

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 LIQUID^{MC} 10% – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Au Canada, Gammagard Liquid^{MC} est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire, de purpura thrombopénique immunologique et de neuropathie motrice multifocale.

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 l'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.

Par ailleurs, la neuropathie motrice multifocale est une affection neuromusculaire qui se caractérise par un déficit moteur progressif et asymétrique des membres du patient causant leur affaiblissement. Cette affection est 2,7 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Gammagard Liquid^{MC} se distingue par l'absence de sucre et de sodium dans sa composition. Il serait par conséquent approprié pour le traitement des patients souffrant d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Cependant, la présence des immunoglobulines A (IgA) dans ce produit restreint son utilisation chez les patients présentant un déficit en IgA (< 0,05 g/l).

Les résultats d'études cliniques, des rapports officiels des organismes réglementaires nationaux et internationaux et des articles scientifiques publiés présentent la valeur thérapeutique de Gammagard Liquid^{MC}, tout en relevant les enjeux liés à son utilisation.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Gammagard Liquid^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline humaines; solution pour perfusion intraveineuse à 10 %, 100 mg/ml

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 12 avril 2006

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 31 juillet 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02279444

Date de commercialisation du produit au Canada : 08 août 2007

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 Liquid^{MC} est une solution isotonique principalement composée d'immunoglobulines G (IgG) polyvalentes provenant du plasma humain, ainsi que de glycine qui stabilise les protéines (Tableau 1). Les ingrédients actifs du produit Gammagard Liquid^{MC} sont des IgG humaines. Gammagard Liquid^{MC} est disponible en six formats de 1 g, 2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g et 30 g contenus respectivement dans des flacons de 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml et 300 ml [Corporation Baxalta Canada, 2015].

L'emballage du produit Gammagard Liquid^{MC} ne contient pas de latex¹.

Tableau 1 Composition du produit Gammagard Liquid^{MC}

COMPOSANT	CONCENTRATION
Immunoglobulines G humaines	10% p/v*
Glycine	0,25 M (0,20 M à 0,30 M)
IgA	< 0,14 mg/ml

Abréviation: IgA: Immunoglobuline A

*La concentration en IgG humaines peut varier de 9,0 % à 11,0 % [Corporation Baxalta Canada, 2015].

2.2 Origine du produit

Gammagard Liquid^{MC} est préparé à partir d'au moins 1 000 dons de plasma provenant des États-Unis².

3 INDICATION

3.1 Indication

Gammagard Liquid^{MC} est indiqué pour le traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire primaire (l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience commune variable, l'immunodéficience combinée grave et le syndrome de Wiskott-Aldrich) et de déficit immunitaire secondaire (la leucémie lymphoïde chronique de type B, l'infection par le VIH en pédiatrie et la greffe de moelle osseuse allogénique), chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique et en traitement d'entretien chez les patients atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

¹ Communication personnelle du fabricant le 27 septembre 2016.

² Communication personnelle du fabricant le 6 juillet 2016.

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Aucune étude précise n'a été menée avec Gammagard Liquid^{MC} en pédiatrie [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

L'innocuité de Gammagard Liquid^{MC} n'a pas été établie chez les femmes enceintes ou chez les femmes qui allaitent [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune étude précise n'a été menée avec Gammagard Liquid^{MC} en gériatrie [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Gammagard Liquid^{MC} est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité grave à l'immunoglobuline humaine;
- qui ont un important déficit en IgA (concentration inférieure à 0,05 g/l) avec production connue d'anticorps anti-IgA susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique grave [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Avant l'utilisation du produit, les facteurs de risque suivants doivent être identifiés : l'insuffisance rénale préexistante, le diabète, l'hypovolémie, la surcharge pondérale, les médicaments néphrotoxiques concomitantes et l'âge avancé (plus de 64 ans) [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].

Déficits immunitaires secondaires

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014].

L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction du taux d'infections et de leur gravité [Cherin *et al.*, 2016].

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 des 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 millilitre 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 est 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 immunoglobulines G administrées par voie intraveineuse en guise de traitement [Robak *et al.*, 2010; Varga *et al.*, 2006].

Neuropathie motrice multifocale

Cette forme de neuropathie rare a une prévalence de moins d'un cas sur 100 000 habitants [Hahn *et al.*, 2013]. Elle atteint 2,7 fois plus souvent les hommes que les femmes [Léger, 2014]. Son action démyélinisante provient d'anomalies du système immunitaire et se caractérise par un déficit moteur progressif et asymétrique des membres de la personne atteinte [Léger, 2014]. Cette condition implique un affaiblissement des membres chez le patient, sans toutefois en induire la perte sensorielle. La formation de blocs de conduction motrice persistants est également détectable par l'électroneuromyogramme du patient [Léger, 2014; Cats *et al.*, 2008]. De même, la présence d'anticorps dirigés contre le

ganglioside GM1³ est rapportée dans certains cas de neuropathie motrice multifocale [Léger *et al.*, 2001]. Les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale reçoivent des IgG par voie intraveineuse, en guise de traitement de première intention [Corporation Baxalta Canada, 2015; Léger, 2014; EMA, 2011].

3.4 Avis des agences réglementaires

Gammagard Liquid^{MC} 10% a initialement été homologué par Santé Canada en 2006. Il est également utilisé aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, mais les indications diffèrent selon les pays (Tableau 2).

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION)*	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada† (31 juillet 2015)	Déficit immunitaire primaire ▪ l'agammaglobulinémie congénitale et l'hypogammaglobulinémie ▪ le déficit immunitaire commun variable ▪ l'immunodéficience combinée grave ▪ le syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ autres types de déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire ▪ la leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ l'infection par le VIH en pédiatrie ▪ la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique ▪ autres types de déficit immunitaire secondaire Purpura thrombopénique immunologique Neuropathie motrice multifocale
FDA [2012] (17 mai 2005)‡	Déficit immunitaire primaire Neuropathie motrice multifocale
EMA [2011]§ (23 juin 2011)	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire ▪ greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique Purpura thrombopénique immunologique Syndrome de Guillain-Barré Maladie de Kawasaki Neuropathie motrice multifocale

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.

* Date d'approbation du produit la plus récente.

† Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 2 août 2016).

‡ Date à laquelle le produit Gammagard Liquid^{MC} a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement des patients atteints de la neuropathie motrice multifocale.

§ [Gammagard Liquid^{MC} est également KIOVIG^{MC} dans certains pays européens](#)

³ Un ganglioside GM1 est une forme de glycosphingolipides présente dans les tissus du système nerveux central et qui intervient dans la protection des membranes du système nerveux contre l'environnement extérieur et dans la réception de molécules extracellulaires [Khatun *et al.*, 2014].

3.5 Orientations d'autres organisations

Il existe des recommandations faites par des organisations qui s'appliquent à toutes les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Toutefois, des instructions spécifiquement relatives à l'utilisation du produit Gammagard Liquid^{MC} n'ont pas été repérées.

Déficit immunitaire primaire et secondaire

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

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang approuvent 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 comme suit:

- 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 du 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].

Neuropathie motrice multifocale

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de la neuropathie motrice multifocale ont été émises par les institutions comme suit:

- Le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins du Canada recommande l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse comme traitement de première intention pour les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale. Un groupe d'experts appartenant à ce même comité a établi un consensus sur le diagnostic de la neuropathie motrice multifocale devant être effectué par un spécialiste du système neuromusculaire. Selon eux, le diagnostic de cette affection requiert spécifiquement une expertise en électrodiagnostic [Feasby *et al.*, 2007].
- Le National Blood Authority de l'Australie recommande l'utilisation des immunoglobulines comme traitement de première intention pour les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale. Il mentionne également que le traitement du patient affecté devrait s'étaler sur trois mois à six mois afin d'être en mesure de déterminer si une amélioration de la condition du patient est visible [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Trois étapes spécifiques de réduction de la charge virale ont été intégrées au procédé de fabrication de Gammagard Liquid^{MC}, soit (Tableau 3) :

- le traitement par solvant-détergent (S/D) de redissolution du Précipité G⁴ (une étape d'inactivation des virus à enveloppe lipidique);
- la nanofiltration à 35 nm (une étape d'élimination des virus à enveloppe lipidique et non lipidique); et
- l'incubation à pH bas et température élevée du produit fini conditionné (une étape d'inactivation des virus à enveloppe lipidique et de certains virus à enveloppe non lipidique qui contribue à la sécurité virale du produit vis-à-vis des parvovirus).

⁴ Précipité G : Fraction intermédiaire d'IgG isolée au cours de la procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode modifiée de Cohn-Oncley et à partir de pools de plasma humain congelé [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale durant la fabrication de Gammagard Liquid^{MC}

ÉTAPE DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON ENVELOPPÉS		
	VIH-1	VDVB	VNO	VPR	VHA	EMCV	VMS
Étape 1 : Traitement S/D	> 4,5	>6,2	s.o.	> 4,8	n.d.	n.d.	n.d
Étape 2 : Nanofiltration	> 4,5	> 5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,4	2,0
Étape 3 : Traitement à bas pH	> 5,8	> 5,5	> 6,0	> 6,5	n.d.*	> 6,3	3,1
Réduction totale	14,8	16,8	> 12,2	> 16,9	5,7	> 7,7	5,1

Source : Tableau adapté de FDA, 2012.

Abréviations : EMCV : Virus de l'encéphalomyocardite; n.d. : non disponible; S/D : Solvant/détergent; s.o. : sans objet; VDVB : Virus de la diarrhée virale bovine; VHA : Virus de l'hépatite A; VMS : Virus minute de la souris; VNO : Virus du Nil occidental; VPR : Virus pseudorabique (Pseudorabies virus).

* Pas de réduction de charge virale obtenue due à la neutralisation du VHA par les anti-VHA présents dans la préparation d'immunoglobulines.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Gammagard Liquid^{MC} peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 36 mois et ne doit pas être congelé. Gammagard Liquid^{MC} peut être entreposé pendant une période continue pouvant aller jusqu'à 12 mois à la température ambiante (inférieure à 25°C), et ce, au cours des 24 premiers mois à compter de la date de fabrication [Corporation Baxalta Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Le flacon contenant le produit Gammagard Liquid^{MC} ne doit être rangé que dans son emballage original afin de le protéger de la lumière [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Au Canada, le traitement de Gammagard Liquid^{MC} est administré uniquement par voie intraveineuse. La dose ou la fréquence des injections pour le traitement est ajusté en fonction du type de maladie, ainsi que du poids et de l'état clinique du patient pendant le traitement (Tableau 4). Néanmoins, les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 8 ml/kg/h [Corporation Baxalta Canada, 2015]. Par ailleurs, dans le cas du traitement de la neuropathie motrice multifocale, les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 ml/kg/h. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'en augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 5,4 ml/kg/h. De même, les conditions de traitement de maintien peuvent fluctuer d'un patient à l'autre [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 4 Posologie et ajustement recommandés pour Gammagard Liquid^{MC}

MALADIE TRAITÉE	DOSE OU DOSE MÉDIANE	FRÉQUENCES DES INJECTIONS
Déficits immunitaires primaires	▪ Dose de départ : 0,4 g/kg de PC à 0,8 g/kg de PC ▪ Dose subséquente 0,2 g/kg de PC à 0,8 g/kg de PC	Toutes les 2 semaines à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 g/l à 6 g/l
Déficits immunitaires secondaires		
Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique	0,2 à 0,4 g/kg de PC	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 g/l à 6 g/l
Réaction du greffon contre l'hôte	0,5 g/kg	Toutes les semaines à partir du jour 7, jusqu'à 3 mois après la transplantation
Absence persistante de production d'anticorps	0,5 g/kg	Tous les mois jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne au niveau normal
Maladies auto-immune et neuromusculaire		
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	0,8 à 1 g/kg de PC	Le jour 1, avec éventuellement une répétition dans les trois jours
	0,4 g/kg de PC par jour	Pendant 2 jours à 5 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	0,5 à 2,4 g/kg	Tous les mois selon la réponse clinique

Source : Tableau adapté de la monographie du produit : Gammagard Liquid^{MC} [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Abréviation : PC : poids corporel.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Il est important d'examiner le produit afin d'y déceler toute décoloration ou la présence de particules, dans lequel cas il ne doit pas être utilisé. Cependant, la solution pourra être administrée si elle est légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle sans toutefois contenir de dépôt de particules [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le produit doit être amené à la température ambiante ou à la température corporelle avant son utilisation. Certains effets indésirables, tels que les céphalées et les bouffées vasomotrices, pourraient 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. Celle-ci pourrait être reprise à un débit qui évite une récurrence des symptômes [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Des effets indésirables pourraient survenir plus fréquemment chez les patients :

- qui reçoivent des produits à base d'immunoglobulines pour la première fois;
- qui changent d'une préparation d'immunoglobulines à l'autre;
- chez qui une longue période de temps s'est écoulée depuis leur dernière perfusion d'immunoglobulines.

Gammagard Liquid^{MC} doit être administré au débit de perfusion le plus faible chez les

patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables thromboemboliques. De plus, les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration du produit [Corporation Baxalta Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

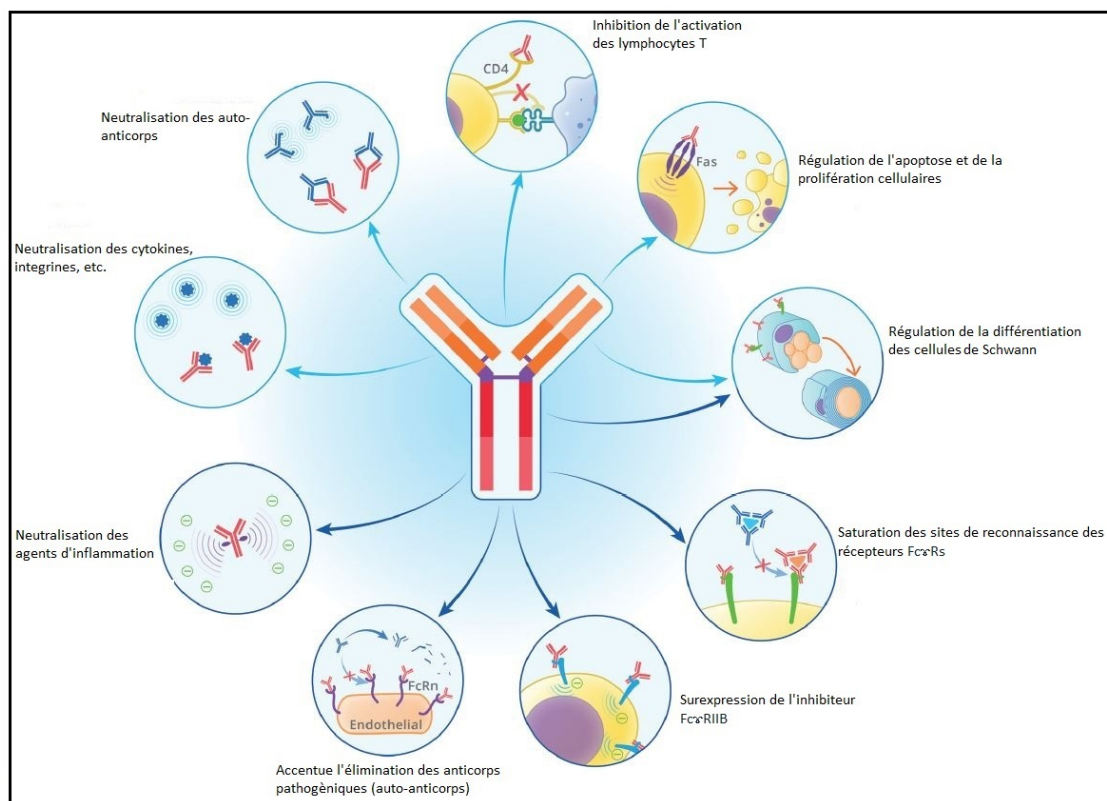
7.1 Mode d'action

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 s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'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].

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



Source : figure adaptée tirée 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.

7.2 Pharmacocinétique

Les mesures de pharmacocinétique de Gammagard Liquid^{MC} ont été effectuées au cours de deux études menées sur des patients atteints de déficit immunitaire primaire (Tableau 5). Les paramètres de pharmacocinétiques évalués lors de ces études sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 5 Description sommaire de deux études portant sur la pharmacocinétique de Gammagard Liquid^{MC} chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire

ÉTUDE/PHASE D'ÉTUDE	POSOLOGIE	SUJETS À L'ÉTUDE	ÂGE MOYEN (INTERVALLE)	PATIENTS
160001 : (NCT00161993 [*])/Phase 2 [Bjorkander <i>et al.</i> , 2006]	300 mg/kg PC à 450 mg/kg PC toutes les trois semaines. 3 perfusions de GAMMAGARD S/D suivies de 9 perfusions de Gammagard Liquid^{MC}	22 adultes atteints de DIP	47 ans (26 à 70 ans)	8 femmes 14 hommes
160101 : (NCT00157079 [*])/Phase 3 [Church <i>et al.</i> , 2006]	300 mg/kg PC à 600 mg/kg PC tous les 21 jours à 28 jours; pendant une année, avec possibilité de continuer le traitement	61 sujets atteints de DIP	34 ans (6 à 72 ans)	33 femmes 28 hommes

Abréviations : pc : poids corporel; DIP : déficit immunitaire primaire.

*identifiant sur www.ClinicalTrials.gov.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Gammagard Liquid^{MC} suivant l'administration d'une dose de 300 mg/kg PC à 600 mg/kg PC

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	ÉTUDES CLINIQUES	
	NCT00161993 [BJORKANDER, 2006]	NCT00157079 [CHURCH, 2006]
RP [(mg/dl)/(mg/kg)] (IC95 %)	1,85 (1,72; 2,14)	2,3 (2,2; 2,6)
C _{MAX} (mg/dl) (IC95 %)	1630 (1 470; 1 750)	2050 (1 980; 2 200)
ASC _{0-21j} (g.h/dl) (IC95 %)	545 (490; 603)	699 (659,9; 731,8)
t _{1/2} (jours) (IC95 %)	30,1 (27,1; 43,3)	35 (31; 42)
C _{MIN} (mg/dl) (IC95 %)	848 (772; 1 000)	1 030 (939; 1 110)

Abréviations : ASC_{0-21j} : Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à partir de la période avant le traitement jusqu'à 21 jours après le traitement; C_{MAX} : concentration maximale; C_{MIN} : concentration minimale; j : jour; RP : récupération progressive, abréviation traduite de l'anglais « *Incremental Recovery* »; T_{1/2} : Demi-vie terminale du produit.

Dans le cadre de l'étude NCT00161993, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (C_{MAX}) était de 0,25 h pour chacune des sous-classes d'IgG [Bjorkander *et al.*, 2006].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les données probantes étayant la valeur thérapeutique de Gammagard Liquid^{MC} sont présentées en fonction des indications approuvées par Santé Canada.

8.1 Déficits immunitaires

8.1.1 Étude NCT00157079 de Church et ses collaborateurs [2006]

Cette étude a évalué l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité de Gammagard Liquid^{MC}. Cette étude randomisée, croisée et à double insu a été menée auprès de 61 patients adultes et enfants atteints de déficit immunitaire primaire. Parmi ces patients, 41 avaient reçu un diagnostic de déficit immunitaire commun variable ou d'hypogammaglobulinémie. Une dose de 300 à 600 mg/kg de poids corporel était administrée à un intervalle de 21 à 28 jours pendant au moins 12 mois.

Le paramètre d'efficacité primaire était la fréquence d'infections bactériennes aiguës graves, par sujet et par année. Le paramètre d'efficacité secondaire était la fréquence d'infections bactériennes validées et prédéfinies ainsi que le nombre d'hospitalisations résultant de complications des infections. La fréquence d'infections bactériennes aiguës graves variait de 0 à 0,060. Parmi les 61 patients qui ont reçu Gammagard Liquid^{MC}, 4 (6,6 %) cas d'infections ont été rapportés. Les infections non graves et modérées, dont la rémission était complète, comportaient : une infection urinaire, un cas de gastro-entérite et deux cas d'otite. De plus, la fréquence moyenne d'infections bactériennes validées était de 0,07 par sujet et par année (IC95 % : 0,02 à 0,17). Ces infections n'ont nécessité aucune hospitalisation. Par ailleurs, la fréquence annuelle d'infections non validées s'élevait à 3,4 infections par sujet.

Un total de 826 perfusions de Gammagard Liquid^{MC} ont été administrées aux patients, avec une valeur médiane de 13 perfusions par patient. Le débit moyen de perfusion s'élevait à 4,3 ml/kg/h. Des 58 patients (95 %) ayant reçu une perfusion à un débit de 4,0 ml/kg/h ou plus, 16 patients (26 %) étaient perfusés à des débits de 5 ml/kg/h. Lors du premier traitement à débit de perfusion maximal, six effets indésirables non graves et généralement associés au traitement à base d'immunoglobulines ont été observés chez trois sujets. Il s'agissait notamment : de vomissements légers, de céphalées légères ou modérées, de la migraine modérée, de spasticités modérées et de nausées modérées.

Au cours de l'étude, deux effets indésirables graves (deux épisodes de méningite aseptique) observés chez un patient ont été considérés par l'investigateur comme possiblement reliés à la perfusion de Gammagard Liquid^{MC}. Treize autres effets indésirables graves n'ont pas été associés à la perfusion du produit Gammagard Liquid^{MC}. Les effets indésirables survenus pendant les 72 heures après la perfusion de Gammagard Liquid^{MC} sont présentés dans le tableau 7. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'évidence de transmission virale pendant l'étude, ni de changement d'importance clinique dans les tests de laboratoire [Church *et al.*, 2006].

Tableau 7 Effets indésirables survenus pendant les 72 heures après la perfusion de Gammagard Liquid^{MC} chez 5 % des patients

EFFETS INDÉSIRABLES	PERFUSION (N = 826)		PATIENT (N = 61)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Céphalées	57	6,90	22	36,07
Pyrexie	19	2,30	13	21,31
Fatigue	18	2,18	10	16,39
Vomissements	10	1,21	9	14,75
Frissons	14	1,69	8	13,11
Effets au site de perfusion	8	0,97	8	13,11
Nausées	9	1,09	6	9,84
Étourdissements	7	0,85	6	9,84
Douleur aux extrémités	7	0,85	5	8,20
Diarrhée	7	0,85	5	8,20
Toux	5	0,61	5	8,20
Prurit	5	0,61	4	6,56
Douleur pharyngée	5	0,61	4	6,56

Tableau adapté de Church *et al.*, 2006.

8.1.2 Étude NCT00161993⁵ de Bjorkander et ses collaborateurs [2006]

Cette étude prospective, ouverte et non-contrôlée a évalué l'efficacité de Gammagard Liquid^{MC} chez 22 sujets affectés par le déficit immunitaire commun variable ou l'agammaglobulinémie. Le traitement de substitution aux IgG a d'abord été standardisé en administrant trois doses initiales de Gammagard S/D^{MC} aux 22 patients. Les doses administrées pour les deux produits étaient de 300 mg/kg à 450 mg/kg à une fréquence de 21 jours et un débit maximal de 8 ml/kg/h. La valeur médiane de la concentration sérique en IgG était de 8,51 g/l (IC95 % : 7,56 à 10,06) en phase stationnaire.

Les paramètres d'efficacité étaient le nombre d'infections, la fréquence d'utilisation d'antibiotiques et le nombre de jours d'absence de l'école ou du travail en raison d'une infection. Un total de 89 infections sont survenues chez 22 patients. La majorité des infections étaient respiratoires, gastro-intestinales et de l'oreille. Le nombre d'épisodes d'infections par sujet recevant Gammagard Liquid^{MC} variait de 0 à 6 avec une fréquence d'infection allant de 0 à 1,42 infections par mois. La fréquence médiane d'infection légère ou modérée était de 0,48 infection par mois. En tout, 36 traitements d'antibiotiques ont été administrés chez 17 sujets au cours de l'utilisation de Gammagard Liquid^{MC}. La durée

⁵ ClinicalTrials.gov. Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of a 10% Triple Virally Reduced Intravenous Immune Globulin Solution in Patients With Primary Immunodeficiency (Hypo- or Agammaglobulinemia) [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00161993>.

moyenne du traitement d'antibiotiques administré par voie orale et initié pendant la prophylaxie de Gammagard Liquid^{MC} était de 12,3 jours (médiane de 10 jours). De plus, au cours de la période d'observation, le taux d'absentéisme de l'école ou du travail a varié de 0 à 1,58 jours par mois [Bjorkander *et al.*, 2006].

Au cours du traitement de Gammagard Liquid^{MC}, un épisode d'infections graves (otite moyenne, détresse respiratoire, infection des voies respiratoires, fièvre, toux, douleurs à l'oreille et au visage) a conduit à l'hospitalisation d'un patient. Un total de 109 effets indésirables ont été rapportés chez 19 patients ayant reçu chacun 9 perfusions de Gammagard Liquid^{MC}. Les effets indésirables fréquemment rapportés comme étant associés au produit Gammagard Liquid^{MC} étaient l'urticaire, les céphalées et la pyrexie. Toutefois, aucun effet indésirable grave ni aucun cas de décès n'était imputable au produit Gammagard Liquid^{MC}. Durant l'étude, quatre patients provenant de trois centres d'études différents ont été au moins une fois positifs au test de Coombs. De ces quatre patients, au moins deux patients avaient été positifs au test de Coombs à la suite du traitement de Gammagard Liquid^{MC}, tandis qu'un patient avait été positif avant le premier traitement. Par ailleurs, aucun cas d'hémolyse n'a été observé parmi les patients [Bjorkander *et al.*, 2006].

8.1.3 Étude de Blazek et ses collaborateurs [2015]

Cette étude observationnelle a été menée auprès de 39 patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire, dont 17 patients étaient affectés par le déficit immunitaire commun variable et 3 patients par l'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Sept patients étaient atteints de déficit immunitaire secondaire, causé chez six patients par des lymphopathies malignes ou des affections hématopoïétiques, et non défini chez le septième patient. Pour la période rétrospective de 12 mois avant l'étude, 23 des 39 patients avaient déjà reçu des traitements de substitution d'immunoglobulines, tandis que 16 patients étaient naïfs à ce traitement. Quant à la période observationnelle et prospective de 210,8 jours (149 jours à 287 jours), 12 patients étaient naïfs au traitement d'immunoglobulines, tandis que 18 patients avaient déjà été traités avec des immunoglobulines. Un total de 346 perfusions de Gammagard Liquid^{MC} ont été administrées aux patients atteints de déficit immunitaire.

La moyenne annuelle du taux d'infections graves était de 0,08 (N = 39) pendant les 12 mois précédant l'étude et de 0,18⁶ (N = 30) pendant la période d'observation. Les patients n'ayant jamais été traités avec des immunoglobulines ont eu une moyenne annuelle du taux d'infections bactériennes graves de 0,13 (N = 16) avant l'étude et de 0,32 (N = 12) pendant l'étude. Par ailleurs, les patients ayant déjà été traités aux immunoglobulines avant l'étude avaient une moyenne annuelle du taux d'infection bactérienne grave de 0,04 (N = 23) pendant la période de 12 mois précédant l'étude et de 0,08 pendant l'étude (N = 18). De plus, la moyenne annuelle du nombre de jours d'hospitalisation causée par une infection chez tous les patients était de 2,87 pendant les 12 mois précédant l'étude et passait à 1,72 pendant la période d'observation. Chez les patients naïfs, la moyenne annuelle de jours d'hospitalisation était de 2,47 avant l'étude et de 0,64 pendant l'étude. Les patients ayant déjà été traités avec des immunoglobulines ont eu une moyenne annuelle de 3,13 jours d'hospitalisation avant l'étude et de 2,47 jours d'hospitalisation pendant l'étude. Selon les auteurs, ces résultats, en opposition avec le nombre d'infections observé chez ces patients avant l'étude et pendant l'étude, s'expliquent par la comparaison des données

⁶ La moyenne annuelle des infections graves de 0,18 est inférieure au seuil de moins de 1.0 exigé par le Department of Health and Human Services de la Food and Drug Administration, et par le Center for Biologics Evaluation and Research.

rétrospectives aux données prospectives recueillies à des saisons différentes de l'année. Par ailleurs, l'investigateur a évalué l'efficacité de Gammagard Liquid^{MC} comme étant très bonne chez 22 patients (56,4 %), bonne chez 11 patients (28,2 %), modérée chez 1 patient (2,6 %), faible chez 1 patient (2,6 %) et non évaluable chez 4 patients (10,3 %).

En général, la tolérabilité et l'innocuité du produit a été qualifiées de bonnes ou très bonnes par les auteurs. Des effets indésirables associés à Gammagard Liquid^{MC} ont été rapportés chez 30,2 % des sujets traités pour le déficit immunitaire, avec 12 cas d'effets indésirables dont cinq légers et sept modérés. Un effet indésirable grave associé à Gammagard Liquid^{MC} a été observé et il s'agissait d'un urticaire d'intensité modérée [Blazek *et al.*, 2015].

8.2 Purpura thrombopénique immunologique

8.2.1 Étude de Varga et ses collaborateurs [2006]

Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de Gammagard Liquid^{MC}. Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique menée auprès de 23 patients atteints du purpura thrombopénique immunologique chronique avec un nombre de plaquettes sanguines inférieur ou égal à $20 \times 10^9/l$. Les patients ont reçu une dose de 2 g/kg de poids corporel de Gammagard Liquid^{MC} au cours de 2 à 5 jours et ont été suivis pendant quatre semaines. Un total de 81 perfusions de Gammagard Liquid^{MC} ont été administrées aux 23 sujets inclus dans cette étude.

Des 21 patients inclus dans le protocole d'analyses des données, une amélioration a été rapportée chez 15 patients (71,4 %) à la suite du traitement. Onze patients de ce groupe avaient un compte de plaquettes supérieur à $100 \times 10^9/l$, dont huit supérieur à $200 \times 10^9/l$. Au jour 8, ces 15 patients avaient un compte de plaquettes supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$, déjà observable chez 14 d'entre eux au jour 5. La durée médiane de la réponse au traitement était de 25 jours, avec une médiane de la numération plaquettaire s'élevant à $182 \times 10^9/l$ (intervalle de $17 \times 10^9/l$ à $435 \times 10^9/l$) [Varga *et al.*, 2006].

Un total de 84 effets indésirables a été observé chez 18 patients. Tous étaient considérés non graves, à l'exception d'un cas d'hématome que l'investigateur a jugé non relié à Gammagard Liquid^{MC}. La majorité des effets indésirables étaient légers (68 effets indésirables, 81,9 %), onze (13,3 %) étaient modérés et quatre (4,8 %) étaient sévères. Quarante effets indésirables (35 légers, 3 modérés et 2 sévères) ont été associés à l'utilisation de Gammagard Liquid^{MC}. Les effets indésirables les plus fréquents associés au produit étaient la céphalée et la pyrexie. De plus, chez 6 des 23 patients, des saignements ont commencé après la première perfusion de Gammagard Liquid^{MC}. Par ailleurs, au début de l'étude, les 23 patients présentaient des résultats négatifs à l'épreuve de Coombs, tandis que trois patients ont eu des résultats positifs au test de Coombs au cours de l'étude. Aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté au cours de cette étude [Varga *et al.*, 2006].

8.2.2 Étude de Blazek et ses collaborateurs [2015]

Au cours d'une étude observationnelle menée en milieu clinique, des 88 patients participant, 26 étaient atteints de purpura thrombopénique immunologique. D'un part, une dose unique ou répétée trois fois de Gammagard Liquid^{MC} variant de 0,8 g/kg à 1 g/kg a été administrée aux patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. D'autre part, un patient pouvait recevoir une dose journalière de 0,4 g/kg pendant 2 jours à 5 jours.

Des épisodes de saignement existant chez 20 des 26 patients affectés avant le traitement se sont résorbés pendant l'étude avec une durée médiane de saignement de 5 jours. Toutefois, de nouveaux épisodes de saignement d'une durée médiane de 5,5 jours ont été notés durant la période d'observation chez quatre sujets et un saignement, qui avait débuté pendant l'étude, était toujours actif à la fin de l'étude. De plus, la numération plaquettaire médiane est passée de $7 \times 10^9/l$ au diagnostic, à une valeur maximale de $356 \times 10^9/l$ pendant la période d'observation (intervalle de $41 \times 10^9/l$ à $887 \times 10^9/l$). La médiane du temps requis pour obtenir la valeur maximale de plaquettes était de 19,5 jours, tandis qu'un temps médian de 3 jours était nécessaire pour dénombrer plus de $50 \times 10^9/l$. Une valeur d'au moins $50 \times 10^9/l$ a été maintenue jusqu'à la fin de l'étude chez 22 des 26 patients. L'efficacité du produit a été qualifiée de faible chez les quatre autres patients (15,4 %).

En général, la tolérabilité et l'innocuité du produit étaient qualifiées de bonnes ou très bonnes par les investigateurs. Douze effets indésirables associés à Gammagard Liquid^{MC} ont été rapportés chez 46,2 % des sujets traités, dont sept étaient légers et cinq étaient modérés. Aucun effet indésirable grave associé au produit n'a été rapporté [Blazek *et al.*, 2015].

8.3 Neuropathie motrice multifocale

8.3.1 Étude de Hahn et ses collaborateurs [2013]

L'étude randomisée, contrôlée et à double insu (NCT00666263⁷) a été menée auprès de 44 patients atteints de neuropathie motrice multifocale afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Gammagard Liquid^{MC}. Dans cette étude à plan croisé, Gammagard Liquid^{MC} a été administré par voie intraveineuse à un groupe de 22 patients, suivi par un traitement avec un placebo. Le groupe des 22 patients restants recevait un traitement au placebo suivi d'un traitement de Gammagard Liquid^{MC}. Chaque traitement était administré durant 12 semaines et était ajusté en cas de détérioration de l'état du patient. Les patients de cette étude étaient âgés de 31 ans à 72 ans et 27,3 % d'entre eux étaient des femmes.

Au cours du traitement de Gammagard Liquid^{MC}, une amélioration significative de la force de préhension a été observée. Celle-ci a augmenté de 3,75 % en moyenne chez les patients traités avec Gammagard Liquid^{MC} et a diminué de 31,38 % chez les patients traités avec un placebo ($p = 0,005$). De plus, le score d'invalidité neurologique de Guy (GNDS) a diminué chez 35,7 % des patients pendant la période de traitement avec le placebo et chez 11,9 % des patients pendant la période de traitement avec Gammagard Liquid^{MC} ($p = 0,021$). Une détérioration a été observée chez deux patients (4,8 %) aussi bien lors de l'administration de Gammagard Liquid^{MC} que lors de celle du placebo. Chez 20 patients (47,6 %), aucun changement du score d'invalidité neurologique de Guy n'a été observé. Par ailleurs, 13 (31 %) des 42 patients ayant reçu le placebo ainsi que 3 (7,1 %) des 42 patients traités avec Gammagard Liquid^{MC} ont eu une aggravation de leur niveau d'invalidité généralisée (ODSS) ($p = 0,011$).

L'innocuité de Gammagard Liquid^{MC} a été évaluée au cours de cette étude. La fréquence des effets indésirables variait de 2,9 % à 15,2 % pendant le traitement de Gammagard Liquid^{MC} et de 5,9 % à 18 % pendant le traitement avec le placebo. Par ailleurs, des 100 effets indésirables rapportés, 69 étaient légers, 20 étaient modérés et 11 étaient sévères. La

⁷ ClinicalTrials.gov. Study of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin (10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666263>.

céphalée était l'effet indésirable le plus souvent rapporté à la suite du traitement avec Gammagard Liquid^{MC} (2,1 % par perfusion). Par ailleurs, deux effets indésirables graves ont été rapportés dans le groupe de patients traités avec Gammagard Liquid^{MC}, soit un trouble de la vue (2,27 %) et une embolie pulmonaire (2,27 %)⁸. L'embolie pulmonaire a été rapportée chez un patient âgé de 71 ans qui a reçu un traitement efficace conduisant à sa rémission complète [Hahn *et al.*, 2013].

8.3.2 Étude de Cats et ses collaborateurs [2008]

Cette étude prospective, non-contrôlée et ouverte a été menée auprès de 20 patients adultes sur une période de 12 mois. Un des critères d'inclusions était la prise d'un traitement de maintien d'immunoglobulines lyophilisées à 5 %, pendant une période d'au moins une année avant l'étude. Après le recrutement, les patients ont reçu une dose du produit lyophilisé à 5 % pendant 3 mois, suivi d'un traitement de Gammagard Liquid^{MC} à une dose équivalente pour une période de 9 mois.

La force musculaire des patients a été évaluée par l'investigateur qui rapportait celle-ci pour cinq groupes de muscles du bras ou du pied, suivant une échelle modifiée du Medical Research Council (MRC). La force musculaire enregistrée pendant la période d'administration du produit lyophilisé à 5 % et celle rapportée pendant l'utilisation de Gammagard Liquid^{MC} étaient comparables ($p = 0,126$). De plus, l'invalidité fonctionnelle a été évaluée grâce à l'échelle d'invalidité neurologique de Guy et à une échelle d'auto-évaluation. Aucune différence dans l'invalidité fonctionnelle des bras entre les deux traitements n'a été observée. Un patient a rapporté une diminution mineure de l'invalidité du pied et trois patients ont rapporté des changements mineurs sur la base de l'auto-évaluation.

Huit (40 %) des vingt patients ont rapporté des effets indésirables en utilisant la préparation lyophilisée à 5 % tandis que sept des vingt patients (35 %) ont présenté des effets indésirables avec Gammagard Liquid^{MC}. L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée [Cats *et al.*, 2008].

8.4 Autres considérations d'innocuité

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

En 2016, 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 %) sont associées à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse (Tableau 8). 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^{MC} en 2012. Toutefois, deux réactions hémolytiques immédiates ont été rapportées [INSPQ, 2016].

⁸ ClinicalTrials.gov. Study of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin (10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy – Serious Adverse Events [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00666263?term=NCT00666263&rank=1§=X30156#evnt> (consulté le 3 août 2016).

Tableau 8 Types d'accidents transfusionnels rapportés à la suite de l'administration de Gammagard^{MC} en 2012

ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS OU RÉACTIONS À L'ADMINISTRATION DES IGIV	GAMMAGARD ^{MC} (234 575 G) N (RATIO)
Réaction fébrile non hémolytique	22 (1:10 663)
Réaction allergique mineure	10 (1:23 458)
Céphalées post IgIV	10 (1:23 458)
Intolérance aux IgIV	10 (1:23 458)
Réaction hémolytique retardée	n.d.
Réactions hypertensives	6 (1:39 096)
Réaction allergique majeure	1 (1:234 575)
Méningite aseptique	2 (1:117 290)
Surcharge volumique	n.d.
Réaction hémolytique immédiate	2 (1:117 290)
Diagnostic inconnu	1 (1:234 575)
Neutropénie aux IgIV	n.d.
Rash eczémateux extensif post IgIV	n.d.
Réactions hypotensives	n.d.
Douleur atypique	n.d.
Embolie pulmonaire	n.d.
Infarctus du myocarde	n.d.
Nodules sous-cutanés au site d'injection	n.d.
Sous-total du nombre de réactions	64 (1:3 665)
Sous-total des déclarations pour réactions transfusionnelles	62 (1:3 783)

Abréviations : IgIV : Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n.d. : non disponible

Tableau adapté du rapport de l'INSPQ [2016].

8.4.2 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 principalement rapportée chez les patients au groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2 g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.3 Étude de Kahwaji et ses collaborateurs [2009]

De 2003 à 2008, les cas d'hémolyses survenus après l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse ont été rapportés. Les immunoglobulines, à l'instar de Gammagard Liquid^{MC}, ont été administrées par voie intraveineuse aux patients atteints de maladies rénales en phase terminale et qui nécessiteraient une transplantation d'organes. Une anémie hémolytique a été détectée après l'administration intraveineuse d'immunoglobulines par une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl.

Les auteurs ont rapporté 18 cas d'anémies hémolytiques observés chez 16 patients différents ayant reçu des doses d'immunoglobulines variant de 1 g/kg à 2 g/kg avec une baisse moyenne du taux d'hémoglobine de 3,8 g/dl. Sur les quatre préparations d'immunoglobulines administrées, deux patientes présentant une hémolyse ont reçu Gammagard Liquid^{MC} [Kahwaji *et al.*, 2009].

8.4.4 Évènements thrombotiques

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'évènements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

8.4.5 Innocuité de Gammagard Liquid^{MC}, évaluée par Sridhar et ses collaborateurs

De 2008 à 2012, une étude comparative et rétrospective, reposant sur des données recueillies sur 14 944 individus traités aux immunoglobulines, a évalué la propension de différentes préparations d'immunoglobulines à causer des évènements thrombotiques le jour de la perfusion. Les patients recevaient soit un traitement contenant une des huit préparations d'immunoglobulines liquides, soit un traitement à base de préparations lyophilisées ou un traitement constitué d'un mélange de plusieurs préparations d'immunoglobulines. La moyenne d'âge rapportée était de 49,9 ans et une moyenne de 13,5 doses d'immunoglobulines avait été administrée à chaque patient. Afin d'identifier la cause des effets thrombotiques liés au traitement avec des immunoglobulines, un test de génération de la thrombine (TGA) ainsi qu'un test chromogénique permettant de mesurer l'activité procoagulante du facteur XI activé ont été effectués sur chaque produit utilisé dans cette étude.

Parmi les 14 944 individus, 3 684 ont uniquement reçu Gammagard Liquid^{MC} pour un ratio d'évènement thrombotique de 13,3 (9,8 à 17,6) cas pour 1 000 sujets (valeur non ajustée). Sur huit produits analysés, Gammagard Liquid^{MC} était le deuxième produit induisant le moins d'évènements thrombotiques le jour du traitement. Des concentrations moyennes du facteur XI activé s'élevant à $0,25 \pm 0,06$ mU/ml pour le TGA et à $1,11 \pm 0,24$ mU/ml pour le test chromogénique ont été obtenues pour Gammagard Liquid^{MC}. D'autres facteurs, tels que l'âge avancé (à partir de 45 ans), le diabète sucré, des antécédents d'évènements thrombotiques, l'immobilisation prolongée ainsi que l'hypertension ont été identifiés comme favorables à l'apparition des évènements thrombotiques chez plusieurs patients [Sridhar *et al.*, 2014].

8.4.6 Autres effets indésirables

Les effets indésirables 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;
- la néphrose osmotique [Corporation Baxalta Canada, 2015].

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

Tels que représentés dans le tableau 9, les produits équivalents au produit Gammagard Liquid^{MC} qui figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Octagam^{MC} (Octapharma Canada), Gammagard S/D^{MC} (Shire Pharma Canada ULC), 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 9 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 (CCNMT) 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 intraveineuses 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

Le mode de fabrication de Gammagard Liquid^{MC} fait de lui la seule préparation d'immunoglobulines humaines normales ne contenant ni glucose, ni sodium, tel que présenté dans le tableau 9 de la section 9.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

GAMMAGARD LIQUID^{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 Liquid^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Bjorkander et ses collaborateurs [2006] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude prospective ▪ Étude multicentrique ▪ Utilisation de deux produits pendant l'étude Gammagard S/D^{MC} et Gammagard Liquid^{MC}	▪ Étude ouverte de phase II, non contrôlée ▪ Les participants sont uniquement des adultes. ▪ Absence de diversité ethnique.
Blazek et ses collaborateurs [2015] (Déficits immunitaires primaires et secondaires, purpura thrombopénique immunologique)	
▪ Étude prospective ▪ Participation des enfants et adultes ▪ Données collectées à partir du registre des patients	▪ Étude ouverte ▪ Étude observationnelle et non interventionnelle
Cats et ses collaborateurs [2008] (Neuropathie motrice multifocale)	
▪ Standardisation du niveau d'immunoglobulines chez les patients avant leur admission dans l'étude ▪ Étude prospective	▪ Étude non contrôlée et ouverte ▪ Diagnostic défini ou probable pour la neuropathie motrice multifocale.
Church et ses collaborateurs [2006] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude de phase III ▪ Étude multicentrique ▪ Étude randomisée à double-insu ▪ Patients présentant différents types de déficits immunitaires ▪ Étude menée sur plus de 12 mois	▪ Utilisation de préparations d'immunoglobulines ayant des systèmes de production modifiés. ▪ Diversité ethnique réduite. ▪ Résultats observés chez les enfants et les adultes mis en commun.
Hahn et ses collaborateurs [2013] (Neuropathie motrice multifocale)	
▪ Étude multicentrique ▪ Étude de phase III ▪ Étude randomisée, à double-insu ▪ Étude contrôlée au placebo ▪ La plus grande étude réalisée chez les patients atteints de neuropathie motrice multifocale	▪ Tous les participants ont déjà une expérience de traitement aux immunoglobulines : absence de sujets naïfs au traitement

Kahwaji et ses collaborateurs [2009] Étude sur l'innocuité de Gammagard Liquid ^{MC}	
▪ Étude comparant simultanément différentes préparations d'immunoglobulines ▪ Diversité ethnique	▪ Inégalité du nombre des patients traités par préparation d'immunoglobulines. ▪ Aucune donnée sur le nombre de patients observés au total.

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

FORCES	LIMITES
Sridhar et ses collaborateurs [2014] Étude sur l'innocuité de Gammagard Liquid ^{MC}	
▪ Étude de 14 944 participants traités aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ▪ Étude basée sur des patients de 2008 à 2012	▪ Étude rétrospective ▪ Taux d'événements thrombotiques non ajustés ▪ Gammagard Liquid^{MC} est utilisé comme produit de référence ▪ Nombre inégal de patients par produit analysé
Varga et ses collaborateurs [2006] (Purpura thrombopénique immunologique)	
▪ Étude prospective et multicentrique	▪ Étude centrée sur la forme chronique du purpura thrombopénique immunologique ▪ Étude ouverte et non contrôlée ▪ Cohorte de 21 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.
- 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.
- Bjorkander J, Nikoskelainen J, Leibl H, Lanbeck P, Wallvik J, Lumio JT, et al. Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. *Vox Sang* 2006;90(4):286-93.
- 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.
- Blazek B, Misbah SA, Soler-Palacin P, McCoy B, Leibl H, Engl W, et al. Human immunoglobulin (KIOVIG®/GAMMAGARD LIQUID®) for immunodeficiency and autoimmune diseases: An observational cohort study. *Immunotherapy* 2015;7(7):753-63.
- 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.
- Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Notermans NC, van den Berg-Vos RM, van den Berg LH. New liquid intravenous immunoglobulin (10 % IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: A prospective study of efficacy, safety and tolerability. *J Neurol* 2008;255(10):1598-9.

- 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.
- Church JA, Leibl H, Stein MR, Melamed IR, Rubinstein A, Schneider LC, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2006;26(4):388-95.
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* 2014;5:626.
- Corporation Baxalta Canada. GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. Monographie. Mississauga, ON : Corporation Baxalta Canada; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/Gammagard%20Liquid.pdf.
- European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kiovig human normal immunoglobulin (ivig). Procedure No: EMEA/H/C/000628/II/0037. Londres, Angleterre : Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000628/WC500111843.pdf.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.
- Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GAMMAGARD LIQUID Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution, for intravenous and subcutaneous administration. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm070010.pdf>.
- Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Oh M, Empson VG, Leibl H, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(4):321-30.
- 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>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, Qc : INSPQ, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.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.
- Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1993-7.

- Khatun UL, Gayen A, Mukhopadhyay C. Capability of ganglioside GM1 in modulating interactions, structure, location and dynamics of peptides/proteins: biophysical approaches: Interaction of ganglioside GM1 with peptides/proteins. *Glycoconj J* 2014;31(6-7):435-47.
- Léger JM. Immunoglobulin (Ig) in multifocal motor neuropathy (MMN): Update on evidence for Ig treatment in MMN. *Clin Exp Immunol* 2014;178(Suppl 1):42-4.
- Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124(Pt 1):145-53.
- Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007722.
- 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.
- 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).

Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. *Transfusion* 2014;54(10):2553-65.

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.