécialités sont prises en charge par la collectivité

DCI	Indication	SMR	ASMR
IMMUNOGLOBULINES INTRAVENEUSES			
CLAIRYG <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement substitutif : - Déficits immunitaires primitifs tels que : - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale ; - déficit immunitaire commun variable ; - déficit immunitaire combiné sévère ; - syndrome de Wiskott Aldrich. Myélome* ou leucémie lymphoïde chronique (LCC)[†] avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH[‡]. Traitement immunomodulateur : - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain et Barré. - Maladie de Kawasaki. Allogreffe de moelle osseuse.	Important 10/02/2010 (Inscription)	V

GAMMAGARD <i>Baxter</i>	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, - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. <u>Ces indications sont réservées aux patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.</u>	Important 01/12/1999 (Inscription)	I
	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, - Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte. - Maladie de Kawasaki	Important Avis du 09/01/2002 (Extension d'indication)	I
KIOVIG <i>Baxter</i>	Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants : - Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique après échec des antibiotiques prophylactiques. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à la vaccination antipneumococcique. - Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. - Infections bactériennes récurrentes et VIH congénital[†]. Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) dans les cas suivants : - Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain-Barré. - Maladie de Kawasaki.	Important 21/06/2006 (Inscription)	V

OCTAGAM Octapharma France	Traitement de substitution - Déficits immunitaires primitifs tels que: - Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales. - Déficit immunitaire commun variable. - Déficit immunitaire combiné sévère. - Syndrome de Wiskott Aldrich. - Myélomes* ou leucémies lymphoïdes chroniques[†] avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition. - Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH[‡]. Effet immunomodulateur - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant ou de l'adulte présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain-Barré - Maladie de Kawasaki Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	Important 22/06/2011 (Réévaluation)	Néant
PRIVIGEN CSL Behring	Traitement de substitution chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de : - Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique lorsque le traitement antibiotique prophylactique a échoué. - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de stabilisation qui n'ont pas répondu à la vaccination antipneumococcique. - Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). - Infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de SIDA congénital. Traitement immunomodulateur chez les adultes et chez les enfants et adolescents (0-18 ans) en cas de : - Thrombocytopénie immune primaire (TIP) chez les patients présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical, afin de corriger le nombre de plaquettes. - Syndrome de Guillain-Barré. - Maladie de Kawasaki.	Important 03/09/2008	V
TEGELINE LFB-Biomédicaments	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, - 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, - Maladie de Kawasaki	Important 21/03/2001	Néant
	Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	Important 04/05/2001 (Extension d'indicationI)	II

IMMUNOGLOBULINES SOUS-CUTANÉES			
GAMMANORM <i>Octapharma France</i>	Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants, comme : • Les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • Le déficit immunitaire variable commun (DIVC), • Le déficit immunitaire combiné sévère, • Les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. Traitement de substitution du myélome* ou de la leucémie lymphatique chronique† avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.	Important 06/07/2005 (Inscription)	III
HIZENTRA <i>CSL Behring</i>	Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Déficiences en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes Traitement de substitution dans le myélome* ou la leucémie lymphoïde chronique† avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.	Important 20/07/2011 (Inscription)	V

*Dans le myélome multiple, l'AMM de TECTASIM est restreinte aux patients en phase de plateau et n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque

†Dans la LCC, l'AMM de TECTASIM est restreinte aux patients chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué

‡L'AMM de TECTASIM est restreinte au SIDA congénital avec infections à répétition

► Conclusion

L'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines intraveineuses sont des comparateurs cliniquement pertinents de TECTASIM dans les indications de son AMM. Les immunoglobulines destinées à une administration sous-cutanée sont des comparateurs pertinents dans les indications substitutives des déficits immunitaires.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger (Union Européenne)

Pays	Nom de la spécialité	AMM
Autriche	Intratect	Oui (23/12/2005)
Belgique	Intratect	Oui (20/10/2011)
Bulgarie	Intratect	Oui (13/03/2012)
Chypre	Intratect	Oui (01/08/2012)
République Tchèque	Intratect	Oui (20/06/2012)
Allemagne	Intratect	Oui (27/09/2004)
Grèce	Intratect	Oui (20/09/2007)
Hongrie	Intratect	Oui (16/12/2005)
Irlande	Intratect	Oui (03/02/2006)
Italie	Intratect	Oui (09/11/2006)
Malte	Intratect	Oui (09/04/2012)
Pays-Bas	Intratect	Oui (07/08/2008)
Pologne	Intratect	Oui (15/02/2006)
Portugal	Intratect	Oui (26/02/2010)
Roumanie	Intratect	Oui (26/09/2012)
Slovénie	Intratect	Oui (24/09/2010)
Espagne	Intratect	Oui (26/05/2010)
Suède	Intratect	Oui (12/07/2012)
Royaume-Uni	Intratect	Oui (10/01/2006)

► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge (Date)	Population
Autriche	Oui (01/06/2008)	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui (01/10/2004)	Celle de l'AMM
Grèce	Oui (31/12/2008)	Celle de l'AMM
Italie	Oui (03/04/2008)	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	Oui (11/01/2006)	Celle de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de TECTASIM repose essentiellement sur trois études cliniques ouvertes de faibles effectifs :

- l'étude 941 de phase III réalisée pendant 6 mois chez 17 patients âgés de 6 à 35 ans présentant un DIP,
- l'étude 957¹ de phase III/IV réalisée pendant 48 semaines chez 51 patients âgés de 6 à 50 ans présentant un DIP,
- l'étude 942² de phase III réalisée pendant 28 jours chez 24 patients adultes âgés de 18 à 70 ans présentant un PTI avec un taux de plaquettes inférieur à $20 \times 10^9/l$.

Ces études ont été réalisées selon les recommandations de l'ancienne version des recommandations EMA³ (en vigueur au moment du développement de TECTASIM) concernant le développement clinique des immunoglobulines humaines pour administration intraveineuse. Il est à noter que les recommandations actuelles sont plus strictes et préconisent la réalisation d'études comparatives randomisées⁴.

Les DIP et le PTI sont les modèles recommandés par l'EMA pour tout développement d'immunoglobulines car ils permettent de démontrer les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation pour toutes les indications dites « établies » pour les IVIG (cf. recommandations EMA) et dont les indications de TECTASIM font partie.

¹Kreuz W, Erdős M, Rossi P, Bernatowska E, Espanol T, Maródi L. A multi-centre study of efficacy and safety of Intratect®, a novel intravenous immunoglobulin preparation. *Clin Exp Immunol*. 2010 Sep;161(3):512-7.

²Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J*. 2003;4(5):358-62

³EMA. Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/388/95 rev. 1.

⁴EMA. Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) (CPMP/BPWG/388/95 rev. 2.

08.1 Efficacité

8.1.1 Déficits Immunitaires Primitifs (DIP)

Etude	Schéma de l'étude	Objectif	Effectifs (N)	Population étudiée/ critères d'inclusion	Intervention	Critères d'évaluation
941	Etude de phase III, quasi-expérimentale, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 6 mois	1. Evaluer l'efficacité clinique, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques de TECTASIM chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif 2. Comparer de façon intra-individuelle les taux d'IgG à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.	17 patients pour l'analyse de l'efficacité et de la tolérance. 16 patients pour les paramètres pharmacocinétiques	-Hommes ou femmes (âgés de 6 à 35 ans) -Déficit immunitaire primitif dont hypogammaglobulinémie (ou agammaglobulinémie) congénitale, déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de Wiskott Aldrich ; - Traitement de substitution avec IgIV établi pendant les derniers 6 mois.	TECTASIM par perfusion IV toutes les 3-4 semaines, la dose et la fréquence des perfusions ont été maintenues (dose moyenne: de 455 - 530 mg/kg)	<i>Efficacité :</i> - taux d'infection par patient et par an - utilisation d'antibiotiques - nombre de jours avec une fièvre > 38,0°C <i>Tolérance :</i> - nombre d'effets indésirables (y compris paramètres de laboratoire) <i>Pharmacocinétique :</i> - C_{max}, t_{max}, t_{1/2el}, AUC pour la concentration sérique d'IgG - nombre de taux d'IgG inférieurs à 6 g/l (comparaison avec IgIV de référence) - concentration sérique d'IgG de sous-classes 1-4
957 ¹	Etude de phase III/IV, non comparative, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 1 an	1. Evaluer l'efficacité clinique, la tolérance et les propriétés pharmacocinétiques de TECTASIM chez des patients présentant un déficit immunitaire primitif 2. Comparer de façon intra-individuelle les taux d'IgG à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.	52 patients sélectionnés 51 patients évalués	-Hommes ou femmes (âgés de 6 à 50 ans) -Déficit immunitaire primitif dont hypogammaglobulinémie (ou agammaglobulinémie) congénitale, déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, Syndrome de Wiskott Aldrich ; - Traitement de substitution avec IgIV établi pendant les derniers 6 mois.	TECTASIM: par perfusion IV toutes les 3-4 semaines. La dose a été ajustée individuellement en fonction du traitement préalable ou bien de façon à obtenir un taux de IGG ≥ 6 g/l. Période de traitement : 48 semaines par patient	<i>Efficacité :</i> - taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves (critère primaire) - utilisation d'antibiotiques - nombre de jours avec fièvre > 38,0°C - nombre de jours d'absence de l'école ou du travail - nombre de jours à l'hôpital pour le traitement d'une infection - présence d'autres infections (nouvelles infections aiguës et pertinentes) <i>Tolérance :</i> - nombre d'effets indésirables (y compris paramètres de laboratoire) <i>Pharmacocinétique :</i> - C_{max}, C_I, t_{max}, t_{1/2el}, AUC_{0-tz}, AUC_{0-∞} pour la concentration sérique d'IgG - nombre de taux d'IgG inférieurs à 6 g/l (comparaison avec IgIV de référence) - concentration sérique d'IgG totale et d'IgG de sous-classes 1-4

8.1.2 Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI)

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs (N)	Population étudiée/ critères d'inclusion	Intervention	Critères d'évaluation
9422	Etude de phase III, quasi-expérimentale, multicentrique, prospective, en ouvert. Durée de suivi : 28 jours	1. Evaluer l'efficacité clinique et la tolérance de TECTASIM chez des patients présentant un PTI. 2. Comparer les résultats à ceux obtenus lors d'un traitement antérieur par IgIV standard.	24 patients (15 patients dans le groupe 2 jours de traitement et 9 patients dans le groupe 5 jours de traitement).	Hommes ou femmes (âgés de 18 à 70 ans) PTI chronique Nombre de plaquettes < $20 \times 10^9/L$ Consentement éclairé écrit	TECTASIM Posologie recommandée de 1 g/kg de poids corporel par jour pendant 2 jours ou de 0,4 g/kg de poids corporel par jour pendant 5 jours consécutifs.	<i>Efficacité :</i> - réponse plaquettaire (nombre de plaquettes $\geq 50/nl$ au cours de l'étude) - durée de la réponse plaquettaire - évolution de la numération plaquettaire - nombre maximal de plaquettes avec délai d'obtention - régression des hémorragies <i>Tolérance :</i> - nombre d'effets indésirables (y compris paramètres de laboratoire)

08.2 Résultats

8.2.1 Déficits Immunitaires Primitifs

8.2.1.1 Etude 941

a. Données démographiques

Au total 17 patients diagnostiqués avec un DIP dont 5/17 (29,4%) femmes ont été inclus dans cette étude avec un âge moyen de $19,2 \pm 10,8$ ans. Le DIP avait été diagnostiqué en moyenne $7,2 \pm 5,5$ ans avant l'étude

Parmi les 17 patients sélectionnés :

- 10 avaient un déficit immunitaire commun variable (58,8%)
- 2 une agammaglobulinémie congénitale (11,8%),
- 2 une hypogammaglobulinémie congénitale (11,8%),
- 2 une insuffisance de sous-classe IgG2 (11,8%)
- et 1 un syndrome de Purtilo (5,9%).

b. Résultats sur les critères d'efficacité

Le tableau ci-dessous montre les résultats sur les critères d'efficacité évalués au cours de l'étude 941.

Critère	Période d'observation de 6 mois (personnes/année)	Valeur observée à la fin de l'étude (personnes/année)	Différence (IC 95%)
Infections	$2,5 \pm 3,2$	$4,0 \pm 3,6$	1,5 [-0,5 ; 3,6]
Utilisation d'antibiotiques	$1,4 \pm 2,1$	$3,4 \pm 2,6$	2,0 [-0,8 ; 3,2]
Jours avec épisodes fébriles	$2,5 \pm 4,7$	$3,5 \pm 5,1$	1,0 [-2,0 ; 4,1]

8.2.1.2 Etude 957

a. Données démographiques

Dans cette étude, 51 patients atteints d'un DIP ont été traités avec TECTASIM dont 14 (27,5%) femmes. L'âge moyen était de $18,1 \pm 10,8$ ans (patients âgés de 6 à 48 ans, dont 19 patients âgés de 6 à 12 ans et 5 patients de plus de 40 ans). Le poids corporel moyen était de $53,4 \pm 20,3$ kg et la taille moyenne de $158,3 \pm 19,7$ cm.

Le DIP avait été diagnostiqué en moyenne $9,8 \pm 5,2$ ans avant l'étude. Parmi les 51 patients sélectionnés :

- 20 avaient un déficit immunitaire commun variable (39,2%)
- 12 une agammaglobulinémie congénitale (23,5%),
- 5 une hypogammaglobulinémie congénitale (9,8%),
- 1 un déficit immunitaire combiné sévère (2,1%)
- 13 un autre diagnostic (25,5%).

b. Résultats

Résultats du critère de jugement principal

Une seule infection bactérienne aigüe grave a été signalée sous TECTASIM (inflammation généralisée du tissu conjonctif du genou après la perfusion).

Le taux d'infections bactériennes aiguës graves était de $0,02 \pm 0,14$ personnes-années (IC 99% : 0 à 0,11).

Résultats des critères secondaires d'efficacité

Les résultats des critères secondaires d'efficacité sont les suivants :

Paramètres	Jours/patients	Nombre moyen de jours	Proportion moyenne	Taux/patient/année
Antibiotiques (+proph.)	3 792 / 46	74,35 ± 105,10	20,56 ± 29,05%	75,58
Antibiotiques (-proph.)	1 638 / 44	32,12 ± 47,17	9,03 ± 13,25%	32,65
AIPs (respiratoires)	2 026 / 40	39,73 ± 50,58	11,28 ± 14,71%	40,38
AIPs (autres)	344 / 17	6,75 ± 16,33	1,82 ± 4,24%	6,86
Fièvre > 38°C	91 / 21	1,78 ± 3,09	0,50 ± 0,88%	1,81
Nombre de jours d'absence de l'école ou du travail	200 / 23	3,92 ± 7,04	1,12 ± 2,02%	3,99
Infections ayant entraîné une hospitalisation	18 / 3	0,35 ± 1,47	0,10 ± 0,40%	0,36

8.2.2 Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI)

8.2.2.1 Etude 942

a. Données démographiques

Au total, 24 patients ayant une thrombocytopénie immunologique chronique ont été inclus dans cette étude dont 18 (75%) femmes avec un âge moyen de $39,7 \pm 12,1$ ans. Parmi les 24 patients traités, 15 patients ont été traités avec TECTASIM pendant 2 jours et 9 patients pendant 5 jours. Par ailleurs, des données historiques d'autres patients traités dans le même centre avec des immunoglobulines de référence ont été recueillies. Les caractéristiques de ces patients sont montrées dans le tableau des résultats ci-après.

b. Résultats

Résultats du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de réponse plaquettaire. Un patient a été considéré comme un répondeur si la numération plaquettaire augmentait à une valeur $\geq 50 \times 10^9/L$ durant l'étude.

Au total, 22/24 patients ont répondu au traitement, soit un taux de réponse global de 91,7 % :

- 14/15 patients (93,3%) dans le groupe 2 jours
- 8/9 patients (88,9%) dans le groupe de 5 jours,

Ces données ont été comparées à celles d'une cohorte historique de patients traités dans les mêmes centres. Le tableau ci-dessous résume ces données.

Résultats des critères secondaires d'efficacité

Variable	Données historiques N=19	Données prospectives Etude 942 N=24
Nombre de femmes	13 (68,4)	18 (75,0)
Age (ans)	41,3 ± 11,2	39,7 ± 12,1
Taille (cm)	168,4 ± 8,2	168,0 ± 6,9
Poids (kg)	79,9 ± 21,1	79,0 ± 17,7
Durée de traitement IgIV	5 ± 2 jours	2 ou 5 jours
Plaquettes avant traitement	17 ± 16/nl	17 ± 6/nl
Plaquettes après traitement	130 ± 106/nl N=18	224 ± 144/nl Jour 7
Nombre maximum de plaquettes	251 ± 176/nl N=16 répondeurs	245,3 ± 136,9/nl N=22 répondeurs
Taux de réponse	84,2% N=16	91,7% N=22
Temps pour répondre	8 ± 14 jours N=16	4 ± 2 jours N=22

Délai et durée de la réponse plaquettaire

Le délai moyen pour obtenir la réponse plaquettaire a été de 3,9 ± 2,4 jours (2 jours : 4,4 ± 2,8 jours versus 5 jours : 2,9 ± 0,6 jours).

La durée moyenne de réponse avec une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ a été de 19,8 ± 7,8 jours (2 jours : 17,6 ± 8,0 jours versus 5 jours : 23,6 ± 6,3 jours).

La durée moyenne de réponse plaquettaire avec une numération plaquettaire supérieure à celle de l'inclusion a été de 24,4 ± 3,6 jours (2 jours : 23,0 ± 3,7 jours versus 5 jours : 26,8 ± 1,7 jours).

Régression des hémorragies

Compte tenu des taux de réponse élevés dans les deux groupes de traitement, une régression globale élevée des hémorragies (88,9%) a été obtenue avec un léger avantage en faveur du groupe 2 jours.

Evolution de la numération plaquettaire

Pour la plupart des patients, l'évolution individuelle de la numération plaquettaire durant les 28 jours de l'étude a montré une augmentation de la numération plaquettaire jusqu'au 7^{ème} au 14^{ème} jour, respectivement et une baisse au jour 21 et 28. Toutefois, à la fin de l'étude, la numération plaquettaire était toujours > 50/nl pour 11/22 répondeurs.

Nombre maximal de plaquettes et délai pour l'obtenir

Le nombre moyen maximal de plaquettes dans la population de répondeurs était de 245,3 ± 136,9/nl ; 218,0 ± 120,1/nl (2 jours) versus 293,1 ± 159,1/nl (5 jours).

Le délai moyen pour obtenir la numération plaquettaire maximale était de 8,8 ± 5,2 jours ; 9,7 ± 6,4 jours (administration tous les 2 jours) contre 7,3 ± 1,0 jours (administration tous les 5 jours).

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Au cours de **l'étude 941**, un total de 111 événements indésirables (dont la plupart des infections) a été observé chez 16/17 patients (94,1%). La majorité de ces événements ont été évalués comme non liés à l'administration de TECTASIM (78,4%).

Une bronchite (70,6%), des maux de gorge et une rhinite (47,1%), une sinusite (29,4%), des céphalées (23,5%) et une fièvre (17,5%) ont été rapportés chez plus de 2/17 patients.

Le seul événement indésirable grave concerne l'apparition d'une neurodégénérescence progressive pour qui la relation causale avec l'administration de TECTASIM a été jugée comme improbable.

Au cours de **l'étude 957** un total de 630 événements indésirables ont été rapporté chez 50/51 patients (98,0%). La majorité de ces événements ont été évalués comme non liés à l'administration de TECTASIM (90,2%).

Les effets le plus souvent signalés ont été, toux (60,8%), fièvre (45,1%), rhinite (45,1%), bronchite (39,2%) et pharyngite (33,3%).

Au total 14 événements indésirables graves survenus au cours du traitement ont été rapportés par 11/51 patients (21,6%). Aucun n'a été évalué comme étant lié à TECTASIM

Au cours de **l'étude 942**, un total de 38 événements indésirables (EI) a été observé chez 15/24 patients (62,5%). Une céphalée (37,5%), une fièvre (25%), des nausées (12,5%) et une hémolyse (12,5%) ont été rapportées par plus de deux patients. Hormis un épisode d'hémorragie aggravée, tous les événements étaient liés au médicament. Aucun événement indésirable grave et aucun décès n'ont été signalés dans cette étude.

8.3.2 Données issues des PSUR

TECTASIM a obtenu une AMM dans 18 pays (sous le nom de marque INTRATECT).

Le laboratoire a déposé les données de pharmacovigilance internationales ci-dessous :

- Le *Summary Bridging Report* (SBR) couvrant la période 27 septembre 2004 – 30 septembre 2009
- Le PSUR n°11 couvrant la période 1^{er} octobre 2009 – 31 mai 2013

Au total, on estime que 146 767 patients ont été traités au cours de la période couverte par le SBR. Pendant cette période, 65 cas graves ont été notifiés (dont l'imputabilité à TECTASIM n'est pas précisée), leur classification en fonction du SOC est donnée ci-dessous :

- Réactions d'hypersensibilité non-spécifiques : 44 cas
- Réaction anaphylactique: 9 cas
- Méningite aseptique : 1 cas
- Hyperviscosité : 1 cas
- Interférence avec un test sérologique : 1 cas
- Insuffisance rénale : 1 cas
- Complication thromboembolique : 1 cas
- Infections : 6 cas

Le PSUR n°11 (1^{er} octobre 2009 – 31 mai 2013) évalue une exposition estimée à 21 814,6 patients-années pour INTRATECT 50 g/l et de 273,2 patients-années pour INTRATECT 100 g/l (dosage non disponible en France). Un total de 499 cas pour INTRATECT 50 g/L ont été reçus au cours de la période couverte par ce rapport, dont 22 événements indésirables graves. Ces événements appartenaient majoritairement au SOC « infections et infestations » (8/22).

09 RESUME & DISCUSSION

Les données cliniques de l'évaluation de TECTASIM reposent principalement sur trois études cliniques ouvertes, de faibles effectifs. Deux de ces études incluent des patients atteints d'un DIP et une inclut des patients atteints d'un PTI. Les DIP et le PTI sont les modèles recommandés par l'EMA pour tout développement d'immunoglobulines car ils permettent de démontrer les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation pour toutes les indications.

Ces études ont évalué les paramètres pharmacocinétiques et les critères de jugement cliniques, préconisés par ces recommandations.

Les résultats de ces études apparaissent être du même ordre que ceux constatés avec d'autres préparations d'immunoglobulines intraveineuses et que ceux décrits dans la littérature.

Néanmoins, leurs plans méthodologiques (comparaison avec des données historiques ou absence comparaison) ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance de TECTASIM par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance internationales couvrant la période 2004-2013. Ces données ne relèvent pas de nouveau signal et sont en concordance avec le profil de tolérance connu des autres immunoglobulines disponibles⁵.

⁵ EMA [internet]. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev.3. Publié le 21/10/2010, Consulté le 21/01/2015, Disponible dans : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500099542.pdf

La place des immunoglobulines humaines normales par voie IV (IgIV) dans la stratégie thérapeutique de leurs différentes indications fait l'objet de recommandations françaises récentes⁶. Afin d'assurer la continuité de la disponibilité des immunoglobulines en quantités suffisantes pour répondre aux besoins du marché français, une proposition de hiérarchisation de leurs indications (AMM et hors AMM), a été faite par l'ANSM et la DGS (septembre 2013). Seules sont rappelées dans cet avis les indications pour lesquelles les spécialités ont une AMM.

1) Indications prioritaires :

- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain-Barré de l'enfant

2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques :

- Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection.

► Place de TECTASIM dans la stratégie thérapeutique

TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion constitue une alternative aux autres immunoglobulines humaines normales administrables par voie IV. Sa mise à disposition sur le marché français contribue à éviter les situations de pénurie en France.

⁶ Immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. CLAIRYG, FLEBOGAMMADIF, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE. Recommandations de la Juste Prescription de l'Ile de France. AP-HP, 2002, révisée en janvier 2014.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Traitement substitutif

- Syndromes d'immunodéficience primaire avec altération de la production d'anticorps ;
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'une leucémie lymphocytaire chronique chez qui un traitement prophylactique par antibiotiques a échoué ;
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes à répétition chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu à une immunisation contre le pneumocoque ;
- Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH) ;
- SIDA congénital avec infections bactériennes à répétition ;

▮ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

11.1.2 Traitement immunomodulateur

- Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'enfant ou l'adulte à haut risque hémorragique ou avant une intervention chirurgicale pour corriger la numération plaquettaire ;
- Syndrome de Guillain et Barré ;
- Maladie de Kawasaki.

▮ Les pathologies qui nécessitent un traitement immunomodulateur sont des pathologies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.

▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (autres immunoglobulines IV).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TECTASIM est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TECTASIM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales intraveineuses.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.