
Résumé de rapport de synthèse n°2

Autorisation d'accès compassionnel

PENTAGLOBIN® 50 mg/ml, solution pour perfusion

Période du 30 septembre 2023 au 29 mars 2024

1- Introduction

L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a accordé une autorisation d'accès compassionnel (AAC), à compter du 22 mars 2023, à Pentaglobin® 50 mg/ml solution pour perfusion, dans l'indication suivante :

« Traitement de substitutions chez les patients présentant :

- Un déficit immunitaire primitif responsable d'un défaut de production d'anticorps caractérisé par un taux d'IgA et/ou IgM sérique < à 0,07 g/L ;
- Et des infections graves ou récurrentes en échec d'un traitement antibiotique et malgré un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes conventionnelles bien conduit. »

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Il s'agit du second rapport périodique de l'AAC. Il couvre :

- la période du 30 septembre 2023 au 29 mars 2024 (période n°2)
- la période du 01 janvier 2023 au 29 mars 2024 (période cumulée).

Au cours de cette période, 6 patients ont été inclus dans l'AAC (validés par l'ANSM) et 1 patient (16,7 %) a été confirmé exposé au traitement, selon les formulaires de suivi reçus.

Depuis le début de l'AAC, 17 patients ont été inclus dans l'AAC (validés par l'ANSM) et 8 patients (47,1 %) ont été confirmés exposés au traitement, selon les formulaires de suivi reçus.

A la date du cut-off, la durée médiane de suivi des 8 patients exposés était de 6,5 mois (2 ; 8,3).

Caractéristiques générales des patients

Au cours de la période, sur les 6 patients inclus, 3 étaient des femmes et 3 des hommes. L'âge median était de 39,5 years (24 – 69).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Sexe	Homme	3 (50,0%)	9 (56,3%)
	Femme	3 (50,0%)	7 (43,8%)
	Manquant	0	1
Age (ans)	N	6	16
	Moyenne ± ET	40,3 ± 16,2	44,6 ± 15,1
	Médiane	39,5	40,0
	Min. ; Max.	24 ; 69	23 ; 69
	Manquant	0	1
Poids (kg)	N	6	16
	Moyenne ± ET	49,2 ± 19,7	54,5 ± 14,9
	Médiane	49,0	55,5
	Min. ; Max.	18,0 ; 73,3	18,0 ; 73,3
	Manquant	0	1

Note : N est le nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles.

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 17 patients inclus dans l'AAC, 16 présentaient un déficit immunitaire primaire (1 donnée manquante (DM)).

La durée médiane depuis le diagnostic pour ces 17 patients était de 19,2 ans (0,6 ; 37,9).

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie – Patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Ancienneté du diagnostic initial (années)	N	6	14
	Moyenne ± ET	20,15 ± 12,96	18,59 ± 13,13
	Médiane	21,95	19,20
	Min. ; Max.	0,6 ; 37,9	0,6 ; 37,9
	Manquant	0	3

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Déficit immunitaire primitive (DIP)	N	6 (100%)	16 (94,1%)
	Manquant	0	1
Agammaglobulinémie (maladie de BRUTON)	Non	5 (83,3%)	13 (81,3%)
	Oui	1 (16,7%)	3 (18,8%)
	Manquant	0	1
Déficit complet en IgA et déficit en sous-classe d'IgG2 ou 3	Non	6 (100%)	16 (100%)
	Manquant	0	1
Déficit complet en IgA et défaut de réponse aux antigènes polysaccharidiques	Non	6 (100%)	16 (100%)
	Manquant	0	1
Déficit immunitaire commun variable (DICV) avec déficit complet en IgA	Non	2 (33,3%)	9 (56,3%)
	Yes	4 (66,7%)	7 (43,8%)
	Manquant	0	1
Déficit immunitaire combiné	Non	6 (100%)	14 (87,5%)
	Yes	0 (0,0%)	2 (12,5%)
	Manquant	0	1
Déficit immunitaire combiné sévère	Non	5 (83,3%)	16 (94,1%)
	Oui	1 (16,7%)	1 (5,9%)
	Manquant	0	0
Déficit sélectif en IgM	Non	6 (100%)	16 (100%)
	Manquant	0	1
Autre DIP	Déficit en NFKB1	0	1 (5,9%)
	Hypogammaglobulinémie sévère	0	1 (5,9%)
	Déficit immunitaire avec déficit en IgA	0	1 (5,9%)

Parmi les 17 patients inclus dans l'AAC, 13 (81,3%) présentaient des infections respiratoires, ophtalmologiques ou oto-rhino-laryngologiques (ORL) graves et/ou récurrentes (1 DM) et 11 patients (68,8 %) présentaient une infection digestive graves et/ou récurrente (1 DM).

Tableau 3 : Infections – Patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Infections digestives graves et/ou récurrentes	Non	1 (16,7%)	5 (31,3%)
	Oui	5 (83,3%)	11 (68,8%)
	Manquant	0	1
Infections respiratoires ou ophtalmologiques/ORL graves et/ou récurrentes	Non	2 (33,3%)*	3 (18,8%)
	Oui	4 (66,7%)	13 (81,3%)
	Manquant	0	1
Infections respiratoires hautes / ORL	Non	2 (33,3%)	5 (31,3%)
	Oui	4 (66,7%)	11 (68,8%)
	Manquant	0	1
Rhinosinusite mucopurulente chronique		2 (33,3%)	6 (37,5%)
Otite moyenne aigue		1 (16,7%)	4 (25,0%)
Sinusite chronique		0 (0,0%)	1 (6,3%)
Bronchite		1 (16,7%)	1 (6,3%)
Otite suppurée		1 (16,7%)	1 (6,3%)
Infections respiratoires basses	Non	1 (16,7%)	3 (18,8%)
	Oui	5 (83,3%)	13 (81,3%)
	Manquant	0	1
Pneumonie		4 (66,7%)	9 (56,3%)
Bronchites sans bronchiectasies		2 (33,3%)	3 (18,8%)
Bronchites avec bronchiectasies		3 (50,0%)	7 (43,8%)
Greffe pulmonaire		1 (16,7%)	1 (6,3%)
Bronchopneumopathie		0 (0,0%)	1 (6,3%)
Infection à haemophilus		0 (0,0%)	1 (6,3%)
Infections ophtalmologiques			
Uvéite		0 (0,0%)	1 (6,3%)

Note : Un même patient peut avoir eu une ou plusieurs infections.

**Un patient présentait une infection respiratoire basse non grave.*

Tous les patients pour lesquels des données étaient disponibles avaient au moins un agent infectieux identifié au cours des 12 derniers mois.

Tableau 4 : Agents infectieux identifiés sur les 12 derniers mois – Patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Agents infectieux identifiés sur les 12 derniers mois	Oui	6 (100%)	16 (94,1%)
	Manquant	0	1
	Pneumocoque	0 (0,0%)	2 (12,5%)
	Haemophilus influenzae sérotype b	2 (33,3%)	2 (12,5%)
	Haemophilus influenzae non typable	1 (16,7%)	4 (25,0%)
	Streptocoque A	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Moraxella catarrhalis	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Klebsiella pneumoniae	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Giardia intestinalis	1 (16,7%)	1 (6,3%)
	Campylobacter jejuni/coli infection	4 (66,7%)	6 (37,5%)
	Norovirus	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Adenovirus	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Aspergillus Fumigatus + Escherichia Coli	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Candida Albicans	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Pseudomonas Aeruginosa	0 (0,0%)	2 (12,5%)
	Pseudomonas Aeruginosa + Actinomyces odontolyticus + Aspergillus Niger Burkholderia Gladioli	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Pseudomonas Aeruginosa + Staphylococcus aureus + Clostridium difficile	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Pyocyanique + Escherichia Coli	1 (16,7%)	1 (6,3%)
	Adenovirus + Enterovirus	1 (16,7%)	1 (6,3%)
	Pseudomonas Aeruginosa + Serratia spp	1 (16,7%)	1 (6,3%)
	Pseudomonas Aeruginosa + Aspergillus + Proteus mirabilis + Clostridium difficile	1 (16,7%)	1 (6,3%)

Note: Un même patient peut avoir eu un ou plusieurs agents infectieux identifiés au cours des 12 derniers mois.

Tous les patients pour lesquels des données étaient disponibles ont reçu un traitement antérieur (traitement substitutif aux immunoglobulines et/ou traitements anti-infectieux) avant le traitement par Pentaglobin®.

Aucun patient n'a reçu d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3 DM).

Tableau 5 : Traitement substitutif aux immunoglobulines - Patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Traitement substitutif actuel au IgG	Oui	6 (100%)	15 (100%)
	Manquant	0	2
Nom du produit	Clairyg IV	2 (33,3%)	4 (23,5%)
	Privigen IV	0 (0,0%)	2 (11,8%)
	Intratect IV	1 (16,7%)	1 (5,9%)
	Gammagard IV	1 (16,7%)	1 (5,9%)
	Hizentra SC	2 (33,3%)	6 (35,3%)
	Immunoglobulins SAI*	0 (0,0%)	1 (6,7%)
Concentration	5 % IV	1 (16,7%)	1 (6,7%)
	10% IV	1 (16,7%)	1 (6,7%)
	20% SC	2 (33,3%)	4 (26,7%)
	Non précisé	2 (33,3%)	9 (60,0%)
Dose (g/kg) / Fréquence	0,15g/kg / 7 jours	1 (16,7%)	2 (15,4%)
	0,23g/kg / 10 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	0,25g/kg / 7 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	0,27g/kg / 14 jours	1 (16,7%)	1 (7,7%)
	0,34g/kg / 7 jours	1 (16,7%)	1 (7,7%)
	0,4g/kg / 21 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	0,5g/kg / 21 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	0,6g/kg / 21 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	1g/kg / 7 jours	1 (16,7%)	1 (7,7%)
	1g/kg / 21 jours	2 (33,3%)	2 (15,4%)
	1,21g/kg / 21 jours	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	Manquant	0	2
Bonne tolérance	Oui	6 (100%)	14 (100%)
	Manquant	0	1

*SAI : Sans Aucune Information

Tableau 6 : Traitement anti-infectieux antérieurs – Patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Traitement anti-infectieux antérieurs	Oui	6 (100%)	16 (100%)
	Manquant	0	1
Nombre de cure(s) d'antibiotique(s) ou autres traitements anti-infectieux au cours des 12 derniers mois	N	6	16
	Moyenne $\pm$ ET	3,8 $\pm$ 2,0	4,3 $\pm$ 2,5
	Médiane	3,5	4,0
	Min. ; Max.	1 ; 7	1 ; 10
	Manquant	0	0

Parmi les 17 patients inclus dans l'AAC, 10 ont été hospitalisés pour une infection au cours des 12 derniers mois avant l'inclusion (4 DM).

Tableau 7 : Hospitalisations liées aux infections au cours des 12 derniers mois avant le traitement par Pentaglobin® (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Hospitalisations liées aux infections au cours des 12 derniers mois	Non	2 (40,0%)	3 (23,1%)
	Oui	3 (60,0%)	10 (76,9%)
	Manquant	1	4
Nombre d'admissions	N*	3	10
	Moyenne $\pm$ ET	6,0 $\pm$ 7,0	6,2 $\pm$ 9,5
	Médiane	3,0	3,0
	Min. ; Max.	1,0 ; 14,0	1,0 ; 31,0
	Manquant	0	0
Nombre total de jours d'hospitalisation	N	2	9
	Moyenne $\pm$ ET	25,5 $\pm$ 7,8	36,4 $\pm$ 35,3
	Médiane	25,5	31,0
	Min. ; Max.	20,0 ; 31,0	7,0 ; 120,0
	Manquant	1	1

*Nombre de patients ayant subi une hospitalisation liée à une infection au cours des 12 derniers mois

Comorbidités

Parmi les patients inclus, 4 présentaient des comorbidités (2 DM) durant la période et 10 depuis le début de l'AAC (7 DM).

L'évaluation biologique

Depuis le début de l'AAC, la médiane du dernier dosage des immunoglobulines pondérales sériques avant le traitement par Pentaglobin® pour les patients inclus avec des données disponibles (16 patients) était :

- IgG : 9,21 g/L (0,15 ; 16,70)
- IgA : 0,05 g/L (0,00 ; 4,12)
- IgM : 0,05 g/L (0,00 ; 5,37)

Parmi ces patients, 8 étaient porteurs d'IgG anti-IgA (9 DM).

Tableau 8 : Détail du bilan biologique chez les patients inclus (% excluant les DM)

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
Dernier dosage des IgG pondérales sériques avant le traitement par Pentaglobin® (g/L)	N	6	16
	Moyenne ± ET	8,74 ± 2,61	8,82 ± 4,09
	Médiane	8,18	9,21
	Min. ; Max.	6,18 ; 13,45	0,15 ; 16,70
	Manquant	0	1
Dernier dosage des IgA pondérales sériques avant le traitement par Pentaglobin® (g/L)	N	6	16
	Moyenne ± ET	0,08 ± 0,08	0,41 ± 1,07
	Médiane	0,05	0,05
	Min. ; Max.	0,00 ; 0,24	0,00 ; 4,12*
	Manquant	0	1
Dernier dosage des IgM pondérales sériques avant le traitement par Pentaglobin® (g/L)	N	6	16
	Moyenne ± ET	0,06 ± 0,08	0,42 ± 1,32
	Médiane	0,05	0,05
	Min. ; Max.	0,00 ; 0,22	0,00 ; 5,37*
	Manquant	0	1
Patient porteur IgG anti-IgA	Non	3 (100%)	8 (100%)
	Manquant	3	9
Dernier dosage des IgM pondérales salivaires avant le traitement par Pentaglobin® (g/L)	N	0	3
	Moyenne ± ET	-	0,00017 ± 0,00029
	Médiane	-	0,00000
	Min. ; Max.	-	0 ; 0,0005
	Manquant	6	14
Dernier dosage des IgA pondérales salivaires avant traitement par Pentaglobin® (g/L)	N	0	3

Variables		Période N°2 (N=6)	Période cumulée (N=17)
	Moyenne ± ET	-	0,0030 ± 0,0030
	Médiane	-	0,0030
	Min. ; Max.		0 ; 0,006
	Manquant	6	14
Insuffisance rénale	Non	6 (100%)	15 (93,8%)
	Oui	0 (0,0%)	1 (6,3%)
	Manquant	0	1
Créatininémie (μmol/l)	N	5	14
	Moyenne ± ET	45,4 ± 18,6	58,7 ± 32,1
	Médiane	37,0	62,0
	Min. ; Max.	29,0 ; 67,0	7,0 ; 134,0
	Manquant	1	3
Débit de filtration glomérulaire (MDRD) (ml/min/1.73m²)	N	4	12
	Moyenne ± ET	94,3 ± 56,0	103,1 ± 37,4
	Médiane	109,0	105,5
	Min. ; Max.	17,0 ; 142,0	17,0 ; 153,0
	Manquant	2	5
Débit de filtration glomérulaire (MDRD) (ml/min/1.73m²)	<60	1 (25,0%)	1 (8,3%)
	≥60	3 (75,0%)	11 (91,7%)
	Manquant	2	5

**Pour un patient, le dernier dosage sérique d'IgA et d'IgM était supérieure à 0,07 g/L. Cependant, le médecin a confirmé l'éligibilité du patient dans l'AAC.*

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période, 5 centres incluant 6 médecins ont fait au moins une demande d'accès au traitement. Tous étaient considérés comme actifs (au moins un patient inclus).

Depuis le début de l'AAC, 9 centres incluant 11 médecins ont participé à l'AAC. 10 médecins (90,9 %) travaillaient dans des centres hospitaliers universitaires et un médecin dans un centre hospitalier général (9,1 %). La majorité des médecins (81,1 %) travaillaient dans un service de médecine interne.

Les régions les plus représentées en France en nombre de patients inclus étaient la région Ile-de-France (4 patients ; 23,5 %) et la région Hauts de France (4 patients ; 23,5 %) suivi de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (3 patients ; 17,6 %).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 17 patients inclus, 8 (47,1 %) ont été confirmés exposés au traitement selon les formulaires de suivi/fin de traitement reçus.

Tableau 9 : Administration du traitement – Patients exposés

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Posologie (g/kg) et fréquence envisagées à l'initiation			
	0,11 g/kg toutes les semaines	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	0,19 g/kg tous les 14 jours	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	0,23 g/kg tous les 14 jours	1 (100%)	1 (12,5%)
	0,25 g/kg toutes les semaines	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	0,27 g/kg tous les 14 jours	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	0,39 g/kg tous les 14 jours	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	0,5 g/kg tous les 14 jours	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	1 g/kg tous les 14 jours	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Durée de traitement envisagée à l'initiation (mois)	3	0 (0,0%)	4 (50,0%)
	6	1 (100%)	3 (37,5%)
	Non précisée	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Suivi M3			
Modification depuis l'initiation du traitement	Non	1 (100%)	5 (62,5%)
	Oui	0 (0,0%)	3 (37,5%)
	Manquant	0	0
Interruption ou modification de traitement	Non	1 (100%)	8 (100%)
	Oui	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Manquant	0	0
Suivi M6			
Modification depuis l'initiation du traitement	Non	0 (0,0%)	2 (50,0%)
	Oui	0 (0,0%)	2 (50,0%)
	Manquant	1	4
Interruption ou modification de traitement	Non	0 (0,0%)	4 (100%)
	Oui	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Manquant	1	4
Au moins une modification au cours du suivi*	Non	1 (100%)	4 (50,0%)
	Oui	0 (0,0%)	4 (50,0%)
Au moins une interruption ou une modification de traitement au cours du suivi	Non	1 (100%)	8 (100%)
	Oui	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*Un patient avait 2 modifications de traitement au cours du suivi (à M3 et M6)

Depuis le début de l'AAC, un patient a arrêté son traitement moins d'un mois après le début du traitement.

Tableau 10 : Arrêt définitif de traitement – Patients exposés

Variables	Période cumulée (N=1)
Raison de l'arrêt définitif du traitement	Effet indésirable
Posologie à l'arrêt du traitement	0,5 g/kg toutes les 2 semaines
Durée médiane de traitement par Pentaglobin® (mois)	0,90
Nombre de perfusions réalisées avant l'arrêt du traitement	3

Tous les patients exposés ont reçu des traitements concomitants pour la prise en charge anti-infectieuse.

c. Données d'efficacité

L'analyse d'efficacité suivante prend en considération 2 paramètres :

- Évaluation biologique de l'effet du traitement par Pentaglobin®.
- Contrôle des infections

Évaluation biologique de l'effet du traitement par Pentaglobin®.

Depuis le début de l'AAC, la médiane du dernier dosage des immunoglobulines pondérales sériques pour les patients exposés était :

A la visite de suivi M3 (8 patients):

- IgG : 9,20 g/L (6,30 – 15,26)
- IgA : 0,19 g/L (0,00 – 4,08)
- IgM : 0,30 g/L (0,00 -5,00)

A la visite de suivi M6 (4 patients) :

- IgG : 12,00 g/L (7,20 – 19,60)
- IgA : 0,38 g/L (0,00 – 0,58)
- IgM : 0,39 g/L (0,00 – 0,66)

Tableau 11 : Dernier dosage des immunoglobulines pondérales sériques et salivaires à la visite de suivi M3 et M6 - Patients exposés

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Suivi M3			

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Dernier dosage des IgG pondérales sériques (g/L) (résiduelle)	N	1	8
	Moyenne ± ET	6,35	9,83 ± 3,66
	Médiane		9,20
	Min. ; Max.		6,30 ; 15,26
	Manquant	0	0
Dernier dosage des IgA pondérales sériques (g/L)*	N	1	8
	Moyenne ± ET	0,15	0,70 ± 1,37
	Médiane		0,19
	Min. ; Max.		0,00 ; 4,08
	Manquant	0	0
Dernier dosage des IgM pondérales sériques (g/L)*	N	1	8
	Moyenne ± ET	0,21	0,87 ± 1,68
	Médiane		0,30
	Min. ; Max.		0,00 ; 5,00
	Manquant	0	0
Dernier dosage des immunoglobulines pondérales salivaires IgM (g/L)	N	0	3
	Moyenne ± ET	-	0,0013 ± 0,0012
	Médiane	-	0,0013
	Min. ; Max.	-	0,0002 ; 0,0025
	Manquant	1	5
Dernier dosage des immunoglobulines pondérales salivaires IgA (g/L)	N	0	2
	Moyenne ± ET	-	0,0026 ± 0,0023
	Médiane	-	0,0026
	Min. ; Max.	-	0,001 ; 0,0042
	Manquant	1	6
Suivi M6			
Dernier dosage des IgG pondérales sériques (g/L) (résiduelles)	N	0	4
	Moyenne ± ET	-	12,70 ± 5,38
	Médiane	-	12,00
	Min. ; Max.	-	7,20 ; 19,60
	Manquant	1	4
Dernier dosage des IgA pondérales sériques (g/L)*	N	0	4
	Moyenne ± ET	-	0,335 ± 0,283

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
	Médiane	-	0,380
	Min. ; Max.	-	0 ; 0,580
	Manquant	1	4
Dernier dosage des IgM pondérales sériques (g/L)*	N	0	4
	Moyenne ± ET	-	0,360 ± 0,272
	Médiane	-	0,390
	Min. ; Max.	-	0 ; 0,660
	Manquant	1	4
Dosage des immunoglobulines pondérales salivaires (g/l)	Inconnu	0 (0,0%)	4 (100%)
	Manquant	1	4

*Pour les patients exposés ayant un taux d'IgA et/ou d'IgM < 0,5 g/L à la baseline

Contrôle des infections

L'évaluation de l'impact clinique après 3 mois et 6 mois de traitement a été réalisée pour les 8 patients exposés. Pour un patient, l'évaluation a été réalisée après un mois en raison de l'arrêt du traitement.

Tableau 12 : Evaluation de l'impact clinique après 3 mois et 6 mois de traitement- Patients exposés

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Suivi M3			
Evaluation faite	3 mois	0 (0,0%)	6 (75,0%)
	6 mois	1 (100%)	1 (12,5%)
	1 mois (dernière cure)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Impact clinique	Amélioration complète	0 (0,0%)	2 (25,0%)
	Amélioration partielle	1 (100%)	4 (50,0%)
	Non évaluable*	0 (0,0%)	2 (25,0%)
Toujours porteur de l'infection initiale	Non	0 (0,0%)	4 (57,1%)
	Oui	1 (100%)	3 (42,9%)
	Manquant	0	1
Suivi M6			
Evaluation faite	6 mois	0 (0,0%)	4 (100%)
	Manquant	1	4
Impact clinique	Amélioration complète	0 (0,0%)	1 (25,0%)
	Amélioration partielle	0 (0,0%)	2 (50,0%)
	Non évaluable**	0 (0,0%)	1 (25,0%)

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
	Manquant	1	4
Toujours porteur de l'infection initiale	Non	0 (0,0%)	4 (100%)
	Oui	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Manquant	1	4
Au moins une amélioration (complète ou partielle) au cours du suivi	Non	0 (0,0%)	2 (25,0%)
	Oui	1 (100%)	6 (75,0%)
Toujours porteur de l'infection initiale au dernier suivi	Non	0 (0,0%)	6 (75,0%)
	Oui	1 (100%)	2 (25,0%)

*Recul insuffisant

**Infection atypique à mycobacterium en cours

Au total, parmi les 8 patients exposés 5 avaient reçu des traitements antibiotiques ou autres agents anti-infectieux au cours du suivi. Les raisons étaient les suivantes :

- Pneumonie à haemophilus influenzae (1 patient)
- Sinusite maxillaire associée à une gastroentérite (1 patient)
- Infection d'ascite infection (1 patient)
- Infection à mycobactérie atypique (1 patient)
- Infection à mycobactérie et au pseudomonas (1 patient)
- Infection à giardia intestinalis (1 patient).

Tableau 13 : Traitement par antibiotiques ou autres agents anti-infectieux – Patients exposés

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Au moins un traitement par antibiotiques ou autres agents anti-infectieux au cours du suivi	Non	0 (0,0%)	3 (37,5%)
	Oui	1 (100%)	5 (62,5%)
	Manquant	0	0
Traitement par antibiotiques ou autres anti-infectieux réduit en moins une fois au cours du suivi	N	1 (100%)	5 (100%)
Nombre de cures d'antibiotiques ou autre(s) anti-infectieux au cours du suivi	N	1	5
	Moyenne ± ET	2,0	2,0 ± 1,0
	Médiane		2,0
	Min. ; Max.		1 ; 3
	Manquant	0	0
Durée cumulée de traitement au cours du suivi (jours)	N	1	4
	Moyenne ± ET	34,0	26,3 ± 11,8

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
	Médiane		29,5
	Min. ; Max.		10,0 ; 36,0
	Manquant	0	1
Suivi M3			
Traitement par antibiotiques ou autres agents anti-infectieux depuis le traitement par Pentaglobin®	Non	0 (0,0%)	4 (50,0%)
	Oui	1 (100%)	4 (50,0%)
	Manquant	0	0
Traitement par antibiotiques ou autres anti-infectieux réduit depuis le traitement par Pentaglobin®	N	1 (100%)	4 (100%)
Nombre de cures d'antibiotiques ou autre(s) anti-infectieux depuis le traitement par Pentaglobin®	N	1	4
	Moyenne ± ET	2,0	1,5 ± 0,6
	Médiane		1,5
	Min. ; Max.		1,0 ; 2,0
	Manquant	0	0
Traitement par antibiotiques ou autres anti-infectieux au cours des 3 derniers mois	N	1 (100%)	4 (100%)
Durée cumulée de traitement (jours)	N	1	3
	Moyenne ± ET	34,0	20,7 ± 12,2
	Médiane		18,0
	Min. ; Max.		10,0 ; 34,0
	Manquant	0	1
Suivi M6			
Traitement par antibiotiques ou autres agents anti-infectieux depuis le traitement par Pentaglobin®	Non	0 (0,0%)	2 (50,0%)
	Oui	0 (0,0%)	2 (50,0%)
	Manquant	1	4
Traitement par antibiotiques ou autres anti-infectieux réduit depuis le traitement par Pentaglobin®	N	-	2 (100%)
Nombre de cures d'antibiotiques ou autre(s) anti-infectieux depuis le traitement par Pentaglobin®	N	-	2
	Moyenne ± ET	-	2,0 ± 1,4
	Médiane	-	2,0

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
	Min. ; Max.	-	1,0 ; 3,0
	Manquant	-	0
Traitement par antibiotiques ou autres anti-infectieux au cours des x derniers mois	3 mois	-	1 (50,0%)
	6 mois	-	1 (50,0%)
Durée cumulée de traitement (jours)	N	-	2
	Moyenne ± ET	-	21,5 ± 20,5
	Médiane	-	21,5
	Min. ; Max.	-	7,0 ; 36,0
	Manquant	-	0

Depuis le début de l'AAC, 2 patients exposés sur 8 ont été hospitalisés au moins une fois pour une infection au cours du suivi.

Tableau 14 : Hospitalisations liées aux infections depuis le début du traitement par Pentaglobin® - Patients exposés

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
Au moins une hospitalisation liée aux infections au cours du suivi	Non	1 (100%)	6 (75,0%)
	Oui	0 (0,0%)	2 (25,0%)
Nombre des admissions au cours du suivi	N	-	2
	Moyenne ± ET	-	1,0 ± 0,0
	Médiane	-	1,0
	Min. ; Max.	-	1,0 ; 1,0
	Manquant	-	0
Nombre total de jours d'hospitalisation au cours du suivi	N	-	2
	Moyenne ± ET	-	7,5 ± 0,7
	Médiane	-	7,5
	Min. ; Max.	-	7,0 ; 8,0
	Manquant	-	0
Suivi M3			
Hospitalisations liées aux infections depuis l'initiation du traitement par Pentaglobin®	Non	1 (100%)	7 (87,5%)
	Oui	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Nombre d'admissions	N	-	1
	Moyenne ± ET	-	1,0
	Médiane	-	

Variables		Période N°2 (N=1)	Période cumulée (N=8)
	Min. ; Max.	-	
	Missing	-	0
Nombre total de jours d'hospitalisation	N	-	1
	Moyenne ± ET	-	8,0
	Médiane	-	
	Min. ; Max.	-	
	Manquant	-	0
Suivi M6			
Hospitalisations liées aux infections au cours des 12 derniers mois	Non	0 (0,0%)	2 (66,7%)
	Oui	0 (0,0%)	1 (33,3%)
	Manquant	1	5
Nombre d'admissions	N	-	1
	Moyenne ± ET	-	1,0
	Médiane	-	
	Min. ; Max.	-	
	Manquant	-	0
Nombre total de jours d'hospitalisation	N	-	1
	Moyenne ± ET	-	7,0
	Médiane	-	
	Min. ; Max.	-	
	Manquant	-	0

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée

Au cours de la période, 3 cas non graves impliquant Pentaglobin® pour un total de 3 effets indésirables (EI), ont été rapportés.

Aucun cas grave ou fatal n'a été rapporté.

Tableau 15 : Nombre total d'EI notifiés par système-organe-classe (SOC), terme préféré (PT), gravité et caractère attendu (au cours de la période)

SOC	Nombre d'EI graves	Nombre d'EI non graves	Total nombre d'EI
-----	--------------------	------------------------	-------------------

MedDRA PT	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie			1		1	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Erythème				1		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Douleur thoracique				1		1
TOTAL	0	0	1	2	1	2

Au cours de la période, l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été signalé pour 2 cas.

Les Els ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les suivants : douleur thoracique et dorsalgie.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté.

Aucune situation particulière n'a été rapportée.

Données cumulées

Depuis le début de l'AAC, 6 cas de pharmacovigilance ont été rapportés concernant Pentaglobin®. Parmi ces 6 cas, 1 était considéré comme grave : agranulocytose et aplasie de la moelle osseuse fébrile.

Aucun cas grave ou fatal n'a été rapporté.

Tableau 16 : Nombre total d'EI notifiés par système-organe-classe (SOC), terme préféré (PT), gravité et caractère attendu (période cumulée)

SOC	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total nombre d'EI	
MedDRA PT	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu	Attendu	Non attendu
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Agranulocytose		1				1
Aplasie de la moelle osseuse fébrile		1				1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Dorsalgie			1		1	

Affections du système nerveux						
Céphalée			1		1	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Erythème				1		1
Prurit			1		1	
Urticaire			1		1	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Asthénie				1		1
Douleur thoracique				1		1
TOTAL	0	2	4	3	4	5

Depuis le début de l'AAC, l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été signalé pour 4 cas.

Les Els ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les suivants : agranulocytose, aplasie de la moelle osseuse fébrile, céphalée, asthénie, urticaire, douleur thoracique et dorsalgie.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté.

Aucune situation particulière n'a été rapportée.

3- Conclusion

Ce rapport couvre la 2^{ème} période semestrielle de l'AAC. Un total de 17 patients ont été inclus dans l'AAC (validés par l'ANSM) et 8 patients ont été confirmés exposés au traitement, selon les formulaires de suivi reçus.

Concernant la sécurité, 6 cas de pharmacovigilance ont été rapportés avec Pentaglobin® depuis le début de l'AAC. Parmi ces 6 cas, 1 était considéré comme grave. Aucun cas fatal n'a été rapporté.

En conclusion, la revue des cas médicalement pertinents reçus au cours de la période du présent rapport n'a pas mis en exergue des informations susceptibles de constituer un nouveau signal de sécurité. Le rapport bénéfice/risque de Pentaglobin® reste inchangé.