

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(septembre 2005)

### « GAMMANORM, 165 mg/ml solution pour injection (voie sous-cutanée et intramusculaire) »

#### INTRODUCTION

Le 18 janvier 2005, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée aux laboratoires Octapharma France, pour la spécialité Gammanorm® 165 mg/ml, solution pour injection. Gammanorm® est une solution d'immunoglobulines humaines administrées par voie extra-vasculaire (voies sous-cutanée et intra-musculaire).

Gammanorm® est indiqué dans le :

- Traitement de substitution, chez les adultes et les enfants, des déficits immunitaires primitifs, comme :
  - agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales,
  - déficit immunitaire commun variable (DICV),
  - déficit immunitaire combiné sévère,
  - déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.
- Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Le procédé de fabrication de Gammanorm® est identique à celui de Gammaglobulin Kabi® (nommé par la suite Gammaglobulin Pharmacia® après un changement de titulaire d'AMM), qui est une solution d'immunoglobulines humaines commercialisée en Suède depuis 1966. La seule différence entre ces deux produits est un contenu moindre en anticorps anti-hépatite A, dépendant de la sélection des donneurs. Par conséquent, Gammanorm® n'est pas indiqué pour la prophylaxie de l'hépatite A. Gammanorm® est autorisé en Suède depuis 1995 et, également à ce jour, au Danemark, en Norvège et en Islande.

Aucun essai clinique n'a été réalisé spécifiquement avec la spécialité Gammanorm®. La documentation fournie consiste en une compilation des données publiées sur Gammanorm® et son prédécesseur Gammaglobulin Kabi® /Gammaglobulin Pharmacia®, soit :

- 4 études d'efficacité biologique chez :
  - 23 patients traités pendant 18 mois (100 mg/kg/semaine)
  - 165 patients traités pendant 5 mois à 9 ans (220-465 mg/kg/mois)
  - 9 femmes enceintes traitées à la posologie de 100 mg/kg/semaine
  - 8 enfants de moins de 12 ans traités pendant 3 ans (58-149 mg/kg/semaine)
- 2 études d'efficacité clinique chez :
  - 25 patients traités pendant 10 à 46 mois (100 mg/kg/semaine)
  - 17 patients traités à la posologie de 50 mg/kg/semaine.

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble de ces 6 études aux quelles ont été ajoutées des données issues d'une étude réalisée chez 50 patients traités pendant 6 mois (100 mg/kg/semaine administrés à vitesse rapide) et d'une expérience post-marketing ayant induit 308 000 injections entre 1995 et 2003 (expérience de post-marketing).

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Gammanorm® est une solution d'immunoglobulines (Ig) humaines normales à 16,5%, préparée selon un procédé de fractionnement basé sur la méthode de Cohn, à partir de plasmas humains de donneurs volontaires non rémunérés. Une étape solvant/détergent est utilisée pour l'inactivation virale. La teneur en protéines humaines est de 165 mg/ml, dont au moins 95% d'IgG. La teneur maximale en IgA est de 0,05%.

Les études de qualité et de sécurité du produit fini n'ont pas montré de risque particulier.

## 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité aiguë.

## 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

- Vaniewski et al. (1993)

Cette étude a été réalisée chez 23 patients présentant un déficit immunitaire commun variable (DICV) et traités par Gammaglobulin Kabi® par voie sous-cutanée pendant 18 mois à la dose de 100 mg/kg/semaine.

Parmi eux, 17 patients avaient été préalablement traités par voie intramusculaire ou intraveineuse : 11 ont eu des injections hebdomadaires (groupe I) et 6 des injections quotidiennes pendant les 5 premiers jours puis des administrations hebdomadaires (groupe II). Le troisième groupe de 6 patients n'avait jamais été traité (groupe III).

Les concentrations plasmatiques d'IgG à l'état d'équilibre ont été atteintes en une semaine lors d'une administration quotidienne les 5 premiers jours et en 6 mois lors d'une administration hebdomadaire.

Concentrations sériques en IgG (g/L)	Groupe I (n=11)	Groupe II (n=6)	Groupe III (n=6)
Au moment du diagnostic	1,3 ± 1,2	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,4
Avant le traitement par voie sous-cutanée	4,8 ± 3,4	6,7 ± 2,8	2,2 ± 1,4
A 6 mois de traitement	8,2 ± 1,6	11,5 ± 3,7	8,2 ± 1,8
A 18 mois de traitement	10,2 ± 1,5	11,2 ± 4,2	9,5 ± 1,1

- Gardulf et al. (1995)

Dans cette étude multicentrique, 165 patients atteints d'une immunodéficience primitive ont été traités par IgG par voie sous-cutanée (soit par Gammanorm®, soit par Gammaglobulin Kabi®) pendant une durée de 5 mois à 9 ans (durée moyenne de 3 ans), soit :

- 101 patients étaient atteints d'un déficit immunitaire commun variable (DICV),
- 7 étaient atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X (ALX),
- 57 étaient atteints d'un déficit en sous-classes d'IgG associé (n=5) ou non (n=52) à un déficit en IgA.

Les patients ont été traités avec des doses comprises entre 220 et 465 mg/kg/mois administrées hebdomadairement. Dans le sous-groupe de patients atteints d'hypogammaglobulinémie primitive (DICV ou ALX) n'ayant jamais été traitée, la concentration d'IgG à 6 mois était de 6,4 g/L [2,3-11,0]. Une corrélation a été établie entre les doses mensuelles d'Ig administrées et les concentrations sériques d'IgG atteintes.

- Gardulf et al. (2001)

Neuf femmes enceintes atteintes d'immunodéficience (6 déficits immunitaires communs variables et 3 déficits en sous-classes d'IgG) ont été traitées par Gammaglobulin Kabi® (n=3) ou par Gammanorm® (n=6) à la posologie de 100 mg/kg/semaine. Chez les femmes atteints d'un déficit immunitaire commun variable, les concentrations sériques d'IgG au moment de l'accouchement étaient comprises entre 6 et 8,3 g/L avec un rapport de concentrations dans le sang de cordon/ concentrations plasmatiques maternelles de 1-1,5. Les sous-classes d'IgG ont été transmises aux enfants.

- Abrahamsen et al. (1996)

Parmi les 26 enfants de moins de 12 ans inclus dans cette étude, 8 enfants atteints d'une immunodéficience ont eu une exploration de leur concentration en IgG. Ces enfants ont été traités par Gammaglobulin Pharmacia® par voie sous-cutanée pendant environ trois ans. Les posologies étaient comprises entre 58 et 149 mg/kg/semaine et les concentrations plasmatiques d'IgG atteintes étaient comprises entre 5,2 et 9,6 g/L. Des données supplémentaires (obtenues chez 3 enfants) confirmant les résultats de cette étude ont été fournies ultérieurement.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Effet clinique

- Gardulf et al. (1991)

Cette étude a été réalisée chez 25 patients atteints d'hypogammaglobulinémie et traités par Gammaglobulin Kabi® à la posologie de 100 mg/kg/semaine pendant 10 à 46 mois. Au total, 3232 injections ont été réalisées.

Pendant le traitement, les patients ont été hospitalisés en moyenne 0,2 jours par an pour infection respiratoire.

- Hammarström et al. (1995)

Cette étude a été réalisée chez 17 patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire (dû à une leucémie lymphoïde chronique chez 14 patients, à une maladie de Waldenström chez 2 patients et à un lymphome chez un patient). Ils ont été traités par une administration sous-cutanée (50 mg/kg/semaine) de Gammaglobulin Pharmacia®. Par rapport aux traitements précédents, ce traitement a été associé à une réduction significative du nombre d'hospitalisations dues à une infection et du nombre de traitements antibiotiques.

### 4.2. Tolérance

Le profil de tolérance de Gammanorm® a été évalué à partir des études publiées citées précédemment, d'une étude lors de laquelle les patients ont été traités par des administrations à vitesse rapide et d'une expérience post-marketing.

- Gardulf et al. (1991)

Parmi les 25 patients inclus dans cette étude :

- 30 réactions systémiques modérées (vertiges, nausées, céphalées) ont été rapportées chez 8 patients. Ces réactions n'ont pas nécessité d'arrêt des perfusions.
- des réactions locales modérées et transitoires sont survenues en début de traitement chez 25 patients.

- Gardulf et al. (1995)

Dans cette étude, 33 168 injections sous-cutanées ont été réalisées :

- 106 réactions systémiques de sévérité modérée (6) et bénigne (100) sont survenues ;
- aucune réaction grave ou choc anaphylactique n'ont été rapportés ;
- 87% des patients ont eu, au moins une fois, des réactions locales au site d'injection (rougeur, induration, douleur, gonflement)

- Abrahamsen et al. (1996)

Dans cette étude, 10 enfants sur 26 ont eu un érythème local.

- Hansen et al. (2002)

Cette étude a été réalisée avec une vitesse d'administration rapide d'Ig par voie sous-cutanée. Cinquante patients atteints d'un déficit immunitaire ont été traités avec une posologie moyenne de 100 mg/kg/semaine pendant 6 mois. Parmi eux, 44 ont été traités par Gammanorm®.

- 4 patients ont rapporté des réactions systémiques bénignes (céphalées, nausées, vertiges et frissons).
- Les réactions locales les plus fréquentes ont été les rougeurs, gonflements et douleurs. Un seul patient a dû arrêter les injections rapides en raison de réactions locales importantes.

- Expérience post-marketing (février 1995 - juin 2003)

Au cours de cette surveillance, 308 000 injections hebdomadaires de Gammanorm® ont été administrées. Deux réactions graves ont été rapportées :

- une thrombocytopénie chez un patient co-traité par rofecoxib . A l'arrêt des deux traitements, les plaquettes se sont normalisées. Il est à noter que la thrombocytopénie est un événement indésirable rare attendu avec le rofecoxib

- un choc anaphylactique avec difficultés à respirer et courte perte de conscience chez un patient traité pendant 16 mois par Gammanorm®. Il est à noter que le choc anaphylactique fait parti des effets indésirables attendus.

Aucun effet indésirable inattendu n'est survenu.

Aucune réaction systémique ou réaction locale importante n'a été rapportée ni dans l'étude des patients ayant un déficit immunitaire secondaire (Hammarström et al., 1995) ni dans l'étude des 9 femmes enceintes (Gardulf et al., 1991).

## **5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE**

Le rapport bénéfice/risque de Gammanorm® s'avère favorable sur la base des données d'efficacité et de tolérance cliniques fournies.

## **CONCLUSION**

Une AMM a été octroyée pour Gammanorm® dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et les enfants, ainsi que dans le traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Gammanorm® pouvant être utilisé à domicile, les laboratoires Octapharma se sont engagés à fournir un carnet patient, après évaluation et autorisation de ce document par l'Afssaps, afin d'assurer un meilleur suivi du traitement en y reportant les numéros des lots administrés, ainsi que les effets indésirables rencontrés. Le carnet patient sera remis par le pharmacien au patient et sera conservé par ce dernier. Il favorise ainsi la transmission des informations et la communication entre l'ensemble des acteurs de santé impliqués dans un traitement à domicile du type de Gammanorm®.