

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion

INTRODUCTION

Le 24 décembre 2009, une autorisation de mise sur le marché a été octroyée à LFB-Biomédicaments, pour la spécialité CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion.

CLAIRYG est une solution d'immunoglobulines humaines normales administrée par voie intraveineuse (Iv), prête à l'emploi et dépourvue de maltose et de saccharose.

Les indications sont les suivantes:

Traitement substitutif:

Déficits immunitaires primitifs tels que:

- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- syndrome de Wiskott Aldrich.

Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur:

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.

Syndrome de Guillain Barré.

Maladie de Kawasaki.

Allogreffe de moelle osseuse

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Ce médicament se présente sous forme d'une solution pour perfusion (50 mg/ml) en 5 présentations différentes : 1g /20 ml, 2,5g/50 ml, 5g/100 ml, 10g/200 ml et 20g/400 ml. La solution est limpide ou légèrement opalescente, incolore, brun pâle ou jaune pâle, isotonique au plasma.

La substance active contenue dans CLAIRYG est l'Immunoglobuline humaine normale obtenue à partir du plasma humain.

La distribution des sous-classes d'Ig G (valeurs usuelles) est la suivante :

- IgG1 : 55 – 67 %
- IgG2 : 29 – 37 %
- IgG3 : 1 – 4 %
- IgG4 : 1 – 3 %

La teneur en Ig A est au maximum de 0.022 mg/ml.

Les données relatives au plasma pour fractionnement sont en accord avec le certificat PMF (dossier de référence du plasma) du laboratoire (LFB-Biomédicaments) réévalué annuellement.

L'immunoglobuline humaine est extraite du plasma humain de donateurs volontaires, anonymes et non rémunérés.

Le procédé est réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et comprend les étapes suivantes : prépurification du plasma (cryoséparation par cryoprécipitation), précipitation éthanolique (16% m/m), fractionnement à l'acide caprylique (pH 4.8 +/- 0.1), étapes de purification successives par chromatographies contribuant à la maîtrise du profil de pureté et de sécurité virale, différentes étapes de filtration et d'ultrafiltration et deux étapes dédiées à l'inactivation/élimination virale (traitement solvant/détergent et nanofiltration 20 nm).

CLAIRYG est ensuite formulé avec de l'eau pour préparations injectables, du mannitol, de la Glycine et du Polysorbate 80. CLAIRYG est iso-osmolaire [270 mosmol/kg ; 330 mosmol/kg] la valeur physiologique du plasma étant comprise entre [280 mosmol/kg ; 303 mosmol/kg].

Le vrac purifié obtenu est réparti de manière aseptique dans des flacons en verre de type I munis de bouchons bromobutyle.

Les études de stabilité sur le produit fini ont été menées conformément aux recommandations ICH Q5C. Une durée de conservation de 2 ans à une température comprise entre 2 et 8°C est accordée. Le produit peut être aussi sorti du réfrigérateur, sans y être remis, pour une durée maximale de 1 an à une température ne dépassant pas 25°C et sans dépasser la durée de conservation initiale. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Les données précliniques obtenues sur la base d'études de toxicité conventionnelles n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité à doses répétée et de toxicité sur la reproduction chez l'animal sont impossibles à réaliser en raison de l'induction, chez l'animal, d'anticorps dirigés contre la protéine humaine (ou contre les protéines hétérologues).

Aucun potentiel mutagène n'a pu être mis en évidence.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été conduite avec CLAIRYG et il n'y a pas d'expérience chez la femme enceinte. Bien qu'aucune réaction indésirable sur le fœtus n'ait été observée, les IgIV ne doivent être administrées chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie.

Les immunoglobulines humaines normales passent dans le lait mais aucun effet indésirable n'est attendu chez le nouveau-né.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

La pharmacocinétique de la spécialité CLAIRYG a été caractérisée par une étude conventionnelle menée dans les déficits immunitaires primitifs (DIP), telle que recommandée dans la « Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) » (CPMP/BPWG/388/95 rev.1). Ainsi, la pharmacocinétique du produit doit être évaluée chez des patients présentant un syndrome d'immunodéficience primaire, l'objectif étant de vérifier que les concentrations résiduelles obtenues avec la nouvelle solution à l'état d'équilibre ne sont pas inférieures aux concentrations cibles de 4-6 g/l.

L'objectif pharmacocinétique principal de l'étude IGNG-0612 de phase II/III multicentrique, prospective, contrôlée, en ouvert, non randomisée et séquentielle a été d'évaluer, à l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques résiduelles obtenues avec la solution CLAIRYG proposée et de les comparer à celles obtenues avec TEGELINE, la solution de référence.

Les 22 patients DIP étaient traités par TEGELINE depuis au moins trois mois au rythme d'une perfusion toutes les 3 ou 4 semaines et les concentrations résiduelles étaient mesurées après chaque administration. Après cette phase, les patients continuaient le traitement avec la solution CLAIRYG au même rythme, et ce pendant une période de 6 mois. Les concentrations résiduelles d'IgG étaient estimées de la même façon.

Vingt et un (21) patients ont été analysés pour le critère principal (1 patient exclu pour administration irrégulière de TEGELINE). Au cours de ces 9 mois, la posologie moyenne était de 446,6 [285.7;608.1] mg/kg toutes les 3 (31.8% des patients) à 4 semaines (68.2% des patients). Conformément à l'objectif principal de l'étude, les moyennes des concentrations résiduelles ont été mesurées pour chaque traitement puis comparées au moyen d'un test classique de comparaison des

moyennes. Aussi, un test d'équivalence (estimation de l'intervalle de confiance de la différence Test-Référence) a été réalisé. Les moyennes des concentrations résiduelles obtenues avec TEGELINE ($8,05 \pm 1.34$ g/l) et CLAIRYG ($9,17 \pm 1.72$ g/l) sont comparables et restent supérieures aux taux seuils de 4 à 6 g/l. L'intervalle de confiance du rapport CLAIRYG / TEGELINE, *i.e* [109% ; 118%] reste dans les limites d'équivalence habituelles, *i.e* [80% ; 125%].

En outre, la demi-vie médiane de CLAIRYG est de 34 jours, ce qui est comparable à celle de TEGELINE et des autres IgIV.

4. DONNEES CLINIQUES

Conformément aux exigences de la « Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) » (CPMP/BPWG/388/95 rev.1), deux études cliniques, l'une dans le traitement de substitution (IGNG-0612) et l'autre dans l'immunomodulation (IGNG-0613), ont été réalisées à l'appui de l'ensemble des indications revendiquées.

4.1. Données d'efficacité

L'étude IGNG-0612 dans les DIP a été réalisée pendant 6 mois chez 22 patients. Comme précédemment mentionné dans l'évaluation de la pharmacocinétique, les moyennes des concentrations résiduelles obtenues avec TEGELINE et la nouvelle solution CLAIRYG chez les 21 patients sont comparables, avec des valeurs supérieures aux concentrations seuils de 4 à 6 g/l. L'objectif principal a donc été atteint. La comparaison des taux d'infections et d'utilisation d'antibiotiques entre la période sous TEGELINE et celle sous CLAIRYG faisait partie des objectifs secondaires de l'étude. Ainsi, la fréquence des infections a été évaluée rétrospectivement pendant la période de 3 mois avant inclusion (sur la base des dossiers médicaux) et prospectivement 3 mois après l'inclusion sous TEGELINE puis 6 mois sous CLAIRYG. Sur les 22 patients analysés pour ce critère, 83 infections sont survenues chez 20 patients pendant la période d'étude et étaient réparties comme suit : 29 infections survenues chez 14 patients pendant la période de traitement par TEGELINE (de 3 mois) et 54 chez 19 patients sous CLAIRYG (de 6 mois). Le taux annualisé médian est estimé à 4.3 infections [0 ; 15.1] pour CLAIRYG et à 4.35 infections [0 ; 21.8] pour TEGELINE. Aucune infection bactérienne sévère n'est survenue avec CLAIRYG ou avec TEGELINE. Aucun patient n'a été hospitalisé, quel que soit le traitement. Au regard de la prévention des épisodes infectieux, le laboratoire a indiqué que l'analyse avait été rendue difficile par le design de l'étude, eu égard à l'effet de saisonnalité et à la sous-notification potentielle. Ainsi, l'augmentation des infections pour les patients traités par CLAIRYG serait liée au fait que le traitement ait eu lieu au cours de l'hiver et du printemps et que, rapporté au temps d'exposition à l'immunoglobuline, le nombre d'infections pour CLAIRYG est comparable à celui de TEGELINE. Pour ce qui concerne la proportion d'infections traitées par antibiotiques, elle était la même entre les 2 groupes : 11 (38%) et 23 (43%) infections pour TEGELINE et CLAIRYG respectivement.

Il est à noter que 11 patients ont reçu un traitement par corticostéroïdes pendant la période de l'étude, constituant des déviations au protocole puisque les corticostéroïdes favorisent les infections et peuvent entraîner des biais dans l'évaluation de l'efficacité. Cependant, quelle que soit la période de traitement considérée, la proportion de patients avec infections sous corticoïdes était comparable à celle des patients avec infections mais sans corticoïdes, indiquant que la prise de corticoïdes n'a pas favorisé la survenue d'infections pendant l'étude.

L'étude IGNG-0613 de phase II/III multicentrique, prospective, non comparative, en ouvert a évalué l'efficacité de CLAIRYG chez des patients présentant un épisode de thrombocytopénie aigue (taux de plaquettes $\leq 25 \times 10^9/L$) dans un contexte de Purpura Thrombopénique Auto-Immune (PTAI). Une dose unique de 1g/kg de CLAIRYG était administrée au jour 1 suivie d'une seconde administration au jour 3 si le taux de plaquettes était $< 50 \times 10^9/L$. Le critère primaire était le nombre de patients ayant atteint un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ dans les 96h (jour 5) suivant la première perfusion. Le recours à d'autres alternatives médicamenteuses contre l'AITP, les manifestations cliniques (changement des signes cliniques hémorragiques) et les paramètres biologiques étaient également évalués. L'évaluation de la tolérance faisait partie des objectifs secondaires. Parmi les 20 patients inclus, 17 ont été évalués en termes d'efficacité. A l'inclusion, 5 patients avaient une numération plaquettaire comprise entre 20 et $25 \times 10^9/L$, bien que la Note for Guidance recommande un seuil d'environ $20 \times 10^9/L$. Considérant que ces patients présentaient tous des numérations plaquettaires proches de $20 \times 10^9/L$ ou étaient à risque de saignement, leurs inclusions ont été considérées comme acceptables. Le

taux de réponse du critère primaire était de 94.1% avec un intervalle de confiance de [71.3% ; 99.9%] (soit 16 patients répondeurs sur 17) dans les 96 premières heures (Jour 5). Un patient a eu une réponse partielle (taux de plaquettes $\geq 30 \times 10^9/L$ et un doublement de la valeur à la baseline). La réponse était obtenue rapidement (moyenne de 2 jours), après une seule injection pour 11 patients (64.7%) au jour 3, et après une seconde injection pour 6 patients. La durée moyenne de réponse (maintien de la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$) chez les répondeurs était de 12 [3; 29] jours. La réponse était le plus souvent transitoire et une rechute (définie par un taux de plaquettes $\leq 25 \times 10^9/L$ durant le suivi après avoir atteint un taux $\geq 50 \times 10^9/L$ après le traitement) a été observée chez 12 des 16 répondeurs durant la période d'observation de 30 jours avec un délai de rechute médian de 21 jours [7 ;29], essentiellement liée à l'action transitoire des immunoglobulines. Les symptômes de saignement disparaissaient rapidement au bout de 2 jours après la 1ère perfusion chez 8 des 12 patients présentant des signes variables hémorragiques à l'inclusion (purpura cutané le plus fréquemment). Pour ce qui concerne l'utilisation de traitement concomitant, cela a été nécessaire chez 6 des 17 patients (35.3%).

4.2 Données de sécurité

Pour ce qui concerne l'étude IGNG-0612, 22 patients (moyenne d'âge : 42 ans, 14 hommes) ont été traités pendant 3 mois par TEGELINE et pendant 6 mois par CLAIRYG, correspondant respectivement à 72 et à 146 administrations. Parmi les 22 patients, 19 ont eu 67 événements indésirables : 18 sont rapportés chez 12 patients (54.5%) traités par TEGELINE (dont 2 sont graves) et 49 événements sont rapportés chez 17 patients (77.3%) sous CLAIRYG (dont 3 graves). Il faut rappeler que le temps d'exposition sous CLAIRYG est deux fois plus long, ce qui pourrait expliquer cette fréquence plus importante sous CLAIRYG que sous TEGELINE. En effet, le calcul du nombre d'événements par perfusion et par mois d'exposition indique qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Au regard de la tolérance immédiate aux perfusions (dont les effets surviennent durant la perfusion ou dans les 1 à 24h et les 48h de la perfusion), 19 effets indésirables ont été observés chez 10 patients (6 chez 4 patients traités par TEGELINE et 13 chez 8 patients traités par CLAIRYG). La toux était l'effet le plus fréquent. Trois cas d'événements graves ont été observés, dont 2 (hépatite C et ulcère gastrique) survenus sous CLAIRYG, considérés par l'investigateur comme non reliés au traitement. Il n'y a pas eu de décès.

Pour ce qui concerne l'étude IGNG-0613, 19 patients (moyenne d'âge : 60 ans, 13 hommes) ont été traités par CLAIRYG, 58% des patients n'ont reçu qu'une administration et 42% en ont reçu 2, pour un total de 27 perfusions. Parmi les 19 patients en ITT, 17 patients ont eu 45 événements indésirables, dont 6 graves (chez 5 patients). Vingt-neuf (29) effets indésirables chez 17 patients étaient associés de façon temporelle aux perfusions. Les effets les plus fréquemment rapportés étaient fièvre, maux de tête, aggravation de l'hypertension, insomnie et nausées. Au regard des événements graves, 6 cas ont été rapportés chez 5 patients, dont 4 ont été hospitalisés pour aggravation ou rechute de la thrombocytopénie et 1 pour une augmentation de pression artérielle. Ils ont été considérés par l'investigateur comme non reliés au traitement. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude. Aucun cas d'hémolyse et d'insuffisance rénale aiguë n'ont été observés.

Tous les effets indésirables observés dans ces deux études incluant un total de 41 patients sont des effets indésirables décrits pour les immunoglobulines d'une façon générale.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Sur la base des études du dossier initial et des clarifications fournies par le laboratoire LFB-Biomédicaments, qui satisfont aux exigences de la Note for Guidance actuellement en vigueur, la spécialité CLAIRYG présente un rapport bénéfice/risque considéré comme favorable dans les indications revendiquées dans le cadre des traitements substitutif et immunomodulateur.

En vue de conforter les données d'efficacité de CLAIRYG dans les DIP, il a été demandé au laboratoire de soumettre, et ce avant la commercialisation de leur spécialité, au minimum les résultats intermédiaires à un an de suivi des patients inclus dans l'étude à long-terme IGNG-0629 d'efficacité et de sécurité.

Les laboratoires proposent une pharmacovigilance de routine, ainsi qu'un questionnaire pour l'insuffisance rénale aiguë, ce qui est acceptable.

6. CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire LFB-Biomédicaments pour sa spécialité CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion dans les indications suivantes :

Traitement substitutif:

Déficits immunitaires primitifs tels que:

- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie congénitale,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- syndrome de Wiskott Aldrich.

Myélome ou leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH.

Traitement immunomodulateur:

Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez les enfants ou les adultes en cas de risque hémorragique important ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.

Syndrome de Guillain Barré.

Maladie de Kawasaki.

Allogreffe de moëlle osseuse

Les posologies recommandées sont résumées dans le tableau suivant :

Indication	Dose	Fréquence des injections
<p>Traitement substitutif dans les déficits immunitaires primitifs</p> <p>Traitement substitutif dans les déficits immunitaires secondaires</p> <p>Enfants infectés par le VIH</p>	<p>- dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg</p> <p>- dose d'entretien : 0,2 à 0,8 g/kg</p> <p>0,2 à 0,4 g/kg</p> <p>0,2 à 0,4 g/kg</p>	<p>- toutes les 2 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l</p> <p>- toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un taux résiduel d'IgG d'au moins 4 à 6 g/l</p> <p>- toutes les 3 à 4 semaines</p>
<p>Traitement immunomodulateur :</p> <p>Purpura thrombopénique idiopathique</p> <p>Syndrome de Guillain-Barré</p> <p>Maladie de Kawasaki</p>	<p>0,8 à 1 g/kg ou 0,4 g/kg/j</p> <p>0,4 g/kg/j</p> <p>1,6 à 2 g/kg ou 2 g/kg</p>	<p>- à J1, éventuellement répété dans les 3 jours</p> <p>- pendant 2 à 5 jours</p> <p>- pendant 3-7 jours</p> <p>- en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours en association avec l'acide acétylsalicylique</p> <p>- en une dose unique en association avec l'acide acétylsalicylique</p>

<p><i>Allogreffe de moelle osseuse :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Traitement des infections et prévention de la maladie du greffon contre l'hôte</i> - <i>Défaut persistant de production d'anticorps</i> 	<p><i>0,5 g/kg</i></p> <p><i>0,5 g/kg</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>chaque semaine à partir du jour J-7 avant la greffe jusqu'à 3 mois après la greffe.</i> - <i>chaque mois jusqu'au retour à la normale du taux d'anticorps</i>
--	--	---

Cette Autorisation de Mise sur le Marché est justifiée par un rapport bénéfice/risque jugé favorable sur la base des résultats des études cliniques menées dans les DIP (IGNG-0612) et dans les PTI (IGNG-0613).