

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(mars 2005)

«VIVAGLOBIN, 160 mg/ml solution injectable (voie sous –cutanée)»

### INTRODUCTION

Le 1er octobre 2004, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire ZLB BEHRING GMBH, pour la spécialité Vivaglobin® 160 mg/ml, solution stérile pour injection. Vivaglobin® est une solution d'immunoglobulines humaines normales administrée par voie sous-cutanée.

Vivaglobin® est indiqué dans le :

- traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif tel que:
  - agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie
  - déficit immunitaire commun variable
  - déficit immunitaire combiné sévère
  - déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes
- traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.

Vivaglobin® diffère des solutions d'immunoglobulines humaines normales précédemment fabriquées par le laboratoire ZLB BEHRING GMBH, d'une part par la voie d'administration (sous-cutanée) et d'autre part par la présence d'une étape supplémentaire d'inactivation virale : la pasteurisation.

Pour ce dossier, le laboratoire ZLB BEHRING GMBH a réalisé deux études cliniques : l'une en Europe et au Brésil (CE 1200-3002) et l'autre en Amérique du Nord (CE 1200-3001). Seule l'étude CE 1200-3002 était disponible à la date de demande d'AMM.

L'étude CE 1200-3002 est une étude d'efficacité et de sécurité avec des données cinétiques portant sur une partie des patients. Il s'agit d'une étude ouverte multicentrique menée chez 60 patients atteints de déficits immunitaires primaires :

- 30 étaient préalablement traités par Ig polyvalentes intraveineuses ou sous-cutanées,
- 41 ont participé à l'étude de pharmacocinétique,
- 12 étaient des enfants ayant entre 6 et 12 ans et 2, des enfants ayant entre 12 et 16 ans.

Les patients étaient traités pendant 43 semaines par une injection hebdomadaire sous-cutanée de Vivaglobin®, à des doses comprises entre 50 et 150 mg/kg.

Les critères de jugement principaux étaient : - concentration plasmatique d'Ig G  
- données pharmacocinétiques (Cmax et T max).

Les critères de jugement secondaires étaient : nombre d'hospitalisation, d'épisodes infectieux, de jours de fièvre, de jours non travaillés, de jours d'antibiothérapie.

### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Vivaglobin® est une solution d'immunoglobulines (Ig) humaines normales à 16%, préparée par fractionnement selon un procédé de Cohn modifié, purification sur colonnes échangeuses d'ions et inactivation virale par pasteurisation, à partir de plasmas humains collectés en Autriche, Allemagne et USA (plasmas indemnisés).

Compte tenu du mode de préparation de Vivaglobin®, l'analyse de risque réalisée pour le virus hépatite A et le parvovirus B19 a conduit à reconnaître une supériorité du produit au regard du risque de transmission de ces virus par rapport aux autres produits équivalents actuellement sur le marché français. Dans ces conditions, l'utilisation de dons rémunérés a été acceptée dans le cadre d'une AMM biennale.

Les études de qualité et de stabilité du produit fini n'ont pas montré de risque particulier. La documentation fournie pour Vivaglobin® est conforme à toutes les exigences en vigueur.

## **2. DONNEES TOXICOLOGIQUES**

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

## **3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

L'objectif principal de la partie cinétique de l'étude CE 1200-3002 était d'évaluer la concentration plasmatique d'IgG résiduelle et de la comparer à la concentration d'IgG obtenue lors d'un traitement antérieur par Ig administrées par voie intraveineuse ou par d'autres Ig administrées par voie sous-cutanée.

La concentration résiduelle en IgG avant injection était comprise entre 8 et 9 g/l. La concentration plasmatique maximale d'IgG a été atteinte 2 jours après l'administration de Vivaglobin®. Ces données sont comparables avec celles des autres IgG, et elles démontrent une efficacité biologique satisfaisante.

Des concentrations d'IgG plasmatiques plus élevées ont été observées dans le sous-groupe des femmes, ceci n'étant probablement pas lié à Vivaglobin®, mais plutôt à une maladie moins prononcée dans ce sous-groupe.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Recherche de dose**

Aucune étude de recherche de dose n'a été effectuée

### **4.2. Efficacité**

- Efficacité clinique

Au cours de l'étude CE 1200-3002, le nombre annuel d'épisodes infectieux par patient a été de 5,3, celui d'épisodes fébriles de 2,2, celui de jours non travaillés de 9,8 et 73% des patients ont reçu une antibiothérapie. Ces données sont en accord avec celles de la littérature concernant les autres variétés d'Ig administrées par voie sous-cutanée.

- Etude de la qualité de vie

Des études de qualité de vie (cf Annexe) ont été réalisées 6 et 10 mois après le changement d'Ig intraveineuses en Vivaglobin® sous-cutanée et ont été comparées aux valeurs observées avant la première administration de Vivaglobin®. Elles ont montré que l'administration par voie sous-cutanée des Ig s'accompagnait d'une augmentation de la qualité de vie, notamment d'une plus grande indépendance et d'une moins grande interférence du traitement avec l'activité professionnelle ou scolaire ou les activités sociales.

### 4.3. Tolérance

Parmi les 60 patients de l'étude CE 1200-3002, 82% ont eu un effet indésirable lié à Vivaglobin®.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions peu sévères au site d'injection, avec 65% de réactions lors de la première injection. Le nombre de réactions a diminué au cours du traitement. Les réactions locales semblaient principalement liées au volume administré, ce qui conduit à la recommandation de ne pas administrer plus de 20 ml par point d'injection et de limiter le débit de perfusion à 10 ml/h lors des premières injections.

Le second effet indésirable le plus fréquent est la fièvre.

Trois patients ont arrêté le traitement pour les raisons suivantes : réaction allergique, réaction au site d'injection, antécédent d'hypersensibilité aux immunoglobulines.

Deux patients, négatifs au Parvo-B19 avant la première injection, sont devenus positifs par la suite avant la seconde injection. Une transmission liée à Vivaglobin® a été exclue suite à une mesure par PCR des lots concernés. Chez deux autres patients, le taux d'anticorps anti-HBs s'est positivé pendant l'étude. La recherche d'antigène HBV s'est révélée négative chez les donateurs de sang et dans les pools de plasma à partir desquels Vivaglobin® a été extrait.

## 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de Vivaglobin® à des doses comprises entre 50 et 150 mg/kg s'avère favorable sur la base d'une étude d'efficacité et de tolérance portant sur 60 patients, qui a montré une efficacité biologique satisfaisante (concentration résiduelle d'IgG supérieure à 7 g/L).

Le dossier a également fourni des données d'efficacité clinique et de tolérance comparables à ce qui est habituellement observé avec les IgG. De plus, une administration par voie sous-cutanée semble améliorer la qualité de vie des patients traités, par rapport à l'administration par voie intraveineuse.

## CONCLUSION

Une AMM a été octroyée pour Vivaglobin® dans le traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif et dans le traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.

La survenue de réactions allergiques lors de l'administration de Vivaglobin® peut être prévenue par une administration lente et la surveillance des patients lors de la première injection.

Vivaglobin® pouvant être utilisé à domicile, il a été demandé à la firme de fournir un carnet patient, qui sera validé 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 la transmission des informations et la communication entre l'ensemble des acteurs de santé impliqués dans le traitement à domicile par Vivaglobin®.

## ANNEXE

La qualité de vie a été évaluée à partir de plusieurs scores :

### Evaluation de la qualité de vie

- Echelle SF-36 (pour les adultes) composée de 8 échelons transformés en pourcentage (0 à 100%)
- Echelle CHQ-PF 50 (pour les enfants) composée de 16 échelons transformés en pourcentage (0 à 100%)
- Index de qualité de vie (LQI) avec des scores compris entre 15 et 105

### Evaluation de la maladie et de l'état de santé

- Questionnaire spécifique sur la maladie (5 questions) avec des scores compris entre 5 et 25
- Echelle visuelle analogique (0 à 100) sur l'état de santé
- Echelle de Likert évaluant les changements de l'état de santé

### Evaluation concernant le traitement par Ig

- Echelle de Likert en 7 point évaluant les impressions concernant le traitement par IgG
- Echelle en 3 points évaluant la préférence pour une des voies d'administration