



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2015

IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL, solution injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CIP : 34009 321 477 6 2)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	Fragments F(ab') ₂ d'immunoglobuline équine tétanique
Code ATC (2014)	J06BB02 (immunoglobuline tétanique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Prévention du tétanos chez les personnes présentant des blessures récentes pouvant être contaminées par des spores de bacille tétanique et qui n'ont pas été vaccinées au cours des dix dernières années ou dont le schéma de vaccination antérieur est incomplet ou inconnu. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 11 janvier 1978
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 J Anti-infectieux J06 Sérums immuns et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BB Immunoglobulines spécifiques J06BB02 Immunoglobuline tétanique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2008 (JO du 3 juin 2009).

En France, la spécialité GAMMATETANOS est également disponible dans la « prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue ». A la différence de l'IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR, il s'agit d'une immunoglobuline anti-tétanique d'origine humaine.

En raison du risque d'effets indésirables de type anaphylactique pouvant survenir avec l'immunoglobuline anti-tétanique d'origine équine, l'immunoglobuline anti-tétanique d'origine humaine doit être préférée. Ainsi, dans son dernier avis de renouvellement du 18 février 2009, la Commission a considéré que le SMR d'IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL était important en cas d'impossibilité de prescrire l'immunoglobuline anti-tétanique d'origine humaine et insuffisant dans les autres situations.

Il est à noter que lors de la dernière rupture de stock de GAMMATETANOS, l'AFSSaPS a autorisé l'importation d'une autre immunoglobuline anti-tétanique d'origine humaine (TETAGAM) en raison du sur-risque immuno-allergique existant avec l'IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention du tétanos chez les personnes présentant des blessures récentes pouvant être contaminées par des spores de bacille tétanique et qui n'ont pas été vaccinées au cours des dix dernières années ou dont le schéma de vaccination antérieur est incomplet ou inconnu. »

03.2 Posologie

« L'immunoglobuline équine tétanique est à administrer dès que possible après la blessure.

La dose à administrer est la même pour l'adulte et l'enfant.

La posologie habituelle est de 1500 UI en association avec le traitement symptomatique des blessures et morsures. Cette dose peut être doublée :

- en cas d'infection ou d'anfractuosité des plaies,
- si la blessure remonte à plus de 24 heures,
- chez les adultes d'un poids supérieur à la moyenne,
- chez les sujets présentant des brûlures, des lésions nécrotiques, un état de choc avec hémorragies.

La vaccination tétanique doit être associée, selon les recommandations en vigueur. »

03.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Compte tenu de la nature hétérologue de l'immunoglobuline équine tétanique, le risque d'effets indésirables de type anaphylactique, même rare, devra toujours être évalué.

- Dans le but de détecter les personnes présensibilisées aux protéines hétérologues, un interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient doit être effectué systématiquement en recherchant tout particulièrement l'existence d'injections antérieures de protéines hétérologues ayant provoqué (ou non) d'éventuelles réactions. Les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire les allergies alimentaires seront aussi recherchées. Si des réactions allergiques ou anaphylactiques apparaissent, l'injection doit être arrêtée immédiatement. En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
- Pour les personnes identifiées à risque, l'utilisation d'immunoglobuline humaine sera préférée. En cas de non disponibilité, l'administration d'immunoglobuline tétanique d'origine équine se fera sous surveillance médicale renforcée afin de prévenir un éventuel choc anaphylactique. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 30 août 2009 au 29 août 2012). Durant cette période, 3 283 400 doses ont été distribuées dans le monde et environ 1,64 à 3,28 millions de patients ont reçus de l'immunoglobuline équine antitétanique en considérant que les patients pouvaient recevoir une ou deux doses selon les pays et les recommandations. Au total, 9 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 3 cas graves. Par ailleurs, un décès suite à un choc anaphylactique a été signalé avec des immunoglobulines spécifiques antitétaniques (spécialité non identifiée).

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données confirment le profil de tolérance connu pour cette spécialité, marqué par des effets indésirables de type anaphylactique.

04.3 Données de vente

D'après les données de vente du laboratoire Sanofi Pasteur MSD, 2 329 doses d'IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL ont été vendues au cours de l'année 2014 (1 373 doses en ville et 956 doses à l'hôpital).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le tétanos et ses modalités de prévention ont également été prises en compte^{1,2}.

La prévention du tétanos repose sur la vaccination antitétanique. L'utilisation des immunoglobulines antitétaniques est recommandée, en association à la vaccination, uniquement dans le cadre de l'immunoprophylaxie antitétanique en cas de plaie majeure³ ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique, chez les personnes non à jour de leur vaccination selon le calendrier vaccinal en vigueur⁴.

En France, l'utilisation de l'immunoglobuline antitétanique d'origine équine ne se conçoit qu'en cas d'impossibilité absolue d'administrer une immunoglobuline antitétanique d'origine humaine (GAMMATETANOS).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 février 2009 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- Le tétanos est une maladie grave, engageant le pronostic vital.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est marqué par le risque d'effets indésirables de type anaphylactique.
- Il existe également une immunoglobuline antitétanique d'origine humaine (GAMMATETANOS) indiquée dans la prévention du tétanos.
- En raison d'une majoration du risque immuno-allergique existant avec l'immunoglobuline antitétanique d'origine équine, son utilisation ne se conçoit qu'en cas d'impossibilité absolue d'administrer une immunoglobuline antitétanique d'origine humaine. Il a été possible, lors de la dernière rupture de stock de GAMMATETANOS, d'importer une autre immunoglobuline tétanique d'origine humaine (TETAGAM).

Compte-tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

¹ Antona D. Le tétanos en France entre 2008 et 2011. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°26, 26 juin 2012, p.303-6

² Haut Conseil de la Santé Publique, Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies, 24 mai 2013

³ Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

⁴ Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/mL dans son indication et au vu des éléments ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités.

► Autres demandes

La Commission regrette que seule une spécialité à base d'immunoglobuline antitétanique d'origine humaine soit disponible en France.