

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](#).

PRIVIGEN^{MC} – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Privigen^{MC} est indiqué pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires, pour le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique et pour l'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsqu'il est causé par un défaut de certaines cellules du système immunitaire, il s'agit de déficit immunitaire primaire et lorsqu'il est acquis à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000.

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble caractérisé par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps présents à leur surface. Chez les adultes, il est généralement chronique et a une incidence estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants. Chez les enfants, le purpura thrombopénique immunologique apparaît sous une forme aiguë qui se résorbe en six mois pour les deux tiers d'entre eux.

La polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est une maladie acquise, caractérisée par un début lent, une faiblesse musculaire symétrique, une aréflexie et une diminution sensorielle. La prévalence a été estimée entre 1,9 à 7,7 par 100 000 adultes et à 0,5 par 100 000 enfants.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Privigen^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline humaine; solution pour perfusion intraveineuse à 10 %

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 9 janvier 2008

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 2 janvier 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02304619

Date de commercialisation du produit au Canada : 8 janvier 2009

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

Privigen^{MC} est une préparation liquide protéique à 10 %, stérile et prête à l'emploi, composée principalement d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes. La solution contient de la L-proline (28,8 g/l) pour la stabilité du produit. Privigen^{MC} ne contient pas de stabilisant de nature glucidique, ni d'agent de conservation et son contenu en sodium est faible (1 mEq/L ou moins) [CSL Behring Canada, 2015].

Privigen^{MC} contient au minimum 98 % d'IgG, des traces d'IgA (moins de 25 µg/ml) et d'autres protéines plasmatiques. La répartition des sous-classes d'IgG est semblable à celle du plasma humain normal (IgG₁ 67,8 %, IgG₂ 28,7 %, IgG₃ 2,3 % et IgG₄ 1,2 %) [CSL Behring Canada, 2015].

Privigen^{MC} est offert en cinq formats à usage unique de 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 ml. Les composants pour le conditionnement de Privigen^{MC} ne contiennent pas de latex [CSL Behring Canada, 2015].

2.2 Origine du produit

Privigen^{MC} est fabriqué à partir de plasma de source canadienne et étasunienne dans des centres approuvés par la Société canadienne du sang (SCS) et par la Food and Drug Administration, respectivement [CSL Behring Canada, 2015; SCS, 2014].

3 INDICATION

3.1 Indication

Privigen^{MC} est indiqué pour:

- le traitement des déficits immunitaires primaires et des déficits immunitaires secondaires;
- le traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) afin d'accroître rapidement le nombre de plaquettes en vue d'empêcher une hémorragie;
- l'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) [CSL Behring Canada, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Privigen^{MC} n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de trois ans atteints d'un déficit immunitaire primaire, chez les patients pédiatriques de moins de 15 ans souffrant de PTI et chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans souffrant de PDIC [CSL Behring Canada, 2015].

Femmes enceintes

L'innocuité de Privigen^{MC} chez les femmes enceintes n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation [CSL Behring Canada, 2015].

Femmes qui allaitent

Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait. Privigen^{MC} ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation [CSL Behring Canada, 2015].

Gériatrie

Privigen^{MC} doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans qui présentent un risque accru de développer une insuffisance rénale. Pour les patients à risque de développer une insuffisance rénale, la vitesse de perfusion doit être la plus lente possible. Les études cliniques avec Privigen^{MC} ne portaient pas sur un nombre suffisamment élevé de patients âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si ces derniers réagissent différemment des autres patients à l'administration de Privigen^{MC} [CSL Behring Canada, 2015].

3.2 Contre-indications

Privigen^{MC} est contre-indiqué chez les personnes :

- souffrant d'un déficit sélectif en IgA et dont la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée;
- qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration d'immunoglobulines humaines;
- atteintes d'hyperprolinémie puisque Privigen^{MC} contient de la L-proline [CSL Behring Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

Déficit immunitaire primaire

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'immunodéficiences causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (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. 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 mécanisme et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Déficit immunitaire secondaire

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 allogéniques 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; Wimperis *et al.*, 2011].

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 de la gravité et de la fréquence des infections [Cherin *et al.*, 2016].

Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie caractérisée par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent leur destruction par les phagocytes mononucléés [Provan *et al.*, 2010]. Chez l'adulte, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique chronique est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Le traitement de première intention du purpura thrombopénique immunologique est l'utilisation de corticostéroïde. Compte tenu de leur capacité à augmenter la numération plaquettaire, les immunoglobulines sont utilisées pour empêcher une hémorragie ou permettre au patient de subir une intervention chirurgicale [Provan *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2007].

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

La polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est une maladie acquise caractérisée par une faiblesse musculaire symétrique, une aréflexie et une diminution sensorielle [Dalakas, 2010]. Chez l'adulte, la prévalence a été estimée entre 1,9 à 7,7 pour 100 000 habitants aux États-Unis [Laughlin *et al.*, 2009]. Cette maladie est traitée avec des corticostéroïdes, au moyen de la plasmaphérèse et avec des immunoglobulines intraveineuses. L'efficacité de Privigen^{MC} a été démontrée par l'augmentation de la force musculaire et une bonne tolérance chez les patients affectés [Léger *et al.*, 2013].

3.4 Avis des agences réglementaires

Le tableau 1 présente les indications de Privigen^{MC} homologuées par les agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe.

Tableau 1 Avis des agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe concernant les indications de Privigen^{MC}

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada ¹	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires, ainsi que du purpura thrombopénique immunologique ▪ L'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique
FDA [2007]	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et du purpura thrombopénique immunologique
EMA [2008]	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires (hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, d'un myélome multiple, de SIDA congénital ou à la suite d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques) ▪ L'immunomodulation pour le purpura thrombopénique immunologique, le syndrome Guillain-Barré, la maladie de Kawasaki et la polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration; SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis.

Santé Canada a transmis à la compagnie CSL Behring Canada Inc. une lettre de non-objection pour l'ajout du processus de réduction d'isoagglutinine (système IsoLo) dans la préparation de Privigen^{MC2}.

3.5 Orientations d'autres organisations

Aucune organisation ne s'est prononcée spécifiquement sur l'utilisation de Privigen^{MC} pour le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire, du purpura thrombopénique immunologique et de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique. Cependant, il existe des recommandations générales pour l'utilisation des immunoglobulines.

Le Comité national consultatif sur le sang et les produits sanguins ainsi que les Services canadiens du sang, ont établi des lignes directrices pour l'utilisation d'IgIV en neurologie, basées sur des évidences scientifiques. Les experts ont évalué 22 conditions neurologiques et ont émis des recommandations spécifiques pour l'utilisation de routine pour 14 conditions neurologiques, dont la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique [Feasby *et al.*, 2007]. Ils ont également élaboré des lignes directrices concernant l'utilisation d'IgIV en

¹ Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 20 juillet 2016).

² Lettre de non-objection, ou en anglais, No objection letter : CSL Behring Canada Inc. a reçu une lettre de non objection le 8 juillet 2015, de la part de Santé Canada, par rapport à l'introduction d'une nouvelle étape, l'ISORéduction, dans la fabrication du produit IgPro10.

hématologie. Parmi les 18 conditions évaluées, des recommandations spécifiques, basées sur des évidences scientifiques, ont été émises pour l'utilisation de routine pour 7 conditions hématologiques dont le purpura thrombocytopénique immunologique et le déficit immunitaire secondaire aux cancers hématologiques [Anderson *et al.*, 2007].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont émis des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Ils recommandent notamment l'utilisation des IgG intraveineuses de remplacement pour l'agammaglobulinémie et l'hypogammaglobulinémie à expression variable [Bonilla *et al.*, 2015].

Le Département de santé du Royaume-Uni a publié des lignes directrices concernant l'utilisation des immunoglobulines pour les conditions reliées au déficit immunitaire primaire. Par ailleurs, pour les cas de purpura thrombopénique immunologique aigu et chronique, les IgIV ont été recommandées pour augmenter le nombre de plaquettes et résoudre les saignements sévères si la corticothérapie n'a pas été efficace. Pour les cas de déficit immunitaire secondaire, les IgIV sont recommandées seulement si les causes sous-jacentes d'hypogammaglobulinémies ne peuvent pas être résolues autrement [Wimperis *et al.*, 2011].

La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices sur la prise en charge du purpura thrombopénie immunologique. L'utilisation des IgIV est recommandée chez les enfants (présence de saignements significatifs, nouveaux cas de PTI ou cas de PTI chronique), chez les adultes (nouveaux cas de PTI et saignements associés au virus de l'hépatite C, à l'infection par le VIH et à *H. pylori*) et chez les femmes enceintes [Neunert *et al.*, 2011].

L'Académie américaine de neurologie a publié des lignes directrices sur l'utilisation des IgIV dans le traitement des maladies neuromusculaires. Des recommandations spécifiques ont été émises pour cinq conditions neurologiques, dont la polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante [Patwa *et al.*, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

L'inactivation des pathogènes est assurée pendant le processus de fabrication de Privigen^{MC} grâce à quatre étapes :

- Le fractionnement à l'acide octanoïque couplé à une filtration en présence d'adjuvant de filtration élimine les virus enveloppés qui sont potentiellement présents dans le matériel de départ.
- L'incubation à pH 4 pour inactiver les virus enveloppés.
- Une filtration par exclusion de taille, pour éliminer les virus avec et sans enveloppe allant jusqu'à environ 20 nanomètres.
- Une étape de filtration supplémentaire permet d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et favorise la capacité de réduire la présence de virus.

Ces étapes ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer les virus avec et sans enveloppe. Le tableau 2 fait état de la réduction de la charge virale lors du processus de fabrication de Privigen^{MC} [CSL Behring Canada, 2015].

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Privigen^{MC}

ÉTAPES DE FABRICATION	FACTEUR DE RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)					
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON ENVELOPPÉS	
	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	MVM [VB19]
Fractionnement à l'acide octanoïque	≥ 4,6*	≥ 6,3*	≥ 6,0*	> 7,4*	1,0†	1,4†
Incubation à un pH 4	≥ 5,4	≥ 5,9	4,6	> 7,8	nt	> 5,0‡
Filtration en profondeur	≥ 5,3	≥ 6,3	2,1	3,0	4,2	2,2
Filtration virale	≥ 4,6	≥ 5,5	≥ 5,4	> 5,9	≥ 5,4	≥ 5,5
Réduction globale	≥ 15,3	≥ 17,7	≥ 12,1	> 16,7	≥ 9,6	≥ 7,7

Source : CSL Behring Canada, 2015.

Abréviations : nt : non testé; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1, un modèle pour le VIH-1 et le VIH-2; VPR : virus de la pseudo-rage, modèle non spécifique des virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus de l'herpès); VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins, modèle de virus de l'hépatite C; VNO : Virus du Nil occidental; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite, un modèle de virus de l'hépatite A; MVM : virus minute de la souris, un modèle de petits virus à ADN non enveloppés qui présentent une très grande résistance (p. ex. les parvovirus); VB19: parvovirus B19;

* Étant donné que le fractionnement à l'acide octanoïque comprend une filtration en profondeur, la séparation à cette étape et à l'étape de la filtration en profondeur partagent des mécanismes qui se recoupent partiellement. Pour cette raison, ces valeurs n'ont pas été incluses dans le facteur de réduction globale.

† Les valeurs inférieures à un log₁₀ de 1,5 ne représentent pas une réduction importante et elles ne sont pas prises en compte dans le facteur de réduction globale.

‡ Cette valeur n'est pas incluse dans le facteur de réduction globale.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Privigen^{MC} peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante (2°C à 25°C) pour une période de 36 mois [CSL Behring Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Privigen^{MC} ne doit pas être congelé et doit être conservé dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière [CSL Behring Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion initiale de Privigen^{MC} recommandée est de 0,5 mg/kg/min (0,3 ml/kg/h). Si la vitesse de perfusion est bien tolérée, elle peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 12 mg/kg/min (7,2 ml/kg/h). Il est recommandé d'amorcer la perfusion à vitesse réduite (p. ex. 0,5 mg/kg/min [0,3 ml/kg/h] ou moins) pendant au moins 30 minutes et de l'augmenter progressivement jusqu'à la vitesse maximale, en fonction de la tolérance du patient. Lorsque de fortes doses (plus de 1g/kg de poids corporel) sont administrées, il est

recommandé de ne pas dépasser une vitesse de perfusion de 8 mg/kg/min. Chez les patients jugés à risque de développer une dysfonction rénale ou de subir un accident thrombotique, il convient d'administrer Privigen^{MC} à la vitesse de perfusion la plus lente possible [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

La dose habituelle de Privigen^{MC} chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire est de 200 à 800 mg/kg de poids corporel, administrée aux 3 ou 4 semaines. Une concentration sérique minimale cible d'IgG d'au moins 5 g/l a été proposée. Cependant, une concentration optimale n'a pas été établie chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire lors d'études cliniques randomisées et contrôlées. Les doses doivent être modifiées en vue d'obtenir l'effet et les concentrations sériques minimales désirés [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement du purpura thrombopénique immunitaire

La dose habituelle de Privigen^{MC} chez les patients souffrant de PTI est de 1 g/kg de poids corporel, administrée pendant deux journées consécutives, ce qui donne lieu à une dose totale de 2 g/kg de poids corporel [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

La dose initiale recommandée est de 2 g/kg de poids corporel répartie sur deux à cinq jours consécutifs, suivi de doses d'entretien de 1 g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les trois semaines. Il se peut que la posologie et les intervalles entre les doses doivent être adaptés en fonction de l'évolution de la maladie chez chaque patient [CSL Behring Canada, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés au produit

Privigen^{MC} ne doit pas être mélangé à tout autre produit d'IgIV ou à tout autre médicament administré par voie intraveineuse. Si nécessaire, il peut être dilué dans une solution de dextrose. Si un patient a besoin d'une dose élevée, plusieurs flacons peuvent être combinés à l'aide d'une technique aseptique. Étant donné que la solution ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout produit partiellement utilisé après 24 heures [CSL Behring Canada, 2015].

Enjeux liés à la perfusion

Privigen^{MC} est administré à l'aide d'une tubulure pour perfusion distincte et il est possible d'utiliser une pompe à perfusion pour contrôler la vitesse de perfusion. La tubulure pour la perfusion de Privigen^{MC} peut être rincée avec une solution de dextrose ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparation injectable, USP [CSL Behring Canada, 2015].

Enjeux liés à la condition du patient

La perfusion doit être amorcée à faible vitesse et être augmentée de façon progressive, jusqu'à la vitesse maximale en fonction de la tolérance du patient. Il faut s'assurer que les patients avec une insuffisance rénale chronique ou à risque d'insuffisance rénale aiguë, ne présentent pas une déplétion volémique avant la perfusion de Privigen^{MC} [CSL Behring Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

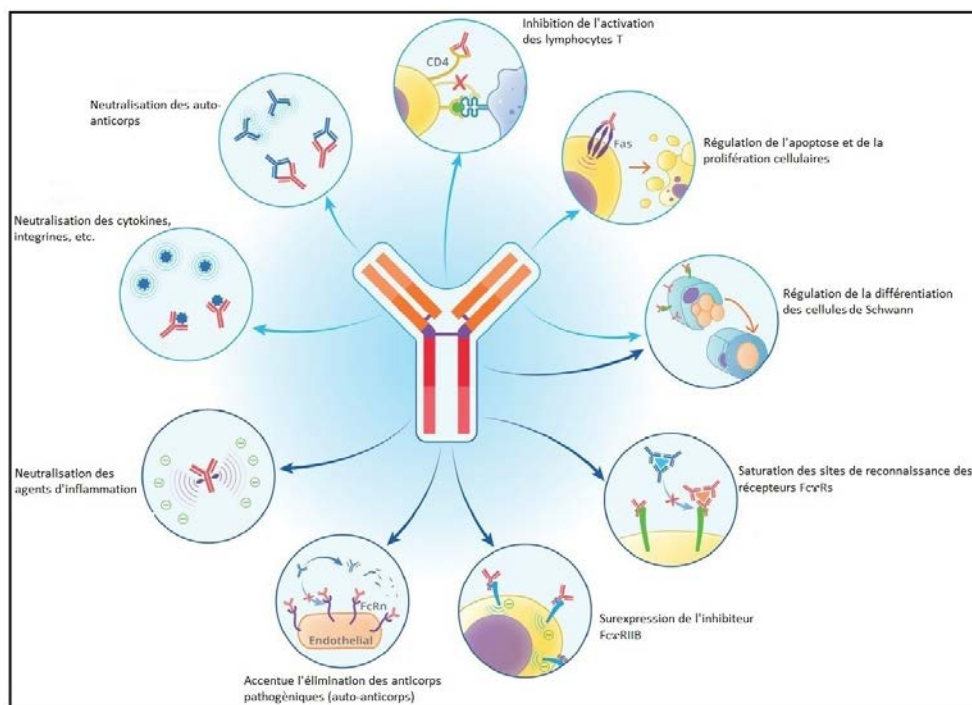
7.1 Mode d'action

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.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (de l'anglais, *antigen-binding fragment*) 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 des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire par le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par le fragment Fc incluent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de Privigen^{MC} a été évaluée chez un groupe de 25 patients atteints de déficit immunitaire primaire, dont 20 avec déficit immunitaire commun variable et 5 avec agammaglobulinémie liée à l'X. Les patients ont reçu Privigen^{MC} aux 3 ou 4 semaines, pour 12 mois, à une dose médiane de 444 mg/kg. Les évaluations pharmacocinétiques ont été effectuées après la 7^e perfusion (pour les traitements aux trois semaines) ou après la 5^e perfusion (pour les traitements aux quatre semaines) [Wasserman *et al.*, 2009]. Les paramètres pharmacocinétiques de Privigen^{MC} estimés en fonction des concentrations sériques d'IgG totales sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de Privigen^{MC}

PARAMÈTRE	MÉDIANE (min ; max)
C _{min} (g/l)	10,2 (5,8 ; 14,7)
C _{max} (g/l)	23,4 (10,4 ; 34,6)
T _{max} (heures après le début de la perfusion)	2,3 (1,3 ; 26,3)
T _{1/2} (jours)	36,6 (20,6 ; 96,6)
ASC _{0→t} (jour, g/l)*	366 (197 ; 443)
Clairance (ml/jour/kg) *	1,33 (0,87 ; 2,09)

Source : Wasserman *et al.*, 2009.

Abréviations : C_{min} : concentration sérique minimale (avant perfusion); C_{max} : concentration sérique maximale; T_{max} : temps jusqu'à la concentration maximale; T_{1/2} : temps de demi-vie, ASC_{0→t} : aire sous la courbe de la concentration sérique d'IgG en fonction du temps, du temps 0 jusqu'au temps du dernier prélèvement; min : minimum; max : maximum.

* : Calculé selon la règle des trapèzes log-linéaire.

Purpura thrombopénique immunitaire

Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été faite chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique [CSL Behring Canada, 2014].

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été faite chez les patients atteints de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique [CSL Behring Canada, 2014].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Onze études portant sur l'efficacité et l'innocuité du Privigen^{MC} ont été retenues. Certaines études traitent des déficits immunitaires primaires et secondaires [Dorsey *et al.*, 2014; Lozano-Blasco *et al.*, 2014; Church *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2009], du purpura thrombopénique immunologique [Robak *et al.*, 2009] et de la polyneuropathie démyélinisante chronique [Léger

et al., 2013]. Les autres études retenues portent sur le risque d'hémolyse relié au traitement de Privigen^{MC} [Hoeffler *et al.*, 2015; Romberg *et al.*, 2015; Markvardsen *et al.*, 2014], le risque de troubles rénaux [Dantal, 2013] et le risque d'événements thrombotiques (ou de thromboembolies) [Sridhar *et al.*, 2014].

8.1 Traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire

L'étude de Stein et ses collaborateurs [2009]

Cette étude clinique de phase III, ouverte et multicentrique (19 sites et 6 pays) a évalué l'efficacité et l'innocuité de Privigen^{MC} chez 80 adultes et enfants présentant un déficit immunitaire primaire. Les patients ont reçu une dose de Privigen^{MC} variant de 200 mg à 888 mg/kg, à un intervalle de 3 ou 4 semaines (16 et 64 patients, respectivement) pour une période de 12 mois. Le paramètre d'efficacité primaire était le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves et les paramètres d'efficacité secondaires étaient la fréquence annuelle d'infections observées après l'administration de Privigen^{MC}, le nombre de jours d'absence à l'école ou au travail ainsi que le nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie. Les paramètres évalués chez ces patients atteints de déficit immunitaire primaire et traités avec Privigen^{MC} sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Paramètres d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité observés chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et traités avec Privigen^{MC}

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	PATIENTS, N (%) (N = 80)	FRÉQUENCE ANNUELLE PAR PATIENT
Infections bactériennes aiguës graves*	6 (7,5)	0,08†
Jours d'absence de l'école ou du travail	53 (66,3)	7,94
Jours d'hospitalisation pour infection	15 (18,8)	2,31
Jours d'antibiothérapie	n.d.	87,4
Tout type d'infections (incluant les infections bactériennes aiguës graves)	66 (82,5)	3,55
Effets indésirables temporaires‡	41 (38,8 %)	n.d.
Au moins un effet indésirable sur 12 mois	78 (97,5)	n.d.
Test Coombs direct positif	33 (42,9) §	n.d.

Source : Stein *et al.*, 2009.

Abréviations : N : nombre de patients; n.d. : information non disponible

*Infections aiguës graves (nombre de cas) : pneumonie (3), arthrite septique (1), ostéomyélite (1), abcès viscéral iatrogénique (1).

† IC à 97,5 % = 0,182 limite supérieure.

‡ Effets indésirables temporaires les plus observés dans un délai de 72 heures après la perfusion de Privigen^{MC}.

§ Mesuré chez 77 patients.

La tolérance à l'administration de Privigen^{MC} a été démontrée par la corrélation positive avec la vitesse de perfusion. Ainsi, dès la quatrième perfusion, 86 % des perfusions ont été tolérées à la vitesse d'administration maximale permise (8,0 mg/kg/min). La concentration sérique moyenne d'IgG est restée stable (entre 9 g/l et 10 g/l) dans la période à l'étude. Parmi les 80 patients, 8 (10 %) ont reçu de la prémédication préalablement à 51 des 1 038 perfusions. Les effets indésirables temporaires étaient plus fréquents après la première perfusion (31/80 patients, soit 38,8 %), puis ont diminué avec les perfusions subséquentes pour se stabiliser à près de 18 % à partir de la cinquième perfusion. La proportion de patients

présentant des effets indésirables n'a pas été influencée par la dose et la vitesse de perfusion. La concentration sérique moyenne d'IgG mesurée dans l'étude (variant de 8,84 g/l à 10,27 g/l) a dépassé la concentration minimale de 5 g/L suffisante pour la protection contre les infections chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire. Ainsi, la fréquence des infections bactériennes aiguës graves de 0,08 par année par patient se situe en-deçà de la fréquence cible de l'étude fixée à une infection par année par patient. Les auteurs ont conclu que Privigen^{MC} est efficace et bien toléré pour les traitements des déficits immunitaires primaires [Stein *et al.*, 2009].

L'étude de Church et ses collaborateurs [2009]

L'objectif de cette étude clinique de phase III, prospective, multicentrique et ouverte était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen^{MC} chez des patients pédiatriques atteints de déficit immunitaire primaire (18 patients avec immunodéficience variable commune et 13 patients avec agammaglobulinémie liée au sexe). L'étude a été menée auprès de 19 enfants (3 à 11 ans) et 12 adolescents (12 à 15 ans). Le paramètre d'efficacité principal était le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient notamment le taux annuel d'infections totales par patient, le nombre de jours d'absence de l'école ou du travail et le nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie (Tableau 5). Les patients devaient recevoir entre 200 et 800 mg de Privigen^{MC} par kg de poids corporel, toutes les trois ou quatre semaines pour une période de 12 mois.

La majorité des patients (27 patients, 87 %) ont complété l'étude et 81 % ont reçu Privigen^{MC} à toutes les quatre semaines, à une dose médiane de 488 mg/kg chez les enfants et de 466 mg/kg chez les adolescents. La vitesse maximale de perfusion approuvée de 8 mg/kg/min a été utilisée chez la majorité des patients (sauf un) après la troisième perfusion. La concentration sérique médiane d'IgG obtenue avec Privigen^{MC} a été de 8,11 g/l (5,68 à 14,51 g/l) chez les enfants et de 9,79 g/l (8,2 à 13,9 g/l) chez les adolescents.

En excluant les quatre patients qui ont quitté l'étude en raison de réactions considérées sévères, la fréquence annuelle d'infections bactériennes graves par patient pour les 27 patients ayant complété l'étude était de 0,12 (IC99 % : 0,509) chez les enfants et de 0,10 (IC99 % : 0,690) chez les adolescents. De plus, 28 patients (90 %) ont eu au moins un épisode d'infection, plus fréquemment associé à la sinusite.

Tableau 5 Paramètres d'efficacité évalués dans la population pédiatrique

PARAMÈTRE	ENFANTS 3 À 11 ANS (N = 19)	ADOLESCENTS 12 À 15 ANS (N = 12)
Fréquence annuelle d'IBS (IC99 %, limite supérieure)	0,12 (0,499)	0,10 (0,642)
Fréquence annuelle de tout type d'infections* (IC99 %, limite supérieure)	4,63 (6,000)	2,42 (3,800)
Fréquence annuelle de jours d'absentéisme par patient	11,51	4,83
Fréquence annuelle de jours d'hospitalisation par patient	0,53	0
Nombre de jours d'antibiotique par patient par année	47,88	56,64
Nombre de patients ayant reçu un antibiotique	16	9
Nombre de jours total d'antibiotique au cours	807	586

Source : Church *et al.*, 2009.

Abréviations : IBS : infections bactériennes sévères; IC99 %: intervalle de confiance à 99 %

* Fréquence annuelle de toutes les infections incluant les IBS.

Concernant l'innocuité globale de Privigen^{MC}, 30 patients (97 %) ont eu des effets indésirables observés lors de 50 % des perfusions. Plus spécifiquement, les effets indésirables temporaires associés aux perfusions ont été observés chez 14 enfants (74 %) et 7 adolescents (58 %), avec une fréquence par perfusion de 0,36 chez les enfants et de 0,28, chez les adolescents. De plus, des effets indésirables graves ont été observés chez 7 patients : 6 enfants (32 %, 14 effets) et 1 adolescent (8 %, 1 effet). Parmi ces effets, il y avait entre autres la pneumonie, la fièvre, l'arthrite septique et la neutropénie. Par ailleurs, trois enfants ont quitté l'étude en raison des effets indésirables. Les auteurs ont conclu que Privigen^{MC} a démontré son efficacité et une bonne tolérance dans cette population pédiatrique [Church *et al.*, 2009].

L'étude de Lozano-Blasco et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte prospective et ouverte a été menée auprès de huit enfants (âge médian de 11 ans) atteints de déficience immunitaire primaire, qui subissaient des effets indésirables graves ou fréquents associés à la perfusion d'immunoglobuline, malgré la prémédication et la réduction du débit de perfusion. Les formes d'immunoglobulines utilisées pour une durée d'un an à trois ans avant cette étude étaient aussi des formes liquides à 10 %, mais la glycine était utilisée comme stabilisant. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen^{MC} administré plus lentement que ce qui est recommandé, dans cette population pédiatrique particulière hautement sensible qui avait préalablement mal toléré une autre formulation d'IgIV. La durée du suivi était d'au moins six mois et les doses étaient administrées aux trois ou quatre semaines. Tous les enfants ont reçu de la prémédication avec la première dose et elle était cessée si la perfusion était bien tolérée. Une médiane de 23,6 doses par patient (14 - 34 doses/patient) a été administrée. La dose moyenne de Privigen^{MC} était de 475 mg/kg (300 - 600 mg/kg), administrée toutes les quatre semaines (sauf pour un patient, chaque trois semaines). La concentration sérique médiane d'IgG après la troisième dose de Privigen^{MC} était de 7 700 mg/l (au-dessus du niveau cible de 5 500 mg/l) et similaire à la dose médiane observée (7 400 mg/l) avec les immunoglobulines administrées avant l'étude. Pendant la période de six mois de traitement de remplacement avec Privigen^{MC}, aucun enfant n'a présenté d'infection sévère demandant une hospitalisation et aucune antibiothérapie n'a été nécessaire pour les infections légères. Des effets indésirables ont été observés chez trois patients (37,5 %) dont deux durant la première perfusion de Privigen^{MC}. Pour ces trois cas, les symptômes étaient légers et ont été contrôlés avec un traitement symptomatique. Deux autres patients ont eu des réactions légères 24 à 48 heures post perfusion, et n'ont pas eu besoin de prémédication.

Cette étude a démontré que la tolérance au produit peut être augmentée en utilisant une dose initiale faible, en augmentant la dose progressivement en tenant compte des effets indésirables, en fractionnant la dose totale et en l'administrant au cours d'une longue période de temps. Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution étant donné le petit nombre d'enfants et la courte période d'administration de Privigen^{MC} [Lozano-Blasco *et al.*, 2014].

L'étude de Dorsey et ses collaborateurs [2014]

L'efficacité et la tolérance de Privigen^{MC} ont été évaluées dans une étude rétrospective multicentrique (six centres situés en Europe et aux États-Unis), chez 72 patients âgés de 1,3 mois à 90 ans. Parmi ces patients, les informations de 3 enfants d'âge médian de 3 mois et atteints d'immunodéficiência combinée sévère ont fait l'objet d'une analyse d'efficacité distincte. Les 69 autres patients à l'étude (âge médian : 38 ans) ont été répartis selon

trois groupes d'âge (3 ans - 15 ans, 16 ans - 64 ans et plus de 64 ans). Les 72 patients ont reçu Privigen^{MC} durant au moins trois mois, selon un programme de traitement et une dose individualisée. Les paramètres d'efficacité de Privigen^{MC} évalués dans cette étude sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Paramètres d'efficacité évalués chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire

PARAMÈTRES	TOUS LES PATIENTS	ENFANTS 0 - 2 ANS	ENFANTS ET ADOLESCENTS 3 – 15 ANS	ADULTES 16 – 64 ANS	AÎNÉS > 64 ANS
Nombre patients, N (%)	69 (100,0)	6 (8,7)	17 (24,6)	32 (46,4)	14 (20,3)
Concentration sérique moyenne IgG, mg/dl (DS)	970 (248)	856 (188)	960 (211)	1 011 (244)	938 (335)
IBS, N (fréquence annuelle)	10 (0,087)	0 (0)	3 (0,112)	5 (0,093)	2 (0,086)
Total des infections, N (fréquence annuelle)	46 (1,082)	5 (1,180)	12 (1,342)	23 (1,050)	6 (0,821)
Jours d'hospitalisation, N (fréquence annuelle)	18 (3,63)	2 (3,96)	10 (10,36)	5 (2,01)	1 (0,22)
Jours d'absence, N (fréquence annuelle)	23 (4,45)	2 (5,31)	10 (11,78)	10 (2,76)	1 (0,22)
Jours d'antibiothérapie,* N (fréquence annuelle)	40 (47,0)	6 (45,9)	13 (96,1)	16 (32,6)	5 (20,5)

Source : Dorsey *et al.*, 2014.

Abréviations : DS : déviation standard; IBS : infections bactériennes sévères; N : nombre de patient

* Antibiothérapie administrée en prophylaxie ou pour traiter les infections (les données étaient inexistantes pour sept patients).

Dans cette étude, 13 patients (18,1 %) ont subi des effets indésirables, incluant 10 patients (13,9 %) dont les effets indésirables étaient possiblement associés à Privigen^{MC}. Aucun effet indésirable grave, aucun cas d'anémie (test de Coombs positif), aucun cas avec changements dans les fonctions hépatiques et rénales reliés à Privigen^{MC} ont été observés. Un enfant de 6,5 mois atteint d'immunodéficience sévère combinée est décédé en raison d'une infection virale sévère.

Selon les auteurs, malgré l'hétérogénéité de la population étudiée, l'efficacité de Privigen^{MC} et la tolérance des patients à cette préparation d'immunoglobulines ont été démontrées dans la pratique clinique [Dorsey *et al.*, 2014].

8.2 Traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique

L'étude de Robak et ses collaborateurs [2009]

L'efficacité et l'innocuité de Privigen^{MC} ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, multicentrique, prospective et ouverte menée auprès de 57 adolescents et adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique. Vingt-deux (38,6 %) patients avaient des antécédents de saignements modérés et 14 (24,6 %) de saignements sévères. Les patients ont reçu une dose de 1 g/kg/jour de Privigen^{MC} sur deux jours consécutifs équivalents à une dose totale de 2 g/kg. La vitesse de perfusion débutait à 0,5 mg/kg/min et était augmentée à 4 mg/kg/min pour la plupart des perfusions (104/114). Bien que l'utilisation de certaines médications concomitantes n'ait pas été permise pendant l'étude, l'utilisation de corticostéroïdes oraux à dose stable pour 15 jours avant l'inclusion des patients jusqu'à la fin

de l'étude a été autorisée. Par ailleurs, l'acétaminophène (1 000 mg) et la diphenhydramine (50 mg) ont été permis pour diminuer ou prévenir les effets indésirables.

Le paramètre d'efficacité primaire était une réponse plaquettaire supérieure ou égale à $50 \times 10^9/l$ à l'intérieur de 7 jours de la première perfusion de Privigen^{MC}. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient l'augmentation du compte plaquettaire à différents temps, le moment et la durée de la réponse plaquettaire, la concentration maximale de plaquettes et la réduction de l'intensité du saignement. La réponse plaquettaire a été atteinte chez 46 patients (80,7 %, IC 95 % : 69,2 - 89,3; $p < 0,0001$). L'administration de Privigen^{MC} a permis d'augmenter rapidement le compte plaquettaire chez 43 % de patients après la première perfusion. Par ailleurs, 75 % des patients ont eu une réponse plaquettaire dans les cinq jours après la première perfusion et 80,7 % dans un délai de sept jours. La durée médiane de la réponse plaquettaire a été de 15,4 jours (1 jour à plus de 82 jours). Le nombre de plaquettes a augmenté rapidement suivant l'administration de Privigen^{MC}. Une journée suivant la première perfusion, le compte plaquettaire a augmenté de $13 \times 10^9/l$ à $52 \times 10^9/l$, atteignant un maximum moyen de $227 \times 10^9/l$ au jour 8.

Trois jours après la première perfusion de Privigen^{MC}, la proportion des patients ayant des saignements a diminué, passant de 70,2 % à 41,8 % et à 21,8 % au jour 8. Le taux global de diminution des saignements cutanés a été de 86,1 %, de 100 % pour la cavité orale et de 77,8 % pour le système uro-génital. La détérioration de l'état de saignement dans le suivi post-traitement a été observée pour les saignements du nez (N = 10), de la peau (N = 6), de la cavité orale (N = 6) et du système uro-génital (N = 2). La détérioration de l'état de saignement chez les patients n'ayant pas répondu au traitement a été observée en moyenne après 9,8 jours (2 jours à 16 jours) suivant le début du traitement avec Privigen^{MC}, comparativement à une moyenne de 30,8 jours (15 jours à 59 jours) chez les patients ayant répondu au traitement. Au moins un effet indésirable a été observé chez 52 des 57 patients (91,2 %) et les proportions étaient plus élevées chez ceux sans prémédication.

Quatorze effets indésirables ont été rapportés comme graves chez 10 des 57 (17,5 %) patients, dont neuf étaient possiblement reliés à Privigen^{MC} (cinq cas de céphalée, deux cas de vomissement, un cas de nausée et un cas de protéinurie). Trois effets indésirables graves sont survenus au cours de l'étude (vertige vasculaire, perte subite de l'ouïe et méningite aseptique), dont un cas était possiblement associé à Privigen^{MC} (méningite aseptique). Ces patients se sont rétablis sans séquelles. Aucun décès n'a été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Sommaire des effets indésirables observés chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique traités avec Privigen^{MC}

EFFET INDÉSIRABLE	PATIENTS AVEC PRÉMÉDICATION N (%) N = 32	PATIENTS SANS PRÉMÉDICATION N (%) N = 25	TOTAL N (%) N = 57
Céphalée	16 (50,0)	22 (88,0)	38 (66,7)
Fièvre*	11 (34,4)	9 (36,0)	20 (35,1)
Épistaxis	6 (18,8)	5 (20,0)	11 (19,3)
Contusions	4 (12,5)	6 (24,0)	10 (17,5)
Pétéchies†	3 (9,4)	4 (16,0)	7 (12,3)
Anémie	2 (6,3)	4 (16,0)	6 (10,5)
Hémorragies cutanées	3 (9,4)	3 (12,0)	6 (10,5)
Nausées et vomissements	4 (12,5)	8 (32,0)	12 (21,1)

Source : Robak *et al.*, 2009.

* La fièvre incluait toutes les augmentations de la température corporelle.

† Les pétéchies incluait les pétéchies de la peau et de la muqueuse orale.

Parmi les tests de laboratoire, 12 patients (21,1 %) ont eu un test Coombs direct positif. Deux de ces 12 patients ont eu des réactions hémolytiques considérées non-sérieuses (diminution transitoire de l'hémoglobine, des érythrocytes, de l'haptoglobine et l'augmentation transitoire de la bilirubine et de la LDH) possiblement associées au traitement Privigen^{MC}. Trois patients ont eu des changements importants des signes vitaux : hypertension artérielle (1) et fièvre (2) (un cas d'origine infectieuse, l'autre d'origine non-infectieuse).

Selon les auteurs, les résultats démontrent que Privigen^{MC} a été bien toléré et a été efficace pour l'augmentation du nombre des plaquettes ainsi que la réduction de la fréquence et de la sévérité des saignements chez ces patients [Robak *et al.*, 2009].

8.3 Traitement des patients atteints de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

L'étude de Léger et ses collaborateurs [2013]

Cette étude prospective, multicentrique et ouverte visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen^{MC} chez 28 patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique confirmée ou probable, traités ou non traités à l'aide d'IgIV [Léger *et al.*, 2013]. Les patients étaient considérés non exposés aux IgIV s'ils étaient atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique nouvellement diagnostiquée qui s'était développée au cours des deux derniers mois, ou si leur traitement avait été interrompu pour au moins une année en présence d'une maladie progressive aggravée dans les deux mois précédents l'inclusion dans l'étude. Les patients traités au cours des 6 derniers mois étaient inclus dans l'étude si une diminution d'un point ou plus de leur score INCAT³ ajusté était observée au cours de la période de sevrage de 10 semaines. Tous les patients ont reçu une dose d'induction de 2 g/kg de Privigen^{MC} sur deux à cinq jours et par la suite, jusqu'à 7 doses d'entretien de

³ L'échelle INCAT (de l'anglais, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale) a été utilisée afin d'évaluer la force musculaire selon un pointage variant de 0 (aucun signe d'incapacité) à 10 (incapacité grave).

1 g/kg à trois semaines d'intervalle, selon une vitesse de perfusion variant de 0,5 mg/kg/min à 8 mg/kg/min. La prémédication (corticostéroïdes, méthotrexate, azathioprine) a été permise si la dose et la fréquence étaient stables depuis trois mois et demeuraient stables au cours de l'étude.

Le paramètre d'efficacité primaire était le taux de répondants à la thérapie selon le score INCAT ajusté. Les patients qui présentaient une amélioration clinique significative (diminution d'un point ou plus du score INCAT ajusté) entre le début et la fin de l'étude (25 semaines) étaient considérés comme répondants à la thérapie. Le nombre et le taux de répondants observés à la fin de l'étude sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Nombre de répondants selon le score INCAT ajusté

PARAMÈTRE	TOTAL PATIENTS N = 28	PATIENTS PRÉTRAITÉS AVEC IgIV AVANT L'ÉTUDE N = 13	PATIENTS NON TRAITÉS AVANT L'ÉTUDE N = 15
Nombre de répondants	17	10	7
Taux de répondants, % (IC 95 %)	60,7 (42,4 à 76,4)	76,9 (49,7 à 91,8)	46,7 (24,8 à 69,9)

Source : Léger *et al.*, 2013.

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre de patients

Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient le temps où une amélioration significative a été observée telle qu'évaluée par le score INCAT (diminution d'un point ou plus) ou par le score MRC⁴ (amélioration de trois points ou plus), le changement du score INCAT comparativement au début de l'étude, la force de préhension maximale⁵ de la main dominante et le score MRC. Chez les répondants, une amélioration a été observée comme l'indique le score INCAT ajusté qui est passé de 3,5 points (3,0 - 4,5) au début de l'étude, à 2,5 (1,0 - 3,0) à la fin de celle-ci. La force de préhension maximale de la main dominante est passée de 66,7 kPa ± 37,24 kPa au début, à 80,9 kPa ± 31,06 kPa à la fin (changement moyen de 14,0 kPa; IC95 % : 0,79 - 27,46), atteignant un plateau après la semaine 7. La somme médiane des forces musculaires (MRC sum score) est passée de 67,0 points (61,5 - 72,0) au début, à 75,5 points (71,5 - 79,5) à la fin, atteignant un plateau après la semaine 10. Le temps de la première réponse MRC a été de 6 semaines (3 à 9 semaines).

Du point de vue de l'innocuité, 22 patients (78,6 %) ont subi un total de 108 effets indésirables (0,417 par perfusion), les plus fréquents étant les céphalées, les douleurs aux extrémités, l'asthénie et la leucopénie. Parmi ces effets indésirables, 95 (88,0 %) étaient d'intensité légère ou modérée et tous s'étaient résorbés à la fin de la période considérée. Des effets indésirables temporaires (66) ont été observés chez 19 patients (67,9 %) durant la perfusion ou dans les 72 heures suivant celle-ci (0,255 par perfusion). Dix-sept patients (60,7 %) ont subi un total de 49 effets indésirables possiblement reliés à la perfusion (0,189 par perfusion). Quatre patients ont subi des effets indésirables graves : deux cas d'hémolyse, jugés reliés à la thérapie et deux cas, jugés non reliés à la thérapie (un cas de diverticulite sigmoïdienne chronique et un cas de détérioration de la PDIC).

⁴ La force musculaire a été calculée par la somme des forces de huit paires de muscles des membres supérieurs et inférieurs (de l'anglais, MRC sum score).

⁵ La force de préhension maximale des deux mains a été évaluée avec le Vigorimeter, un instrument déjà utilisé pour l'évaluation de cette maladie.

Selon les auteurs, Privigen^{MC} a été efficace et bien toléré comme thérapie d'induction et d'entretien chez les patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique [Léger *et al.*, 2013].

8.4 L'usage du Privigen^{MC} et le risque d'hémolyse

En 2012, CSL Behring a émis une publication sur les facteurs de risque d'hémolyse et d'anémie hémolytique associé à l'utilisation de Privigen^{MC} [CSL Behring Canada nc. (CSLB), 2012].

L'étude de Romberg et ses collaborateurs [2015]

Malgré l'amélioration de la pureté des préparations d'IgIV, la présence d'isoagglutinine anti-A et anti-B provenant du plasma du donneur est considérée comme une cause probable d'hémolyse chez les patients traités avec des IgIV [Romberg *et al.*, 2015]. Dans cette étude, la capacité des processus de fabrication de Sandoglobulin^{MC} (produit lyophilisé stabilisé par le sucrose) et de Privigen^{MC} (solution à 10 % stabilisée par la L-proline) à réduire les titres d'isoagglutinines anti-A et anti-B a été comparée. La méthode de fractionnement utilisée lors de la fabrication de Sandoglobuline^{MC}, similaire à la méthode Cohn, inclut une série d'étapes de précipitation, créant des fractions de produits sanguins (IgG et facteurs de coagulation) de plus en plus pures. Plus récemment, les procédures de fabrication de certaines immunoglobulines intraveineuses comme Privigen^{MC} utilisent une seule étape de précipitation, suivie d'un fractionnement additionnel et d'une chromatographie. Les titres d'isoagglutinines anti-A ont été mesurés par le test d'agglutination indirecte dans des dilutions en série par deux ainsi que par cytofluorométrie des globules rouges liés aux isoagglutinines anti-A (de l'anglais, fluorescence-activated cell sorting, FACS anti-A).

Le titre d'isoagglutinine anti-A a été mesuré sur 248 lots de Sandoglobulin^{MC} et sur 651 lots de Privigen^{MC}. La grande majorité des lots (94 %) préparés par le processus de fractionnement de type Cohn contenaient de un à quatre niveaux de titrage d'isoagglutinines de moins que les lots préparés selon le processus basé sur la chromatographie (non-dilué à 1:4 contre 1:8 à 1:32 respectivement). Le titre médian d'anti-A était de 1:2 pour Sandoglobulin^{MC} et de 1:16 pour Privigen^{MC}. Globalement, le processus de fractionnement de type Cohn a réduit le titre d'isoagglutinine anti-A de cinq niveaux (de 1:512 à 1:16), tandis qu'avec le processus par chromatographie, aucune réduction des isoagglutinines anti-A n'a été observée. L'analyse par FACS anti-A, a aussi montré une réduction de 8,7 fois des globules rouges liés aux isoagglutinines avec la méthode de fractionnement de type Cohn, ce qui correspond à une réduction du titre d'isoagglutinines de plus de trois niveaux. Des résultats similaires ont été observés pour la réduction de l'isoagglutinine anti-B avec le processus de fabrication de type Cohn et le processus utilisant la chromatographie.

Les auteurs ont conclu que le processus de fabrication de Privigen^{MC} basé sur la chromatographie n'a pas la capacité intrinsèque de réduction d'isoagglutinine anti-A comme le processus de fractionnement de type Cohn. Par ailleurs, les auteurs affirment que bien qu'une corrélation entre les titres en isoagglutinines et les événements hémolytiques n'ait pas été clairement établie, des étapes supplémentaires de réduction de la concentration des isoagglutinines devraient être considérées afin de minimiser le risque potentiel d'hémolyse. [Romberg *et al.*, 2015].

L'étude de Hoeffler et ses collaborateurs [2015]

Cette étude décrit les modifications apportées au processus de fabrication de IgPro10 (Privigen^{MC}), soit l'ajout d'une étape de chromatographie d'immunoaffinité afin de réduire la concentration d'isoagglutinines pouvant être responsables de certains événements

hémolytiques graves. Cette étape de chromatographie d'immunoaffinité, introduite entre les étapes de chromatographie par échange d'anion et de nanofiltration, permet de réduire les isoagglutinines anti-A et anti-B de la préparation finale de Privigen^{MC} sans changer les autres étapes du processus.

L'efficacité de l'étape de chromatographie d'immunoaffinité à éliminer les isoagglutinines anti-A et anti-B a été déterminée par FACS par la mesure de la capacité de liaison aux globules rouges de groupes A et B. Les titres en isoagglutinines anti-A et anti-B dans le produit final ont été déterminés avec le test d'agglutination indirecte.

L'introduction d'une étape de chromatographie d'immunoaffinité a permis de réduire les niveaux d'isoagglutinines anti-A de 88 % et anti-B de 90 % dans le produit final d'immunoglobuline G. Cette réduction est équivalente à environ trois niveaux de titrage d'isoagglutinines.

La concentration d'isoagglutinines anti-A et anti-B a été réduite comparativement à 651 lots historiques de Privigen^{MC}, obtenus avec le processus de fabrication non-modifié. Les titres d'isoagglutinines anti-A et anti-B les plus fréquemment observés étaient de 1:16 et 1:8 respectivement. Les titres d'isoagglutinines mesurés sur dix lots de produits issus du nouveau processus de fabrication (six lots de Privigen^{MC} et quatre lots d'Hizentra^{MC}), étaient de trois niveaux de titrage inférieurs aux lots historiques (1:2 pour anti-A et 1:1 pour anti-B) [Hoeffler *et al.*, 2015].

L'étude de Markvardsen et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte prospective et ouverte a évalué le degré d'hémolyse et d'anémie après l'administration de doses élevées d'IgIV ainsi que son association avec le groupe sanguin et le type Rh. Au total, 84 patients ont été traités avec Privigen^{MC} ou Kiovig^{MC} : soit 34 patients affectés par le syndrome post-poliomyélite et nouvellement traités avec Privigen^{MC} (groupe *de novo*) et 50 patients présentant des désordres neuromusculaires⁶ recevant un traitement d'entretien de Privigen^{MC} (groupe chronique). Les patients du groupe *de novo* ont reçu une dose de 0,4 g/kg/jour de Privigen^{MC} pour cinq jours et une dose d'entretien individualisée (maximum de 0,7 g/kg/jour sur trois jours). Parmi les 50 patients du groupe chronique : 28 patients atteints de polyradiculopathie inflammatoire démyélinisant chronique ont reçu Privigen^{MC} à une dose de 1,53 g/kg $\pm$ 0,4 g/kg par jour et 22 patients atteints de neuropathie motrice multifocale ont reçu Kiovig^{MC} à une dose de 1,7 g/kg $\pm$ 0,4 g/kg par jour. La durée de l'étude était de deux semaines. Aucun patient n'a reçu de prémédication. Les tests sanguins (hémoglobine, haptoglobine, réticulocytes, lactate déshydrogénase et bilirubine) ont été effectués avant la thérapie et 14 jours après le premier jour de perfusion afin de mesurer le degré d'hémolyse et d'anémie. La détermination du groupe sanguin a été effectuée avant la thérapie.

Pour l'ensemble de la cohorte, le traitement aux IgIV a été associé à une diminution significative d'hémoglobine de 0,54 mM $\pm$ 0,94 mM ($p < 0,001$) après deux semaines, suivie d'une diminution significative d'haptoglobine de 0,32 μ M $\pm$ 0,41 μ M ($p < 0,001$). Par ailleurs, une augmentation significative des réticulocytes de 37 $\times 10^9/l \pm 69 \times 10^9/l$ ($p < 0,0001$), du lactate déshydrogénase de 33 U/l ± 65 U/l ($p < 0,0001$) et non significative de la bilirubine de 1,4 mM $\pm 7,6$ mM a été observée. Un patient du groupe *de novo* a reçu une transfusion à cause de l'hémolyse.

⁶ Les désordres neuromusculaires de ces 50 patients incluaient la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et la neuropathie motrice multifocale.

Chez les patients du groupe *de novo* qui ont reçu Privigen^{MC}, la diminution de la concentration d'hémoglobine a été plus accentuée (0,9 mM ± 1,2 mM) que chez les patients qui ont reçu une thérapie d'entretien avec Privigen^{MC} (0,4 mM ± 0,8 mM; p = 0,05). Un test de corrélation effectué pour l'ensemble de la cohorte a montré une association significative entre la dose d'IgIV reçue et la variation du taux d'hémoglobine ($R^2 = 0,07$, p < 0,05). Par contre, cette association n'a pas pu être démontrée pour les groupes *de novo* et chronique analysés séparément. La variation du taux d'hémoglobine avant et après l'administration d'IgIV selon les groupes sanguins et les types Rh pour 65 patients sont présentées dans le tableau 9. Une augmentation de la concentration d'hémoglobine à la suite de l'administration d'IgIV a été observée uniquement pour le groupe sanguin O ce qui indique, selon les auteurs, une transfusion d'anticorps dirigés contre les érythrocytes (groupes sanguins A, B et AB).

L'anémie hémolytique a été observée tant en traitement *de novo* qu'en traitement d'entretien chez les nouveaux patients autant que chez les patients chroniques. Se basant sur les résultats de cette étude, les auteurs recommandent que les patients soient informés qu'une hémolyse pourrait survenir lors d'une thérapie à forte dose d'IgIV, qu'elle est dépendante du groupe sanguin et réversible. Si un patient est à risque d'aggravation d'une anémie préexistante, la détermination du groupe sanguin pourrait être utilisée comme guide pour reconsidérer cette thérapie de remplacement [Markvarlsen *et al.*, 2014].

Tableau 9 Variation de la concentration d'hémoglobine avant et après les perfusions d'IgIV, selon les groupes sanguins et le type Rhésus

GROUPE SANGUIN*	N	N ↓/↑Hb	Conc. Hb AVANT IgIV mM (ET)	Conc. Hb APRÈS IgIV mM (ET)	Conc. Hb DIFFÉRENCE mM (ET)	VALEUR P
O	17	2/15	8,5 (0,7)	8,8 (0,8)	0,3 (0,4)	0,002
A	35	28/7	8,4 (1,1)	7,6 (1,1)	- 0,8 (0,9)	< 0,001
B	9	8/1	8,3 (1,1)	7,4 (0,8)	- 0,9 (0,8)	0,01
AB	4	4/0	8,9 (0,5)	6,3 (1,0)	- 2,6 (1,0)	0,01
RhD +	47	28/19	8,5 (1,0)	8,0 (1,1)	- 0,5 (1,0)	< 0,001
RhD -	18	14/4	8,3 (1,0)	7,4 (1,2)	- 0,9 (1,2)	< 0,001

Source : Markvarlsen *et al.*, 2014.

Abréviations : Conc. Hb : concentration en hémoglobine; ET : écart-type; IgIV : immunoglobuline intraveineuse; mM : millimolaire; N : nombre de patients; RhD : type Rhésus; ↓ : diminution; ↑ : augmentation.

* Le groupe sanguin de 19 patients n'a pas été déterminé, 65 patients sont donc considérés dans ce tableau.

8.5 L'usage du Privigen^{MC} et le risque de troubles rénaux

La revue de la littérature de Dantal [2013]

Cette revue de la littérature a pour but d'évaluer le risque d'insuffisance rénale et d'autres troubles rénaux observés avec l'usage des IgIV stabilisées avec le sucrose par rapport aux IgIV stabilisées avec d'autres agents stabilisants. La liste des troubles rénaux secondaires aux IgIV rapportés par la FDA entre 2007 à 2012, pour différents types d'IgIV et leur type de stabilisant, est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 Troubles rénaux observés avec l'usage des IgIV, selon leur type de stabilisant

TROUBLES RÉNAUX SECONDAIRES AUX IgIV	GLYCINE		L-PROLINE
	GAMMAGARD N (%)	GAMUNEX N (%)	PRIVIGEN N (%)*
Anurie	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Hémodialyse	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Rejet de greffe rénale	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Insuffisance rénale	20 (0,21)	24 (0,56)	6 (1,12)
IR chronique	n.d.	n.d.	4 (0,75)
Rejet de greffe	n.d.	n.d.	6 (1,12)
Hémolyse	96 (1,01)	120 (2,79)	13 (2,43)
Anémie hémolytique	44 (0,46)	98 (2,27)	14 (2,62)
Hb-urie	n.d.	21 (0,49)	6 (1,12)
Coombs direct (+)	n.d.	40 (0,93)	4 (0,75)

Source : Dantal, 2013.

Abréviations : Hb-urie : hémoglobinurie; IgIV : Immunoglobuline intraveineuse; IR : insuffisance rénale; n.d. : non déterminé

* Pour Privigen^{MC}, les données ont été disponibles de 2008 à 2012

L'hémolyse représente une cause potentielle d'insuffisance rénale secondaire et principalement rapportée en association avec la glycine (Gamunex^{MC} : 5,29 % des cas rapportés) et la L-proline (Privigen^{MC} : 7,48 % des cas rapportés). Concernant le risque d'insuffisance rénale, les formulations d'IgIV stabilisées avec un autre agent que le sucrose peuvent être considérées équivalentes. Cependant, le choix du type d'immunoglobuline intraveineuses doit se faire en fonction des antécédents, des comorbidités et de la médication de chaque patient [Dantal, 2013].

8.6 L'usage du Privigen^{MC} et le risque d'événements thrombotiques

L'étude de Sridhar et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte rétrospective visait à évaluer l'incidence d'événements thrombotiques le jour de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées homologuées aux États-Unis ainsi que les facteurs de risque potentiels associés à ceux-ci. Les événements thrombotiques ont été vérifiés en utilisant les codes diagnostiques du CIM-9 (Classification internationale des maladies, 9^{ème} édition). Les taux non-ajustés d'événements thrombotiques (par 1 000 personnes) observés le jour de l'utilisation d'immunoglobulines sont présentés au tableau 11.

Un total de 14 944 patients ayant reçu des immunoglobulines a été identifié entre 2008 et 2012. Parmi ceux-ci, 233 patients (15,6 par 1 000 personnes exposées) ont présenté un code diagnostique d'événement thrombotique le jour de l'administration d'immunoglobulines. Les taux d'événements thrombotiques augmentaient selon les groupes d'âge : 7,5 par 1 000 pour les moins de 15 ans, 9,5 par 1 000 pour les 15 à 44 ans, 17,6 par 1 000 pour les 45 à 64 ans et 21,0 par 1 000 pour les plus de 65 ans. Les taux étaient de 16,1 hommes par 1 000 personnes et de 15,1 femmes par 1 000 personnes. Parmi les 233 patients ayant rapporté un événement

thrombotique le jour de l'administration d'immunoglobulines, 71 (30,5 %) avaient subi un événement de nature artérielle, 157 (67,4 %) de nature veineuse et 5 (2,5 %) présentaient les deux types (tableau 11).

Un risque élevé mais non-significatif d'événements thrombotiques a été observé pour Privigen^{MC}. Un risque significativement élevé d'événements thrombotiques a été observé chez les patients de 45 ans ou plus, qui présentaient des antécédents d'événements thrombotiques, de lymphome, de troubles circulatoires pulmonaires, d'abus d'alcool et d'états d'hypercoagulabilité. Pour Privigen^{MC} l'activité procoagulante a été très basse, non quantifiable et les observations de l'étude montraient une diminution du risque des événements thrombotiques pour la période de 2011 à 2012 comparativement à la période de 2008 à 2010. Les auteurs soulignent le besoin d'une évaluation continue de l'activité procoagulante des formulations d'immunoglobulines et des facteurs de risque d'événements thrombotiques associés aux immunoglobulines pour assurer la sécurité des patients [Sridhar *et al.*, 2014].

Tableau 11 Taux non-ajustés de thromboembolies le jour même et le jour suivant le traitement selon le type d'immunoglobuline

TYPE D'IgIV (N)	TE TOTALES MÊME JOUR N (%) [*]	TE ARTÉRIELLES [†] JOUR MÊME N (%) [*]	TE VEINEUSES [‡] JOUR MÊME N (%) [*]	TE JOUR SUIVANT N (%) [*]
Total (14 944)	233 (15,6)	71 (4,8)	157 (10,5)	86 (5,8)
Gammagard ^{MC} liquide (3 684)	49 (13,3)	16 (4,3)	31 (8,4)	26 (7,1)
Privigen ^{MC} (1 013)	22 (21,7)	5 (4,9)	17 (16,8)	3 (3,0)
Octagam ^{MC} (470)	12 (25,5)	4 (8,5)	8 (17,0)	n.r.
Gamunex ^{MC} (2 515)	46 (18,3)	14 (5,6)	32 (12,7)	9 (3,6)
Hizentra ^{MC} (275)	2 (7,3)	1 (3,6)	1 (3,6)	n.r.
Multiples IgIV (4 018)	42 (10,5)	11 (2,7)	28 (7,0)	22 (5,5)

Source : Sridhar *et al.*, 2014.

Abréviations : IgIV : immunoglobuline intraveineuse; N : nombre de patients; n.r. : donnée non rapportée; TE : thromboembolie

^{*} Nombre de cas par 1 000 personnes exposées

[†] Les thromboembolies artérielles incluent : l'infarctus de myocarde, l'angine de poitrine aiguë sans infarctus, l'occlusion des artères cérébrales ou pré-cérébrales, l'attaque ischémique transitoire, l'embolie artérielle, l'athéro-embolie, l'insuffisance vasculaire intestinale aiguë, l'occlusion vasculaire rétinienne, etc.

[‡] Les thromboembolies veineuses incluent : l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'embolie, la thrombose veineuse, la phlébite, la thrombophlébite, la thrombose du sinus veineux intracrânien et la thrombose de la veine porte.

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

D'autres préparations d'immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse sont disponibles au Québec: Gammagard S/D^{MC} (Shire Pharma Canada), Gammagard Liquid^{MC} (Shire Pharma Canada), Octagam^{MC} (Octapharma Canada) et Gamunex^{MC} (Grifols Canada). Les indications approuvées par Santé Canada diffèrent selon la préparation choisie. Une comparaison de ces préparations d'immunoglobulines avec celle de Panzyga^{MC} (Octapharma Canada) présentement en évaluation pour un ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* est présentée au tableau 13.

Tableau 13 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, PIDC, SGB	DIP, DIS, PTI, PIDC	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, 2016b; 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; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; S/D : solvant/détergent; 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 immunologique 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

Privigen^{MC} est le seul produit d'immunoglobuline intraveineuse stabilisé avec de la L-proline disponible au Québec. De plus, Privigen^{MC} est exempt de sucre et contient très peu de sel ($\leq 0,1$ mmol/l) et subit un processus de réduction d'isoagglutinine (système IsoLo) lors de sa fabrication.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Privigen^{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 Privigen^{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 Privigen^{MC}

FORCES	LIMITES
Stein <i>et al.</i> , 2009	
▪ Étude prospective menée auprès de 80 adultes, enfants et adolescents ▪ Multicentrique et de phase III ▪ Objectifs et résultats bien présentés ▪ Analyses en intention de traiter	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et sans groupe comparateur ▪ La validité externe de l'étude pourrait être affectée : ○ Tous les patients devaient avoir été traités avant l'étude avec des IgIV à chaque 3 à 4 semaines pendant au moins 6 mois et devaient avoir eu une concentration documentée supérieure ou égale à 4 g/l en IgG à au moins une reprise. ○ Les patients qui ont eu des effets indésirables graves associés aux immunoglobulines ou d'autres produits sanguins, qui étaient atteints d'un déficit sélectif en IgA, qui souffraient d'hyperprolinémie ainsi que les femmes enceintes, planifiant une grossesse ou les femmes qui allaitent étaient exclus.
Church <i>et al.</i> , 2009	
▪ Étude prospective, de phase III, menée auprès d'une population pédiatrique	▪ Étude ouverte et à branche unique ▪ La validité externe de l'étude pourrait être affectée : ○ Les patients sélectionnés étaient traités avant l'étude avec IgIV pendant au moins six mois. Ils ont répondu à la thérapie et ont eu au moins un résultat de concentration sanguine supérieure ou égale à 4 g/l. ○ Les patients qui ont eu des allergies aux immunoglobulines ou autres produits sanguins, des déficits en IgA ou des anticorps anti-IgA, des migraines, de l'hyperprolinémie ou des cancers lymphoïdes ont été exclus.

Dorsey <i>et al.</i> , 2014	
- Grande étude multicentrique menée auprès de 72 patients atteints d'une grande variété de déficit immunitaire primaire⁷ et secondaire 23 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à 16 ans), les patients avec déficit immunitaire secondaire aux cancers lymphoïdes (trois enfants avec formes sévères de déficit immunitaire ont été inclus et analysés séparément)	- Étude rétrospective, non-contrôlée, sans groupe comparateur - Population hétérogène (1 mois à 90 ans)
Lozano-Blasco <i>et al.</i> , 2014	
Étude prospective menée sur un groupe particulier d'enfants et d'adolescents avec déficit immunitaire primaire et qui ont eu des effets indésirables graves ou fréquents à la suite de l'administration d'une autre formulation d'IgIV.	- Petite cohorte de 8 enfants et adolescents - Étude ouverte, non-contrôlée, sans groupe comparateur⁸ - Étude de courte durée (six mois) - Les effets indésirables des autres IgIV (recueillis de façon rétrospective) ont été comparés aux effets indésirables de Privigen^{MC} (recueillis de façon prospective), pour le même groupe de patients. Chaque individu a reçu les deux types d'IgIV, les facteurs confondants peuvent varier dans les deux périodes comparées et peuvent donner des résultats biaisés.
Robak <i>et al.</i> , 2009	
- Étude multicentrique, prospective et de phase III - Analyses en intention de traiter	- Étude ouverte, à branche unique, non-contrôlée et sans groupe comparateur - Population hétérogène (12 ans à 65 ans) - Étude de très courte durée : le suivi des patients est arrêté au 29^e jour, même si le nombre des plaquettes a diminué de façon continue. - Le suivi au 59^e et 85^e jour après Privigen^{MC} a été effectué seulement pour les patients répondants à la thérapie (avec un nombre normale des plaquettes après la thérapie) - Cinq patients ont reçu une médication concomitante interdite pendant l'étude; en conséquence, seulement les mesures d'efficacité effectuées avant la prise de cette médication ont été incluses dans l'analyse.

⁷ Immunodéficience commune variable, agammaglobulinémie liée au sexe, syndrome de Wiskott-Aldrich, immunodéficience combinée grave.

⁸ C'est une étude de cas-croisée : les patients de l'étude ont reçu les deux interventions : avant l'étude, des immunoglobulines intraveineuse, autres que Privigen^{MC} (10 % et stabilisé avec la glycine) et au début de l'étude, tous ont été traités avec Privigen^{MC}.

Léger <i>et al.</i> , 2013	
▪ Étude multicentrique, prospective, de phase III ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Étude ouverte, à branche unique et non-contrôlée, menée auprès de 28 adultes diagnostiqués avec PDIC ▪ Groupe comparateur historique
Markvardsen <i>et al.</i> , 2014	
▪ Étude prospective de cohorte, menée auprès de 84 patients souffrant de troubles neurologiques	▪ Étude ouverte et de très courte durée (deux semaines)
Dantal, 2013	
▪ Revue de la littérature pour évaluer la corrélation entre les types d'IgIV selon leur type de stabilisant et les troubles rénaux observés avec leur utilisation	▪ Manque de définitions homogènes des troubles rénaux à l'étude (différences entre les termes des troubles rénaux utilisés par les professionnels de santé par rapport au public) ▪ Les données reliées aux effets indésirables et à l'utilisation des IgIV n'étaient pas assez détaillées pour les évaluer correctement ▪ La conclusion finale de la revue est limitée et elle doit être interprétée avec précaution
Sridhar <i>et al.</i> , 2014	
▪ Étude de cohorte pour évaluer l'apparition des événements thrombotiques chez 14 944 patients traités avec des immunoglobulines intraveineuses	▪ Étude rétrospective qui a utilisé une banque des données de prescriptions médicales avec des codes diagnostiques, qui pourrait sous-estimer le nombre réel d'événements thrombotiques ▪ Manque des données cliniques pour valider le diagnostic des événements thrombotiques, pour la dose et la vitesse d'administration d'immunoglobulines et pour d'autres facteurs de risque d'événements thrombotiques

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.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Overview of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Technology Overview 50. Ottawa, ON : ACMTS / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/298_Intravenous_Immunoglobulin_CIPD_to_e.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.
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.
- 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.
- 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, Borte M, Taki H, Nelson Jr RP, Sleasman JW, Knutsen AP, et al. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2009;22(2):53-62.
- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.
- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* 2014;5:626.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine) Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2015. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Privigen/FR/Privigen-Monographie-de-produit.pdf>.
- CSL Behring Canada. Association of hemolysis following the use of Privigen® [Immune Globulin Intravenous (Human)], and related labeling update. Ottawa, ON : CSL Behring Canada,

- Inc.; 2012. Disponible à :
http://www.cslbehring.ca/docs/413/853/privigen%20pc_clean_2012-05-24.pdf.
- Dalakas MC. Update on the clinical use and mechanisms of action of IVIG in the treatment of autoimmune neurological disorders. Alexandria, VA : National Home Infusion Association (NHIA); 2010. Disponible à : <http://www.nhia.org/septoct10supplement/ivig-supplement-septoct10.pdf>.
- Dantal J. Intravenous immunoglobulins: In-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275-84.
- Dorsey MJ, Ho V, Mabudian M, Soler-Palacin P, Dominguez-Pinilla N, Rishi R, et al. Clinical experience with an L-proline-stabilized 10 % intravenous immunoglobulin (Privigen®): Real-life effectiveness and tolerability. *J Clin Immunol* 2014;34(7):804-12.
- European Medicines Agency (EMA). Privigen. Human normal immunoglobulin. EMEA/H/C/000831. Londres, Angleterre : EMA; 2008. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000831/WC500043078.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). Vaccines, Blood & Biologics. July 26, 2007 Approval Letter [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2007. Disponible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm069978.htm>.
- Hoeffler L, Glauser I, Gaida A, Willmann K, Marques Antunes A, Siani B, et al. Isoagglutinin reduction by a dedicated immunoaffinity chromatography step in the manufacturing process of human immunoglobulin products. *Transfusion* 2015;55(Suppl 2):S117-21.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.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.
- Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009;73(1):39-45.
- Léger JM, De Bleeker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130-40.
- Lozano-Blasco J, Martin-Mateos MA, Alsina L, Dominguez O, Giner MT, Piquer M, et al. A 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(2):136-41.

- Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. *Eur J Neurol* 2014;21(1):147-52.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013.
- 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>.
- Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009-15.
- 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.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
- 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.
- Romberg V, Hoeffler L, El Menyawi I. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titers in intravenous immunoglobulin products. *Transfusion* 2015;55(Suppl 2):S105-9.
- Société canadienne du sang (SCS). Immunoglobulines intraveineuses. Ottawa, ON : SCS; 2014. Disponible à : <https://www.blood.ca/sites/default/files/intravenous-immune-globulin-table-2014-07-19-fr.pdf>.
- 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.
- Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermeylen C, Bichler J. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009;29(1):137-44.

- Wasserman RL, Church JA, Peter HH, Sleasman JW, Melamed I, Stein MR, Bichler J.
Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. Eur J Pharm Sci 2009;37(3-4):272-8.
- Wimperis J, Lunn M, Jones A, Herriot R, Wood P, O'Shaughnessy D, Qualie M. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second Edition Update Working Group. Londres, Angleterre : Department of Health (DoH); 2011. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf.