

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur les *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

GAMMAGARD S/D^{MC} – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Au Canada, Gammagard S/D^{MC} est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de leucémie lymphoïde chronique de type B et de purpura thrombopénique immunologique.

Les déficits immunitaires primaires regroupent près de 300 types d'affections causées par un dysfonctionnement des composantes du système immunitaire (principalement les cellules et les protéines). Dans les cas d'agammaglobulinémie et d'hypogammaglobulinémie, il existe une perturbation de la production d'anticorps pouvant être causée par une anomalie dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes responsables de la production d'anticorps.

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, qui se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes entraînant la destruction des plaquettes par la rate. Son taux d'incidence est estimé à 4,8 cas pour 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas pour 100 000 habitants chez les adultes.

À la lumière des résultats des études cliniques, l'utilisation de Gammagard S/D^{MC} chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires entraîne une diminution des infections. De même, une augmentation de la numération plaquettaire ou l'arrêt de saignements chez les individus affectés par le purpura thrombopénique immunologique a été rapporté à la suite de l'utilisation de Gammagard S/D^{MC}.

Gammagard S/D^{MC} étant la préparation d'immunoglobulines contenant la concentration en IgA la plus faible, il demeurerait le produit le plus approprié pour les patients ayant une intolérance aux IgA et qui nécessiteraient un traitement à base d'immunoglobulines humaines. Toutefois, la teneur en sodium et en glucose et la durée d'administration prolongée de Gammagard S/D^{MC} devraient être prises en compte lors de son utilisation.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Gammagard S/D^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobulines humaines pour injection intraveineuse; concentré lyophilisé, flacons de 2,5g, de 5 g et de 10 g

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 11 juin 1997

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 21 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02231469 (2,5 g/flacon), 02231470 (5 g/flacon), 02231471 (10 g/flacon)

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 août 1997

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Gammagard S/D^{MC} est un concentré lyophilisé stérile d'immunoglobulines G (IgG) humaines ultrapurifiées pour injection intraveineuse. Le produit peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection USP¹, pour former une solution à 5 % (50 mg/ml) ou à 10 % (100 mg/ml) d'immunoglobulines. Dans un cas comme dans l'autre, les immunoglobulines représentent au moins 90 % des protéines totales (Tableau 1). En solution à 5 %, le produit reconstitué a un pH de $6,8 \pm 0,4$ [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 1 Composition de Gammagard S/D^{MC} à 5%

COMPOSANT	CONCENTRATION
Albumine humaine	3 mg/ml
Glycine	22,5 mg/ml
Dextrose	20 mg/ml
Polyéthylèneglycol (PEG)	2 mg/ml
Phosphate de tri-n-butyle	1 µg/ml
Octoxynol 9	1 µg/ml
Polysorbate 80	100 µg/ml
Chlorure de sodium (NaCl)	8,5 mg/ml
IgG	45 mg/ml
IgA	≤ 2,2 µg/ml
IgM	≤ 0,1 mg/ml

Abréviation: IgA: immunoglobuline A; IgG: Immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M.

Gammagard S/D^{MC} est disponible en deux conditionnements contenant 5 g et 10 g de produit lyophilisé accompagné d'un flacon d'eau stérile pour injection USP destiné à la reconstitution du produit. Le produit lyophilisé et le diluant sont dans des récipients à dose unique en verre de type I, fermés à l'aide d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule dévissable en aluminium [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le produit Gammagard S/D^{MC} et son emballage ne contiennent pas de latex².

2.2 Origine du produit

Pour chaque préparation de Gammagard S/D^{MC}, les IgG sont enrichies à partir de pools de plasma regroupant au moins 1 000 dons de plasma provenant des États-Unis³.

¹ Pharmacopées des États-Unis, traduit de l'anglais *United States pharmacopeia*.

² Information transmise par le fabricant le 27 septembre 2016.

³ Information transmise par le fabricant le 6 juillet 2016.

3 INDICATION

3.1 Indication

Gammagard S/D^{MC} est indiqué comme traitement de substitution dans les cas de déficits immunitaires primaires, tels que :

- l'agammaglobulinémie congénitale;
- l'immunodéficience commune variable;
- l'immunodéficience combinée grave;
- le syndrome de Wiskott-Aldrich.

Gammagard S/D^{MC} est indiqué dans la prévention des infections bactériennes chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémie et/ou d'infections bactériennes récidivantes associées à la leucémie lymphoïde chronique de type B.

Lorsqu'il faut obtenir une augmentation rapide du nombre de plaquettes afin de prévenir et/ou de juguler une hémorragie chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique, l'administration de Gammagard S/D^{MC} est à envisager [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de plus de 24 mois)

Aucune étude pédiatrique précise n'a été menée [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Les effets de Gammagard S/D^{MC} n'ont pas été établis sur la fertilité. De plus, il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Gammagard S/D^{MC} chez les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent. De ce fait, Gammagard S/D^{MC} ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Il a été démontré que l'administration de produits à base d'immunoglobulines par voie intraveineuse chez les patientes enceintes entraînerait la diffusion du produit à travers le placenta, surtout au cours du troisième trimestre [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune étude gériatrique précise n'a été menée [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Gammagard S/D^{MC} est contre-indiqué chez les patients:

- qui ont un déficit sélectif en immunoglobulines A (IgA);
- qui ont des antécédents de réaction générale ou anaphylactique grave à une préparation d'immunoglobulines humaines.

Avant l'utilisation du produit, les facteurs de risque d'insuffisance rénale doivent être vérifiés : une insuffisance rénale préexistante, le diabète sucré, l'hypertension, la septicémie, la paraprotéinémie et la prise de médicaments néphrotoxiques, l'hypovolémie et l'âge avancé (65 ans et plus) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

Déficits immunitaires primaires

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B

Ce type de leucémie se caractérise par la présence d'un nombre excessif de lymphocytes B d'aspect mature mais peu fonctionnels, qui affectent le sang et la moelle osseuse. Sa progression est lente et variable d'un patient à l'autre et elle est plus fréquemment diagnostiquée chez les adultes des pays occidentaux (25 % à 30 %). Bien que les personnes âgées soient principalement affectées, près du tiers des patients ont moins de 60 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 ans. La leucémie lymphoïde chronique de type B est à l'origine de 95 % des cas de leucémie lymphoïde chronique avec une incidence annuelle de 3 à 5 cas sur 100 000 habitants. Malgré les progrès thérapeutiques, la leucémie lymphoïde chronique de type B est une maladie incurable. La survie globale peut s'étendre de quelques mois à quelques années et peut même atteindre vingt ans chez certains individus. Une fois que la maladie demeure indolente, elle ne nécessite pas de traitement. Cependant, les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant une délétion au chromosome 17p sont connus pour moins bien répondre aux traitements standards [CEPO, 2008]. Les IgG administrées par voie intraveineuse, à l'instar de Gammagard S/D^{MC}, sont recommandées comme traitement prophylactique pour la prévention des infections pouvant survenir comme complications chez les patients atteints de la leucémie lymphoïde chronique et d'une hypogammaglobulinémie [Gamm *et al.*, 1994].

Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, et pour laquelle les corticostéroïdes représentent le traitement de première intention. Lorsque l'hémorragie s'amplifie, l'utilisation d'immunoglobulines est indiquée. Le purpura thrombopénique immunologique se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes, qui entraînent la destruction des plaquettes par la rate [Marti-Carvajal *et al.*, 2009]. Sous sa forme chronique, cette affection peut susciter une baisse anormale du nombre de plaquettes sanguines pouvant aller en dessous de 20×10^9 plaquettes par litre de sang [Robak *et al.*, 2010]. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a déclaré 6 090 adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique chronique et 268 cas aigus chez les enfants. En 2008, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique était estimée à 4,8 cas sur 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas sur 100 000 habitants chez les adultes [Blackhouse, 2008]. Des études réalisées chez les adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique ont démontré l'efficacité des IgG administrées par voie intraveineuse en guise de traitement [Robak *et al.*, 2010; Varga *et al.*, 2006].

3.4 Avis des agences réglementaires

Gammagard S/D^{MC} a été homologué par Santé Canada en 1997. Il est également utilisé aux États-Unis et dans plusieurs pays européens. Les indications approuvées au Canada, aux États-Unis et en Angleterre sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada [Corporation Baxalta Canada, 2015]	▪ Déficits immunitaires primaires : • Agammaglobulinémie congénitale • Immunodéficience commune variable • Immunodéficience combinée grave • Syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ Leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Purpura thrombopénique immunologique
Alberta Health Services [AHS, 2012]	▪ Déficits immunitaires primaires ▪ Leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Syndrome de Kawasaki ▪ Purpura thrombopénique immunologique
FDA [2014]	▪ Déficit immunitaire primaire chez les adultes et les enfants âgés de deux ans et plus ▪ Prévention d'infections bactériennes chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie ▪ Prévention d'infections bactériennes reliées à la leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Prévention et contrôle des saignements chez les patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique

	▪ Prévention d'un anévrisme de l'artère coronaire relié au syndrome de Kawasaki chez les enfants
MHRA [2015]	▪ Déficits immunitaires primaires • Agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie • Déficit immunitaire commun variable • Immunodéficience combinée sévère • Syndrome de Wiskott Aldrich ▪ Déficits immunitaires secondaires • Leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes • Infection par le VIH en pédiatrie • Enfants prématurés présentant des risques d'infections ▪ Purpura thrombopénique immunologique ▪ Syndrome de Guillain-Barré ▪ Syndrome de Kawasaki ▪ La greffe de moelle osseuse allogénique

Abréviations : FDA : Food and Drug Administration. MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

3.5 Orientations d'autres organisations

Il existe des recommandations élaborées par des organisations qui s'appliquent à toutes les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Toutefois, des recommandations spécifiquement relatives à l'utilisation de Gammagard S/D^{MC} n'ont pas été repérées.

Déficit immunitaire primaire et secondaire

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire ont été émises par les institutions suivantes :

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infections bactériennes [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont ensemble établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des déficits immunitaires, tels que l'agammaglobulinémie et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement

efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

Purpura thrombopénique immunologique

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique ont été émises par les institutions suivantes :

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à $20 \times 10^9/l$ ainsi qu'en cas de purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].
- Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples, pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en phase aiguë et qui ont des complications hémorragiques majeures ou des saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes, ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].
- La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elles suggèrent que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].
- Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec un nombre de plaquettes inférieur à $30 \times 10^9/l$ [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Selon la monographie, des études *in vitro* ont montré que les étapes du procédé de fabrication de Gammagard S/D^{MC} permettent de réduire la charge virale (Tableau 3) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale durant la fabrication de Gammagard S/D^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH	BVD	NO	VPR	VHA	B19V	Modèle de parvovirus (PVP/VMS)
Étape 1 : du plasma pauvre en cryoprécipité au précipité des fractions I + II +III	5,6	0,6	n.d.	1,0	0,5	n.d.	0,2
Étapes 2 et 3 : du précipité en suspension A à un filtrat Cuno 70	> 5,8	2,7	> 5,8	> 5,7	4,3	>4,1	> 4,9 (PVP), 5,3 (VMS)
Étape 4 : traitement par solvant-détergent (S/D)	> 3,7	> 8,4	> 6,0	> 4,1	s.o.	s.o.	s.o.
Facteur de réduction global	> 9,5	> 11,1	> 11,8	> 9,8	4,3	> 4,1	> 4,9/5,3

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet (traitement par solvant détergent non efficace contre les virus non-enveloppés); B19V : parvovirus porcin; BVD : virus de la diarrhée virale des bovins; PVP : parvovirus porcin; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; VPR : virus pseudorabique (Pseudorabies virus); VNO : virus du Nil occidental; VHA : virus de l'hépatite A; VMS : virus minute de la souris

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Gammagard S/D^{MC} peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Afin de prévenir un bris possible du flacon de diluant, il faut éviter de congeler le produit [Corporation Baxalta Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Une fois le produit reconstitué, il peut être conservé dans son flacon d'origine ou dans une poche VIAFLEX. Si la reconstitution est faite de manière aseptique dans un environnement stérile, les conditions de conservation recommandées sont les suivantes : 24 heures à 5°C; ou 12 heures à 25°C; ou 12 heures à 25°C suivies de 12 heures à 5°C [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose et la fréquence des injections pour un traitement de Gammagard S/D^{MC} varient selon le type de maladie, ainsi que le poids et l'état clinique du patient pendant le

traitement (Tableau 4). Cependant, un débit initial de 0,5 ml/kg/h est recommandé pour la perfusion d'une solution à 5 %. Si la perfusion est tolérée par le patient, le débit peut alors être augmenté graduellement jusqu'à 4 ml/kg/h. Par ailleurs, les patients qui tolèrent la solution à 5 % à un débit de 4 ml/kg/h peuvent recevoir une perfusion de solution à 10 % à un débit initial de 0,5 ml/kg/h. Si aucun effet indésirable ne se produit, le débit de perfusion peut graduellement être augmenté à une valeur maximale de 8 ml/kg/h [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 4 Posologie recommandée et ajustement pour Gammagard S/D^{MC}

MALADIE TRAITÉE	DOSE	FRÉQUENCES DES INJECTIONS
Déficit immunitaire primaire	Dose de départ : 200 g/kg de PC à 400 g/kg de PC Dose subséquente d'au moins 100 mg/kg de PC	Mensuellement
Leucémie lymphoïde chronique de type B	400 mg/kg de PC	Toutes les trois à quatre semaines
Purpura thrombopénique immunologique aigu ou chronique	1 g/kg de PC	Au besoin jusqu'à trois doses séparées tous les deux jours

Source : Tableau adapté de la monographie de Gammagard S/D^{MC} [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Abréviation : PC : Poids corporel.

Il n'existe actuellement pas de données prospectives permettant d'établir la dose, la concentration et le débit de perfusion tolérés de façon optimale chez les sujets jugés à risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, le fabricant recommande de ne pas dépasser les doses recommandées et de choisir la concentration et la vitesse de perfusion les plus faibles possible [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

- Gammagard S/D^{MC} et le diluant (eau stérile pour injection, USP) doivent être portés à température ambiante avant la reconstitution et l'administration.
- Avant la reconstitution, la poudre doit être blanche ou jaune pâle et dépourvue de particules étrangères visibles.
- Il est recommandé d'employer une technique aseptique pour effectuer la reconstitution. Elle consiste entre autres à désinfecter les bouchons de caoutchouc des flacons contenant le produit et son diluant en se servant d'une solution germicide, qui doit sécher avant de poursuivre la reconstitution.
- Pour préparer une solution à 10 % (100 mg/ml) pour la perfusion, la moitié du volume de diluant fourni doit être utilisé. Dans un tel cas, la concentration des stabilisants et des autres composants sera le double de celle de la solution à 5 %.
- Après la reconstitution, la solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Le produit reconstitué doit être examiné afin d'y déceler toute décoloration ou la présence de particules, le cas échéant, il ne doit pas être utilisé.

- Il ne faut pas utiliser de solution saline normale pour reconstituer Gammagard S/D^{MC} [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Enjeux liés à l'administration

- Certains effets indésirables, comme les céphalées et les bouffées vasomotrices, peuvent être liés au débit de perfusion. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. Une fois les symptômes disparus, la perfusion peut être reprise à un débit inférieur qui n'entraîne pas de récurrence des symptômes.
- La quantité de sodium provenant de la dose quotidienne maximale de Gammagard S/D^{MC} pourrait s'ajouter à l'apport quotidien recommandé de sodium alimentaire des patients suivant un régime hyposodique. Chez ces patients, il faut calculer la teneur en sodium du produit et en tenir compte lorsqu'on détermine l'apport alimentaire en sodium. Gammagard S/D^{MC} contient environ 850 mg de sodium par litre à une concentration de 5 %. Un patient pesant 70 kg et recevant 1 g/kg (1,4 l) de produit absorberait 1 190 mg de sodium [Corporation Baxalta Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en recouvrant un agent pathogène ou une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines, renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1 [Nikolov *et al.*, 2016].

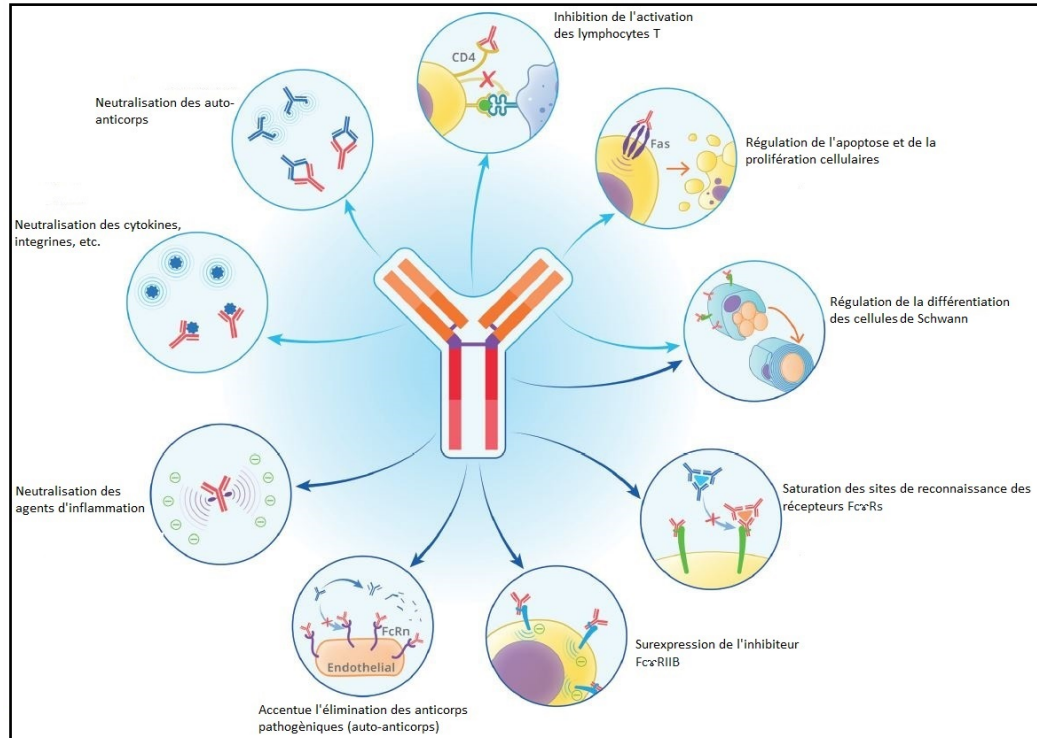
7.2 Pharmacocinétique

La concentration maximale d'IgG est obtenue immédiatement après la perfusion des immunoglobulines intraveineuses Gammagard S/D^{MC}. Celles-ci se répartissent rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire, ce qui provoque une baisse rapide de la concentration sérique d'IgG. Une étude sur des sujets atteints de déficit immunitaire primaire a démontré que la demi-vie de Gammagard S/D^{MC} est d'environ $37,7 \pm 15$ jours [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Des études pendant lesquelles les IgG radiomarquées étaient injectées aux patients ont révélé une demi-vie de 21 à 25 jours chez des personnes en bonne santé et de 17,7 à 37,6 jours chez des patients immunodéprimés [FDA, 2014]. Chez les patients atteints de

leucémie lymphoïde chronique, Chapel et Lee [1992] ont rapporté une demi-vie moyenne de $39,1 \pm 9,6$ jours pour Gammagard S/D^{MC}. La demi-vie des IgG peut toutefois varier considérablement d'une personne à l'autre. En particulier, il a été observé que de fortes concentrations d'IgG et l'hypermétabolisme associé à la fièvre et à l'infection coïncidaient avec une demi-vie plus courte des IgG [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des IgG pendant le traitement de maladies auto-immunes.



Source : figure adaptée de l'article de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante (Fc) des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les données probantes étayant la valeur thérapeutique de Gammagard S/D^{MC} sont présentées dans cette section en fonction des indications approuvées par Santé Canada.

8.1 Déficits immunitaires primaire

8.1.1 Étude de Ochs et ses collaborateurs [1987]

L'indication de Gammagard S/D^{MC} pour le traitement de déficits immunitaires primaires est appuyée par une étude effectuée auprès de 17 patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Ce groupe de patients était composé de quatre sujets féminins âgés de 19 ans à 36 ans et de treize sujets masculins âgés de 5 ans à 70 ans.

Les paramètres d'efficacité comportaient le nombre d'infections aiguës ou chroniques observées chez les patients ainsi que le nombre d'ordonnances prescrivant des antibiotiques. Un total de 341 perfusions ont été administrées aux patients lors de cette étude. Aucune différence significative n'a été observée dans le décompte de globules blancs, de neutrophiles, de basophiles, de lymphocytes et d'éosinophiles ($p > 0,05$).

Sur les 17 patients ayant participé à cette étude, 11 (64,7 %) n'ont présenté aucun effet indésirable relié aux perfusions de Gammagard S/D^{MC}. Lors de l'administration de 15 perfusions (4,4 %), 21 effets indésirables aigus ont été observés chez six patients (Tableau 5). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Gammagard S/D^{MC} a été administré aux patients ayant un nombre important d'anticorps anti-immunoglobuline A, sans causer de réactions aiguës ni d'effets indésirables graves liés au traitement [Ochs *et al.*, 1987].

Les auteurs ont conclu que Gammagard S/D^{MC} était une possibilité de traitement prophylactique pour les patients atteints d'immunodéficience primaire [Ochs *et al.*, 1987]. Il est à noter qu'une augmentation du niveau d'aminotransférase compatible à l'hépatite non-A et non-B a été relevée chez sept patients [Ochs *et al.*, 1987]. Cependant un suivi de cet incident a révélé qu'il était associé à deux lots du produit. Une étude à long terme menée auprès de 153 patients n'a pas décelé d'autres incidents de cette catégorie [Ochs *et al.*, 1987].

Tableau 5 Effets indésirables survenant chez plus de 5 % des patients 48 heures après avoir reçu la perfusion de Gammagard S/D^{MC}

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE DE PATIENTS (%) (N = 17)	NOMBRE DE PERFUSIONS (%) (N = 341)
Céphalée	3 (17,6)	3 (0,9)
Frissons	2 (11,8)	6 (1,8)
Douleur au dos	2 (11,8)	2 (0,6)
Vomissement	1 (5,9)	1 (0,3)
Rougeurs	1 (5,9)	1 (0,3)
Fatigue	1 (5,9)	4 (1,2)
Étourdissements	1 (5,9)	1 (0,3)

Source : FDA, 2014.

8.2 Leucémie lymphoïde chronique

8.2.1 Étude de Bunch et ses collaborateurs [1988]

La capacité de Gammagard S/D^{MC} à réduire le nombre d'infections chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et à double insu. Les 81 patients présentant un risque plus élevé de contracter une infection bactérienne et/ou atteints d'hypogammaglobulinémie ont reçu une perfusion de Gammagard S/D^{MC} (N = 41) ou de placebo constitué d'une solution de 0,9 % de chlorure de sodium (N = 40) toutes les trois semaines pendant une année, pour un total annuel de 17 perfusions.

Les patients recevant Gammagard S/D^{MC} ont eu significativement moins d'infections (23 infections) que les patients traités au placebo (42 infections; $p = 0,01$) (Tableau 6). Toutefois, cette différence était plus prononcée chez les patients ayant complété une année d'étude. Parmi ceux-ci, 14 infections ont été rapportées chez 28 patients ayant reçu Gammagard S/D^{MC} comparativement à 36 infections rapportées chez 29 patients ayant reçu le placebo ($p = 0,001$). La période s'écoulant entre le début de l'étude et la première infection était plus longue chez les patients traités par Gammagard S/D^{MC} ($p = 0,026$). Par ailleurs, les patients recevant les Gammagard S/D^{MC} n'ont pas développé d'infection bactérienne grave [Bunch *et al.*, 1988].

La fréquence des effets indésirables associés à la perfusion de Gammagard S/D^{MC} était d'environ 1,3 %, tandis que celle des effets indésirables observés chez les patients ayant reçu le placebo était de 0,6 %. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés lors de 23 des 1 235 perfusions administrées. Parmi ceux-ci, 16 effets indésirables ont été rapportés dans le groupe traité avec Gammagard S/D^{MC} et 7 effets indésirables observés chez les patients recevant une perfusion de placebo. Les effets indésirables fréquemment observés chez les patients traités avec Gammagard S/D^{MC} étaient les frissons et la fièvre. La somnolence a également été rapportée pendant l'administration de quatre perfusions [Bunch *et al.*, 1988].

Tableau 6 Bilan des infections survenues chez 81 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et recevant Gammagard S/D^{MC} ou le placebo comme traitement

PARAMÈTRE D'ÉVALUATION	GAMMAGARD S/D ^{MC} (N =41)	PLACEBO (N = 40)	VALEUR P
Fréquence d'infections bactériennes	56,1 %	105 %	0,01
Durée moyenne avant la première infection bactérienne	> 365 jrs	192 jrs	0,026
Nombre total des infections bactériennes	23	42	0,01
Nombre total des infections virales	40	37	0,65
Infections d'origine fongique ou de Candida	3	2	n.d.

Source : FDA, 2014.

Abréviations : jrs = jours; n.d. : non disponible.

8.3 Purpura thrombopénique immunologique

Selon la monographie de Gammagard S/D^{MC}, l'efficacité du produit dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique a été évaluée lors d'une étude clinique menée auprès de 16 patients. Parmi ces 16 patients, 13 patients (11 adultes et 2 enfants) étaient atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique, tandis que 3 patients (1 adulte et 2 enfants) présentaient la forme aiguë de cette maladie.

Après avoir reçu le produit Gammagard S/D^{MC}, les 16 patients (100 %) ont présenté une augmentation de la numération plaquettaire allant à plus de $40 \times 10^9/l$. Parmi ces 16 patients, 10 (62,5 %) ont présenté une augmentation de la numération plaquettaire dépassant $80 \times 10^9/l$. L'ascension du nombre de plaquettes à plus de $40 \times 10^9/l$ a été observée à la suite de l'administration :

- d'une perfusion de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez huit patients dont l'affection était chronique et chez deux patients dont l'affection était aiguë;
- de deux perfusions de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez trois adultes atteints de l'affection chronique et un enfant atteint de l'affection aiguë;
- de plus de deux perfusions de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez deux patients adultes affectés par le purpura thrombopénique immunologique chronique.

L'augmentation du nombre de plaquettes s'est effectuée en moyenne sur une période de deux à trois semaines (intervalles de 12 jours à 6 mois) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le seul effet indésirable rapporté au cours de cette étude était la céphalée chez 12 patients. De ces patients, onze souffraient de purpura thrombopénique immunologique chronique et un enfant souffrait de la forme aiguë de cette affection. L'administration d'antihistaminiques et d'analgésiques par voie orale a servi de prétraitement chez les 12 patients, permettant le soulagement des symptômes [Corporation Baxalta Canada, 2015].

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Étude clinique présentée dans la monographie américaine du produit

Au cours d'une étude menée auprès de 38 patients atteints de déficit immunitaire primaire, la tolérabilité et l'innocuité virale de Gammagard S/D^{MC} ont été évaluées. Un total de 394 perfusions de Gammagard S/D^{MC} a été administré au cours d'une période moyenne de 7,7 mois. Des effets indésirables sont survenus lors de 50 des 394 perfusions (20 patients) dans les 48 heures suivant le traitement. Vingt-quatre effets indésirables sont survenus chez trois patients, tandis que 26 effets indésirables ont été rapportés chez les 35 autres patients en 350 perfusions. Aucun patient n'a été retiré de l'étude. Les essais sérologiques permettant de détecter le virus de l'hépatite C ou le VIH étaient négatifs chez tous les patients. De plus, aucune anormalie n'a été observée pendant les autres tests de laboratoire. Une élévation transitoire du niveau de l'enzyme hépatique (aspartate aminotransférase (AST)) a été observée chez cinq patients [FDA, 2014].

8.4.2 Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

Un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) fait état du nombre d'incidents et d'accidents liés à l'administration de produits sanguins stables pendant l'année 2012. Sur 384 déclarations d'accidents reliés à l'administration de ces produits, 244 (84,1 %) ont été associées à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Parmi les effets indésirables généralement attribués à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse, aucun cas d'hémolyse retardée, ni d'embolie pulmonaire n'a été attribué à Gammagard en 2012. Toutefois, deux réactions hémolytiques immédiates ont été rapportées [INSPQ, 2016].

8.4.3 Hémolyse ou anémie hémolytique

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associés à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse. Cet avis souligne une prévalence d'hémolyse principalement rapportée chez les patients au groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.4 Événements thrombotiques observés le jour de l'administration de Gammagard S/D^{MC}

En 2014, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'événements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

8.4.5 Autres effets indésirables

Les effets indésirables tels que la méningite aseptique, le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT) et les réactions anaphylactiques ont été associés à l'utilisation de Gammagard S/D^{MC}. Par ailleurs, les effets indésirables rénaux sévères suivants ont été observés à la suite de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines humaines:

- l'insuffisance rénale aiguë;
- la nécrose tubulaire aiguë;
- la néphropathie tubulaire proximale; et
- la néphrose osmotique [Corporation Baxalta Canada, 2015].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Tels que présentés dans le tableau 7, les produits équivalents au produit Gammagard S/D^{MC} figurant sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Octagam^{MC} 10% (Octapharma Canada), Gammagard Liquid^{MC} (Shire Pharma Canada), Privigen^{MC} (CSL Behring) et Gamunex^{MC} (Grifols Canada).

De plus, Panzyga^{MC} (Octapharma Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Tableau 7 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga^{MC}

VARIABLE	GAMMAGARD S/D ^{MC}	GAMMAGARD LIQUID ^{MC}	GAMUNEX ^{MC*}	PRIVIGEN ^{MC}	OCTAGAM ^{MC}	PANZYGA ^{MC}
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PDIC, SGB	DIP, DIS, PTI, PDIC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents [†]	Déficit en IgA Antécédents [†]	Déficit en IgA Antécédents [†] Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents [†] Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents [†] Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents [†]
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10§	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0,4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabilisateur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1 – fractionnement 2 - traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PDIC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

* Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

[†] Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

[‡] Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

[§] Après reconstitution.

^{||} Pour une solution à 10 %.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuse en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de moelle osseuse allogénique) et du purpura thrombopénique auto-immun sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Gammagard S/D^{MC} est la préparation d'immunoglobulines humaines ayant la teneur la plus faible en IgA (Tableau 7). De ce fait, ce produit est le mieux indiqué pour le traitement des patients ayant une hypersensibilité aux IgA.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Gammagard S/D^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Gammagard S/D^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ Gammagard S/D^{MC} est l'immunoglobuline possédant le plus bas taux d'IgA.
- ✓ La reconstitution du produit constitue un enjeu technique.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Gammagard S/D^{MC}

FORCES	LIMITES
Ochs et ses collaborateurs [1987]	
▪ Étude à trois phases ▪ Les patients étaient tous atteints de déficits immunitaires primaires définis tel qu'énoncé par un rapport de l'organisation mondiale de la santé sur l'immunodéficience. ▪ Les paramètres physiologiques sont contrôlés tout au long de l'étude ▪ Efficacité établie sur une période de plus d'un an.	▪ Six patients de l'étude de phase I participent à l'étude de phase III : ainsi tous les patients n'ont pas la même expérience avec les immunoglobulines.
Bunch et ses collaborateurs [1988]	
▪ Étude randomisée et à double insu ▪ Étude contrôlée au placebo ▪ Étude internationale et multicentrique ▪ Évaluation de l'incidence d'infections pendant une année afin de pallier les fluctuations saisonnières des infections	▪ L'évaluation des épisodes d'infections est faite par le patient ▪ Seulement 57 patients des 81 patients ont effectivement reçu les 17 perfusions prévues par participant.
Étude de la monographie de Gammagard S/D ^{MC} sur le purpura thrombopénique immunologique	
▪ Adultes et enfants ont participé à l'étude clinique	▪ Des patients atteints par la forme chronique de la maladie sont évalués avec des patients atteints de la forme aiguë de la maladie. ▪ Nombre réduit de participants à cette étude (16). ▪ Prétraitement aux antihistaminiques et aux analgésiques requis chez certains patients.

RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(11):1229-43.
- Alberta Health Services (AHS). Gammagard S/D^{MC} Immune Globulin. Edmonton, AB : AHS; 2012. Disponible à : <http://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-clin-tm-gammagard-sd.pdf>.
- Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014;6(10):1113-26.
- Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2013;174(2):203-11.
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf>.
- BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.
- Blackhouse G, Xie F, Campbell K, Assasi N, Gaebel K, Levine M, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Economic and health service impact analyses. Technology Report 112. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0298b_IVIG_ITP_tr_e.pdf.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Bunch C, Chapel HM, Rai KR, Gale RP, Foon K, Lee M, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1988;319(14):902-7.
- Chapel HM et Lee M. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Kinetics of immunoglobulin metabolism. *J Clin Immunol* 1992;12(1):17-20.
- Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):71-81.

- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation de l'alemtuzumab (MabCampath^{MC}) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B. Québec, Qc : Direction de la lutte contre le cancer, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2008. Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Alemtuzumab_et_LLC_%C3%A0_lymphocytes_B_\(2008-09\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Alemtuzumab_et_LLC_%C3%A0_lymphocytes_B_(2008-09).pdf) (consulté le 12 août 2016).
- Corporation Canada Baxalta. GAMMAGARD S/D. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent (concentré lyophilisé). Monographie de produit. Mississauga, ON : Corporation Canada Baxalta; 2015. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00032617>.
- Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GAMMAGARD S/D, Immune Globulin Intravenous (Human) Solvent Detergent Treated. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM197905.pdf>.
- Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato MA. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1994;97(Suppl 1):17-20.
- Héma-Québec. Circulaire. Hémolyse associée à l'administration d'IGIV. HQ-09-006. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2009. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/09-006.pdf>.
- Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):146-60.
- Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007722.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Package Leaflet: Information for the user. Gammagard S/D 5,0 G /10.0. Londres, Angleterre : MHRA; 2015. Disponible à : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1470374091370.pdf>.
- National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-207.
- Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. *Immunotherapy* 2016;8(8):923-40.

- Ochs HD, Lee ML, Fischer SH, Kingdon HS, Wedgwood RJ. Efficacy of a new intravenous immunoglobulin preparation in primary immunodeficient patients. *Clin Ther* 1987;9(5):512-22.
- Octapharma Canada. Panzyga^{MC}. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546>.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35(8):696-726.
- Réseau régional ontarien de coordination du sang (RROCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RROCS; 2012. Disponible à : <http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/>.
- Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010;15(5):351-9.
- Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1(8541):1075-7.
- Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php> (consulté le 27 mai 2016).
- Varga G, Volkova Z, Leibl H, Gasztonyi Z, Mayer J, Chojnowski K, et al. Efficacy and safety of the new intravenous immunoglobulin IGIV 10% in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med Hemother* 2006;33:509-14.