


Cutaquig^{MC} (préparation
d'immunoglobulines humaines)
Avis d'introduction à la *Liste des produits
du système du sang du Québec*

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Cutaquig^{MC} (préparation
d'immunoglobulines humaines)
Avis d'introduction à la *Liste des produits
du système du sang du Québec*

Le présent rapport a été présenté au groupe d'experts en produits du système du sang de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 16 avril 2019 et au Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 mai 2019.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Julie Nieminen, Ph.D

Collaborateurs internes

Sara Beha, M. Sc.
Phuong Hua, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D

Adjointe à la direction

Mariève Simoncelli, B. Pharm, M. Sc.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Carole St-Père, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84550-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cutaquig^{MC} (préparation d'immunoglobulines humaines). Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Rapport rédigé par Simon Bélanger et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2019. 24 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe d'experts sur les produits du système du sang

M^{me} Suzanne Deschênes Dion

Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Marianne Lavoie

Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

Dre Anne-Sophie Lemay

Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

M^{me} Marie-Pier Rioux

Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec-Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Benjamin Rioux-Massé

Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

D^r Georges-Étienne Rivard

Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

Autres experts consultés

D^{re} Hannah Laure Elfassy, immunologue-allergologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

D^r Benoît Laramée, immunologue-allergologue, Repentigny

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue-allergologue, CHUM Directeur, Clinique immunodéficiência primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal.

Les docteurs Elfassy, Laramée et Chapdelaine ont également participé aux travaux du groupe d'experts sur les produits du système du sang, à titre d'invités.

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription

Président

D^r Stéphane P. Ahern (président), interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Sylviane Forget (vice-présidente), gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec-Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec-Université Laval

D^r Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, MédiClinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec-Université Laval

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec-Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Kristian Fillion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts:

D^r Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

D^r Hugo Chapdelaine a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire et CSL Behring, rôle pour lequel il a reçu entre 0 et 5 000 \$. Il a également reçu un soutien financier de la compagnie Shire (0 à 5 000 \$) pour la création d'une formation accréditée.

D^r Benoît Laramée a siégé à des comités consultatifs des compagnies Shire (2018) et CSL Behring (2018), rôle pour lequel il a reçu au total entre 5 000 et 10 000 \$. Il a également siégé à des comités consultatifs des compagnies Novartis et Pediapharm, en plus de donner des conférences pour CSL Behring, Novartis, Pediapharm, Aralez Pharmaceuticals et ALK.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitif.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
Mandat	I
Démarche d'évaluation	I
Besoins de santé.....	I
Résultats	I
Délibération Cutaquig ^{MC}	III
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
1. MANDAT.....	1
2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION.....	2
2.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.2. Données issues du processus de consultation.....	2
2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	2
3. BESOIN DE SANTÉ	3
3.1. Déficit immunitaire primaire.....	3
3.2. Déficit immunitaire secondaire	4
3.3. Autres indications courantes	5
3.4. Besoin non comblé	6
4. DESCRIPTION DU PRODUIT CUTAQUIG ^{MC}	7
4.1. Mode d'action	7
4.2. Avis des agences réglementaires sur Cutaquig ^{MC}	7
5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE – CUTAQUIG ^{MC}	9
5.1. Résultats de la recherche documentaire	9
5.2. Efficacité clinique.....	9
5.3. Résultats d'innocuité	10
5.4. Qualité de vie	11
5.5. Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec.....	12
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE	15
6.1. Mode d'administration des immunoglobulines	15
6.2. Interchangeabilité des immunoglobulines	15
7. RÉSULTATS VOLET ÉCONOMIQUE	17
7.1. Efficience de Cutaquig ^{MC}	17
7.2. Analyse d'impact budgétaire	18
8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION.....	21
8.1. Recommandation de l'INESSS	21
RÉFÉRENCES	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Utilisation des Ig selon l'indication pour l'année 2016-2017 au Québec	6
Tableau 3	Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe	8
Tableau 4	Paramètres d'efficacité et taux associés	9
Tableau 5	Effets indésirables reliés.....	10
Tableau 6	Caractéristiques des différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée disponibles au Canada	12
Tableau 7	Résultats cliniques concernant les différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée disponibles au Canada	14
Tableau 8	Prix par gramme de protéine de Cutaquig ^{MC} et de ses comparateurs pour le traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et secondaire (DIS).....	18
Tableau 9	Répartition des quantités prévues d'IgSC selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout de Cutaquig ^{MC} en fonction des prévisions du MSSS	20
Tableau 10	Impact de l'ajout potentiel de Cutaquig ^{MC} sur la Liste des produits du système du sang du Québec	20

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Cutaquig^{MC}, une préparation d'immunoglobulines administrée par injection sous-cutanée, pour le traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et de déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de Cutaquig^{MC}. Des données expérientielles et contextuelles ont été collectées auprès d'experts.

Besoins de santé

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) non spécifiques sont principalement indiquées pour le traitement des patients atteints d'un DIP ou d'un DIS. Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est la diminution ou l'altération de l'état d'immunité d'une personne. 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 à des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes.

Le DIP désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. Le DIS désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical.

La thérapie de substitution par immunoglobulines est recommandée chez les patients adultes et pédiatriques souffrant de DIP et de DIS. Plusieurs préparations d'immunoglobulines pour administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée figurent présentement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Résultats

Efficacité

- Aucune infection grave durant la thérapie de remplacement des Ig par Cutaquig^{MC};
- Nombre d'infections non graves de 3,43 par personne/année;
- Résultats comparables aux autres préparations d'immunoglobulines présentement disponibles.

Qualité de la preuve très faible

Innocuité

- Aucun événement indésirable grave lié à la thérapie de remplacement par Cutaquig^{MC};
- Résultats comparables aux autres préparations d'immunoglobulines présentement disponibles.

Qualité de la preuve très faible

Qualité de vie

- Peu ou pas de modification des scores de qualité de vie suite à la thérapie de remplacement par Cutaquig^{MC}.

Qualité de la preuve très faible

Appréciation de la valeur thérapeutique

- L'efficacité des concentrés d'immunoglobulines pour administration par voie sous-cutanée est équivalente à celle par voie intraveineuse;
- la voie sous-cutanée est généralement associée à une meilleure qualité de vie comparativement à la voie intraveineuse;
- Les experts consultés ont reconnu la valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} pour le traitement substitutif dans les cas de DIP et de DIS. Les préparations d'Ig sont considérées comme interchangeables;
- Cependant, selon les membres du groupe d'experts sur les produits du système du sang, l'encadrement de l'utilisation des préparations d'Ig demeure un enjeu. On souligne que, peu importe le produit sélectionné pour la distribution, un programme d'éducation devrait être mis en place pour les patients.

Efficience

- D'après une comparaison de prix par gramme de protéine, Cutaquig^{MC} serait plus efficient que ses comparateurs.

Impact budgétaire

- Le prix de Cutaquig^{MC} est de ■■■ \$/g, alors qu'il est de ■■■ \$ pour Hizentra^{MC} et de ■■■ \$ pour Cuvitru^{MC};
- Si Cutaquig^{MC} devait détenir ■■■ % des parts de marché des Ig sous-cutanées, une réduction de coûts d'environ 1 à 1,7 M\$ par années est anticipée pour un total estimé à 4 M\$ sur trois ans. Advenant que Cutaquig^{MC} détienne ■■■ % du marché, une réduction de coûts de près de 14 M\$ pourrait être envisagée pour cette période.

Délibération Cutaquig^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le produit du système du sang Cutaquig^{MC} devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- Deux autres IgSC figurent présentement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- La valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} a été jugée comparable aux produits déjà disponibles, notamment en raison des données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie évaluées.
- D'après une comparaison de prix par gramme de protéine, Cutaquig^{MC} serait plus efficient que ses comparateurs.
- Cutaquig^{MC} pourrait entraîner des réductions de coût de 1 à 14 M\$ dans chacune des trois prochaines années, selon les parts de marché obtenues.

SUMMARY

Cutaquig™ (preparation of human immunoglobulins)
Notice of inclusion on the *Liste des produits du système du sang du Québec*

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) carried out an evaluation of Cutaquig™, a preparation of immunoglobulins administered by subcutaneous injection for the treatment of patients with primary immune deficiency (PID) and secondary immune deficiency (SID) who require immune globulin replacement therapy.

Evaluation process

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of Cutaquig™. Experiential and contextual data were gathered from experts.

Health need

Preparations of non-specific immunoglobulins (Igs) are indicated mainly for the treatment of patients with PID or SID. An immune deficiency, or immunodeficiency, is a weakened or impaired immune status. Immunodeficient individuals are predisposed to an increase in the rate and severity of infections, to immunological deregulation associated with an autoimmune disease, to aberrant inflammatory responses and to the formation of malignant tumours.

PID refers to any form of immunodeficiency caused by a defect in certain cells in the immune system, while SID refers to any form of acquired immunodeficiency caused by external factors, such as a disease or a medical treatment.

Immunoglobulin replacement therapy is recommended in adult and pediatric patients with PID or SID. A number of subcutaneously or intravenously administered immunoglobulin preparations are currently on the Liste des produits du système du sang du Québec.

Results

Efficacy

- No severe infections during Ig replacement therapy with Cutaquig™;
- Number of non-severe infections: 3.43 per patient/year;
- Results comparable to those for the other immunoglobulin preparations that are currently available.

Very low quality of evidence

Safety

- No serious adverse events associated with replacement therapy with Cutaquig™;
- Results comparable to those for the other immunoglobulin preparations that are currently available.

Very low quality of evidence

Quality of life

- Little or no change in the quality-of-life scores following replacement therapy with Cutaquig™;

Very low quality of evidence

Assessment of therapeutic value

- The efficacy of subcutaneously administered immunoglobulin concentrates is equivalent to that of those administered intravenously;
- The subcutaneous route is generally associated with a better quality of life than the intravenous route;
- The experts consulted recognize the therapeutic value of Cutaquig™ as replacement therapy in cases of PID or SID. Ig preparations are considered interchangeable;
- However, according to the members of the expert group on blood system products, guidance on the use of Ig preparations is an issue. They stress that, regardless of the product chosen for distribution, a patient education program should be put in place.

Efficiency

- Based on a comparison of prices per gram of protein, Cutaquig™ is more efficient than its comparators.

Budget impact

- The price of Cutaquig™ is \$■■■■/g, while that of Hizentra™ is \$■■■■ and that of Cuvitru™ is \$■■■■;
- If Cutaquig™ held ■■■■% of the shares of subcutaneous Ig market, one could expect a cost reduction of approximately \$1 to \$1.7 million per year, for an estimated total of \$4 million over 3 years. If Cutaquig™ held ■■■■% of the market, one could expect a cost reduction of close to \$14 million during this period.

Deliberation concerning Cutaquig™

The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription unanimously recognized the therapeutic value of Cutaquig™ for the treatment of patients with primary immune deficiency (PID) and secondary immune deficiency (SID) who require immune globulin replacement therapy. Consequently, the members are unanimously of the opinion that the blood system product Cutaquig™ should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Reasons for the unanimous position

- Two other subcutaneous Ig preparations are presently on the *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- The therapeutic value of Cutaquig™ was considered comparable to that of the currently available products, based mainly on the efficacy, safety and quality-of-life data examined.
- Based on a comparison of prices per gram of protein, Cutaquig™ is more efficient than its comparators.
- Cutaquig™ could lead to cost reductions of \$1 to \$14 million during each of the next three years, depending on the market shares captured.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ASCIA	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CHQ-PF50	<i>Child Health Questionnaire-Parent Form</i>
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DIP	Déficit immunitaire primaire
DIS	Déficit immunitaire secondaire
EIRST	Effets indésirables reliés survenus sous traitement
EMA	Agence européenne des médicaments (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Ig	Immunoglobuline
IgIV	Immunoglobuline pour injection intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline pour injection sous-cutanée
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NSPBCP	Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program
PIDIC	Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique
PSS	Produits sanguins stables
SF-36v2	<i>SF-36 Health Survey</i>

GLOSSAIRE

Hémostase

L'hémostase désigne l'arrêt d'une hémorragie, survenant spontanément ou grâce à l'utilisation d'un procédé hémostatique thérapeutique (médicament, geste, intervention chirurgicale, etc.)¹.

Hypogammaglobulinémie

Insuffisance de production des immunoglobulines²

Myalgie

Douleur musculaire³

Test de Coombs

Test sanguin, destiné à mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sérum de patients atteints de certaines maladies auto-immunes⁴

Thrombose

Une thrombose est un caillot de sang qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle)⁵.

¹ Vulgaris Médical. Hémostase [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemostase> (consulté le 23 avril 2019).

² Doctissimo. Hypogammaglobulinémie [site Web]. Disponible à : <http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/hypogammaglobulinemie> (consulté le 23 avril 2019).

³ Vulgaris Médical. Myalgie [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/myalgie> (consulté le 23 avril 2019).

⁴ Doctissimo. Test de Coombs positif [site Web]. Disponible à : <http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/test-de-coombs-positif> (consulté le 23 avril 2019).

⁵ Futura Santé. Thrombose [site Web]. Disponible à : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thrombose-2857/> (consulté le 5 décembre 2018).

1. MANDAT

Le fabricant Octapharma Canada a déposé une demande d'évaluation à l'INESSS pour le produit Cutaquig^{MC} (immunoglobuline humaine), qui est indiqué pour le traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et de déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus. Il s'agit de la première demande d'évaluation pour ce produit.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Cutaquig^{MC} et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

FABRICANT	Octapharma Canada
MARQUE DE COMMERCE	Cutaquig ^{MC}
INGRÉDIENT ACTIF	Immunoglobuline G (IgG) humaine
FORME PHARMACEUTIQUE	Solution pour injection sous-cutanée
TENEUR(S)	16,5 % (165 mg/ml)
POSOLOGIE	0,1 à 0,2 g/kg par semaine
DATE D'ÉMISSION DE L'AVIS DE CONFORMITÉ PAR SANTÉ CANADA	15 février 2018
INDICATION RECONNUE PAR SANTÉ CANADA	Traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines.
INDICATION DEMANDÉE À L'INESSS	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
LISTE(S) POUR LAQUELLE LA DEMANDE EST FAITE	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans la monographie figure à l'annexe A.

2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION

2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire concernant les dimensions thérapeutique et économique, afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe B);
- Extraction et évaluation de la qualité des études cliniques et économiques, et appréciation de la preuve (annexes C, D et E);
- Synthèse narrative des données;
- Adaptation par l'INESSS du modèle d'impact budgétaire soumis par le fabricant, en validant les intrants du modèle en fonction du contexte québécois; analyse de sensibilité permettant de quantifier l'incertitude liée aux intrants cliniques et économiques (annexe F).

2.2. Données issues du processus de consultation

- Recueil de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise du groupe d'experts en produits sanguins stables (annexe G).

2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritères afin de guider le processus de consultation ainsi que la délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSÉMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités ont été évalués et jugés indirects par rapport à l'objet d'évaluation, et n'empêchent donc pas leur participation. Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOIN DE SANTÉ

Les préparations d'immunoglobulines (Ig) non spécifiques sont principalement indiquées pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire. L'utilisation des préparations d'Ig pour le traitement de conditions de nature neurologique ou auto-immune peut aussi être reconnue par les agences réglementaires, mais ces indications varient d'un produit à l'autre et sont présentées à l'annexe G.

3.1. Déficit immunitaire primaire

Le déficit immunitaire, ou immunodéficiences, 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 (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de plus de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2018]. 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 déficits immunitaires primaires sont rares, mais ensemble, elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. 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 à des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Le traitement du déficit immunitaire primaire est complexe puisqu'il dépend du type de défaut ainsi que du mécanisme impliqué. La thérapie de substitution par immunoglobulines est l'option la plus souvent offerte, mais le traitement peut aussi inclure une prophylaxie antifongique ou par antibiotique, une substitution par cytokine, une vaccination, une greffe de la moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques [Sriaroon et Ballou, 2015; Abolhassani *et al.*, 2012; McCusker et Warrington, 2011].

Orientations d'organisations d'intérêt

Tous les guides de pratiques cliniques répertoriés [ASCIA, 2017; Perez *et al.*, 2017; Bonilla *et al.*, 2016; NSPBCP, 2016; Bonilla *et al.*, 2015] recommandent la thérapie de substitution par immunoglobulines chez les patients adultes ou pédiatriques atteints d'un déficit immunitaire primaire, caractérisé par l'absence ou une déficience de la production d'anticorps et des infections graves récurrentes.

Le choix de la voie d'administration des immunoglobulines devrait être fait en fonction des caractéristiques du patient [ASCIA, 2017; Perez *et al.*, 2017] ou de ses besoins [Bonilla *et al.*, 2016]. La voie sous-cutanée serait bénéfique en particulier pour :

- les patients qui nécessitent des niveaux minimaux (*trough level*) d'Ig plus élevés ou stables [Perez *et al.*, 2017; NSPBCP, 2016];
- les patients atteints de certaines conditions médicales (diabète sucré, présence de paraprotéines) [ASCIA, 2017; Bonilla *et al.*, 2015];
- un mode d'administration différent de la voie intraveineuse (réactions indésirables systémiques, accès veineux difficile ou problématique) [ASCIA, 2017; Bonilla *et al.*, 2016; NSPBCP, 2016; Bonilla *et al.*, 2015];
- avoir une meilleure qualité de vie (ou une alternative plus pratique) [NSPBCP, 2016].

La posologie devrait être personnalisée [Perez *et al.*, 2017] et ajustée en fonction du poids corporel du patient, du niveau d'Ig sérique et de la réponse clinique [NSPBCP, 2016]. De plus, la dose devrait être ajustée périodiquement pour tenir compte des situations particulières (croissance chez les enfants, grossesse et accouchement) [Bonilla *et al.*, 2016]. Lorsqu'un patient passe de la voie intraveineuse à la voie sous-cutanée, la dose initiale (durant la même semaine) devrait être calculée en fonction de la dose d'IgIV précédente [NSPBCP, 2016]. La fréquence d'injection devrait aussi être adaptée au patient [Perez *et al.*, 2017].

3.2. 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 dans lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique 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].

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 du taux d'infections et de leur gravité [Cherin *et al.*, 2016]. Étant donné la complexité et la variété des pathologies classées dans ce groupe, le traitement est également très variable. Au Québec, les experts consultés indiquent que le traitement du déficit immunitaire secondaire par Ig de remplacement est habituellement réservé aux patients symptomatiques.

Orientations d'organisations d'intérêt

Le Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP) recommande la thérapie de substitution par immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée chez les patients adultes et pédiatriques souffrant de déficit immunitaire secondaire [NSPBCP, 2016]. Les recommandations de la société Australasienne d'immunologie et d'allergie clinique vont dans le même sens [ASCIA, 2017].

Aux États-Unis, bien que le déficit immunitaire primaire soit la seule indication approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour la thérapie de substitution aux immunoglobulines, l'AAAI recommande ce traitement pour certains cas de déficits immunitaires secondaires [Perez *et al.*, 2017], notamment :

- les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes;
- les patients atteints de myélome multiple avec infections bactériennes récurrentes et ayant des niveaux d'anticorps insuffisants à la suite d'une vaccination contre la diphtérie, le tétanos ou l'infection au pneumocoque;
- les patients gériatriques ayant des infections récurrentes, graves ou difficiles à traiter et dont les preuves montrent de faibles niveaux d'immunoglobulines ou une production d'anticorps déficiente;
- les patients greffés recevant une thérapie immunosuppressive contre les cellules B ou T avec hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes (par voie intraveineuse ou sous-cutanée).

Bref, la thérapie de substitution par immunoglobulines est recommandée chez les patients adultes et pédiatriques souffrant de déficits immunitaires primaire et secondaire. Selon les caractéristiques ou les besoins du patient, l'administration par voie sous-cutanée est bénéfique en particulier chez des patients ayant certaines conditions médicales, nécessitant une voie d'administration autre qu'intraveineuse ou voulant bénéficier d'une alternative plus pratique que cette dernière. De plus, puisque ces patients ont des risques élevés d'infection, l'autoadministration à domicile permet de réduire les risques liés aux visites répétées en milieu hospitalier.

3.3. Autres indications courantes

En plus des indications reconnues par Santé Canada, les Ig sont régulièrement utilisées en contexte réel de soins pour des indications autres que celles ayant fait l'objet d'approbation par les agences réglementaires, notamment en raison de leurs fonctions immunomodulatrices. Un résumé des indications reconnues par Santé Canada ainsi que de celles recommandées par les organisations d'intérêt de différentes juridictions est présenté à l'annexe G.

3.3.1. Au Québec

Les différentes spécialités médicales dans lesquelles les immunoglobulines sont utilisées sont l'immunologie, l'hématologie, la neurologie, la dermatologie, la rhumatologie, l'infectiologie et la transplantation d'organe. Toutefois, une grande proportion des indications pour lesquelles les préparations d'Ig sont utilisées n'ont pas fait l'objet d'une approbation réglementaire. En triangulant les données d'utilisation par indication pour l'année 2016-2017 [INSPQ, 2017] avec les indications reconnues par Santé Canada dans les monographies des différents produits et celles jugées acceptables par le CCNMT [2005], on observe qu'un peu plus de 24 % de la quantité d'Ig utilisées l'ont été pour une indication non reconnue (tableau 2 et annexe H). Toutefois, la majorité des préparations d'Ig administrées sous forme d'IgSC le sont pour des indications de déficit

immunitaire primaire ou secondaire puisqu'elles nécessitent habituellement des doses moins élevées, ce qui facilite l'administration.

Tableau 2 Utilisation des Ig selon l'indication pour l'année 2016-2017 au Québec

Indication	Usagers		Immunoglobulines	
	n	%	g	%
Reconnue par Santé Canada	3 994	46,9	1 132 942	54,7
Indication prioritaire; CCNMT	938	11,0	265 752	12,8
Option thérapeutique reconnue; CCNMT	353	4,1	112 237	5,4
Indication non reconnue	3 228	37,9	501 060	24,2
Total	8 513	100,0	2 072 039	100,0

CCNMT : Comité consultatif national de médecine transfusionnelle.

Dans ce contexte, et considérant les risques de pénurie de préparation d'Ig auxquels le système de santé pourrait faire face, le MSSS a récemment confié à l'INESSS le mandat de produire des guides d'usage optimal ainsi que des avis concernant l'utilisation des préparations d'immunoglobulines non spécifiques selon les différentes spécialités pour lesquelles elles sont utilisées. Le premier de ces guides⁶ et l'avis qui l'accompagne concernaient leur utilisation dans le domaine de la neurologie [INESSS, 2017]. Un deuxième projet en cours concerne le domaine de l'hématologie. Des projets distincts seront par la suite réalisés pour l'immunologie, la dermatologie, l'infectiologie, la rhumatologie et dans d'autres indications. À terme, les recommandations acheminées au MSSS et les guides de pratiques élaborés auront pour but d'encadrer l'utilisation des préparations d'Ig au Québec sur la base des données scientifiques, des informations contextuelles ainsi que des savoirs expérimentiels.

3.4. Besoin non comblé

Deux autres produits d'Ig pour injection sous-cutanée figurent présentement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. L'ajout d'un produit pourrait permettre des économies pour le système de santé et de services sociaux dans un contexte d'appel d'offres public.

Perspective des experts

Selon le CCNMT [2016] et les experts consultés, la disponibilité de deux à trois produits différents est souhaitable afin d'assurer une gestion des stocks optimale et d'offrir une option thérapeutique supplémentaire en cas d'intolérance. De plus, la disponibilité de produits de viscosités différentes permettrait d'offrir des options thérapeutiques adaptées selon le volume requis et la vitesse d'injection tolérée.

⁶ INESSS. Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) – Usage en neurologie. Mai 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/GUO_Immunoglobulines_VF.pdf.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT CUTAQUIG^{MC}

Cutaquig^{MC} est une préparation liquide stérile d'immunoglobulines G (IgG) humaines purifiées. Sa concentration est de 16,5 % pour injection sous-cutanée.

Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans la monographie figure dans l'annexe A.

4.1. Mode d'action

Les IgG sont les molécules effectrices principales de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs toxines fait intervenir trois modes d'action principaux :

- Leur liaison à un antigène restreint son accès aux cellules.
- En s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère, elles peuvent activer les cellules phagocytaires qui détruiront l'agent pathogène.
- L'activation du complément par les IgG renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

Cutaquig^{MC} contient un large spectre d'anticorps (immunoglobulines) opsonisants et neutralisants contre une variété d'agents bactériens et viraux. Il offre une répartition des sous-classes d'IgG dans des proportions proches de celles du plasma humain natif. Le mode d'action dans le déficit immunitaire primaire n'est pas totalement connu, mais des doses adéquates peuvent restaurer des taux normaux d'IgG lorsque ceux-ci sont anormalement bas et ainsi contribuer à prévenir les infections [Octapharma, 2018].

4.2. Avis des agences réglementaires sur Cutaquig^{MC}

À l'instar du Québec, les différentes indications pour lesquelles les immunoglobulines sont utilisées aux États-Unis ainsi qu'en Europe ne sont pas toujours reconnues par les agences réglementaires. Toutefois, la littérature scientifique disponible ainsi que des guides de pratiques préparés par des organisations d'intérêts reconnaissent l'efficacité de ces produits dans des indications dépassant la thérapie de remplacement pour le déficit immunitaire primaire [Kobayashi *et al.*, 2019; Perez *et al.*, 2017; Nikolov *et al.*, 2016; NBA, 2012; Departement of Health, 2011; Jolles *et al.*, 2011; CSS, 2010].

Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (15 février 2018)	Traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines
FDA (12 décembre 2018)	Déficit immunitaire primaire chez les adultes
EMA (Octanorm ^{MC} ; demande soumise en juillet 2017)	Thérapie de substitution chez les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) dans des cas de : <ul style="list-style-type: none"> • syndrome d'immunodéficience primaire avec production réduite d'anticorps. • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique qui ont une contre-indication ou un échec à la prophylaxie par antibiotiques. • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple. • hypogammaglobulinémie chez les patients en pré- et post-greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.

5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE – CUTAQUIG^{MC}

5.1. Résultats de la recherche documentaire

Aucune étude portant sur l'efficacité et l'innocuité de Cutaquig^{MC}, outre celle soumise par le fabricant, n'a été repérée dans la littérature. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, ouverte, sans groupe comparateur et à bras unique, menée en Amérique du Nord et en Europe [Kobayashi *et al.*, 2019]. Elle évalue la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité de Cutaquig^{MC} ⁷ (à 16,5 %) chez des patients atteints d'immunodéficience primaire, préalablement traités par une préparation d'IgIV. L'étude a été menée sur 61 patients (4 enfants âgés de 2 à 4 ans; 11 enfants âgés de 5 à 11 ans, 8 adolescents âgés de 12 à 15 ans et 38 adultes âgés de 16 à 75 ans) qui ont reçu chaque semaine des perfusions sous-cutanées de Cutaquig^{MC} pendant une période de sevrage et de préparation de 12 semaines, suivie d'une période de 52 semaines portant sur l'efficacité (période d'observation principale). L'innocuité a été observée durant 65 semaines⁸ (durée totale du traitement). Aucune étude clinique portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

5.2. Efficacité clinique

Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée pendant toute la durée de l'étude. Un total de 188 infections non graves a été observé chez 52 patients durant la période d'observation primaire. Le taux d'infection par année-personne était de 3,432 (IC 95 %; 4,572). Les catégories d'infections les plus fréquemment observées étaient les infections des voies respiratoires supérieures, les infections de l'appareil génito-urinaire et les infections non classifiées (Tableau 4).

Tableau 4 Paramètres d'efficacité et taux associés

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	TAUX PAR ANNÉE-PERSONNE	NOMBRE	NOMBRE DE PATIENTS (%)
INFECTIONS			
Infection bactérienne grave	0	0	0
Toute autre infection (non grave) :	3,43	188	52 (85,2)
▪ Infections d'intensité légère	s. o.	136	48 (78,7)
▪ Infections d'intensité modérée	s. o.	51	26 (42,6)
▪ Infection d'intensité élevée	s. o.	1	1 (1,6)
TRAITEMENT PAR ANTIBIOTIQUES			
Épisodes de traitement par antibiotiques	2,14	n.d.	41 (67,2)
Jours de traitement	51,77		

Source : Kobayashi *et al.*, 2019.

Abréviation : n.d. : information non disponible; s. o. : sans objet.

⁷ Le nom du produit utilisé dans l'étude était Octanorm^{MC}, le nom commercial de Cutaquig^{MC} en Europe.

⁸ La durée de 65 semaines est répartie de la façon suivante : 52 semaines pour la période d'observation principale, 12 semaines de sevrage et environ une semaine au tout début, suivant la première injection d'Octanorm^{MC}.

Un peu plus des deux tiers des patients (41 patients; 67,2 %) ont utilisé des antibiotiques. Au cours de la période d'observation, les 11 épisodes de fièvre représentent 0,11 épisode de fièvre par année-personne. Il y a eu deux hospitalisations dues à une infection. Un total de 134 jours d'absence a été rapporté pour les participants de l'étude (total de 57 patients puisque 4 jeunes enfants ne fréquentaient pas l'école), pour un taux d'absence par année-personne de 2,63.

Perspective des experts

Malgré une qualité de la preuve jugée très faible, l'efficacité de Cutaquig^{MC} à prévenir les infections bactériennes graves est reconnue chez les patients recevant une thérapie de remplacement pour traiter un déficit immunitaire primaire ou secondaire.

Aucune infection grave durant la thérapie de remplacement des Ig par Cutaquig^{MC}.

Nombre d'infections non graves de 3,43 par personne/année.

Qualité de la preuve très faible.

5.3. Résultats d'innocuité

5.3.1. Événements indésirables

L'innocuité a été évaluée chez 61 patients, pour un total de 3 497 perfusions de Cutaquig^{MC} durant 52 semaines. Un sommaire des effets indésirables (EI) est présenté au Tableau 5. À l'exclusion des infections, 14 effets indésirables reliés survenus durant le traitement (EIRST) ont été déclarés chez 11 patients. Il n'y a pas eu d'EIRST entraînant la mort ou l'abandon de l'étude ni d'autres EI significatifs.

Tableau 5 Effets indésirables reliés

EFFETS INDÉSIRABLES	TOTAUX POUR TOUS LES PATIENTS (N=61)	
Dose moyenne (g/kg)	0,175	
CATÉGORIES D'EI	NE (%)	N patients
EI graves	0	0
EI liés	14	11 (18,0)
<i>Maux de tête</i>	3	2 (3,3)
<i>Distension abdominale</i>	1	1 (1,6)
<i>Douleur abdominale</i>	1	1 (1,6)
<i>Vomissement</i>	1	1 (1,6)
<i>Myalgie</i>	1	1 (1,6)
<i>Fièvre</i>	1	1 (1,6)
<i>Augmentation de la température corporelle</i>	1	1 (1,6)
<i>Test de Coombs positif*</i>	1	1 (1,6)
<i>Hémoglobine libre présente</i>	2	2 (3,3)
<i>Augmentation hémoglobine</i>	1	1 (1,6)
<i>Diminution Haptoglobine</i>	1	1 (1,6)

Source : Kobayashi *et al.*, 2019.

Abréviations : EI : Effets indésirables; N : Nombre; NE : nombre d'événements.

* Le patient au test de Coombs positif n'avait pas une diminution de plus de 2g/dl d'hémoglobine.

Perspective des experts

Le nombre d'événements indésirables pour la thérapie de remplacement à l'aide de préparations d'Ig par voie sous-cutanée est généralement très faible comparativement aux événements indésirables attendus lors d'un traitement par voie intraveineuse. Les données rapportées indiquent en effet un nombre limité d'événements indésirables durant l'étude. Toutefois, bien que les événements rapportés ne soient pas considérés comme graves, il aurait été intéressant de mieux définir les notions de distension abdominale et de douleur abdominale, afin de déterminer si ces événements sont reliés au site d'injection.

Aucun événement indésirable grave relié à la thérapie de remplacement par Cutaquig^{MC}.

Qualité de la preuve très faible.

5.4. Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'aide du *Child Health Questionnaire-Parent Form* (CHQ-PF50) ou du *SF-36 Health Survey* (SF-36v2) [Kobayashi *et al.*, 2019]. Le questionnaire CHQ-PF50⁹ est rapporté par le parent relativement aux paramètres évaluant la qualité de vie liée à la santé chez les enfants et les adolescents de 5 à 18 ans¹⁰. Il mesure 14 concepts physiques et psychosociaux à l'aide de 50 questions (15 sous-groupes). Quant au questionnaire *SF-36 Health Survey*¹¹, il est constitué de 36 questions mesurant la santé fonctionnelle et le bien-être du point de vue du patient. Il produit des scores pour chacun des 8 domaines de santé et des scores sommaires (ou scores récapitulatifs) de composantes physiques basées sur la psychométrie (PCS – *psychometrically-based physical component summary*) et de composantes mentales (MCS – *mental component summary*).

Il n'y a pas eu de changement majeur des scores moyens et médians du CHQ-PF50 au fil du temps chez les patients pédiatriques (< 14 ans). Le score agrégé des composants de santé physique a montré une légère amélioration et le score psychosocial récapitulatif a montré une légère dégradation. Toutefois, seulement 10 patients sur 19 ont complété le formulaire.

De manière générale, pour le questionnaire SF-36v2, des augmentations de scores ont été observées (qualité de vie améliorée), entre le début et la fin de l'étude, sur les valeurs moyennes des deux scores récapitulatifs (santé physique et santé mentale) ainsi que pour sept des huit échelles de mesure. La plus grande augmentation était de 3,97 points pour le domaine de la santé générale.

⁹ HealthActCHQ. *Child Health Questionnaire-Parent Form* (CHQ-PF50), disponible à : <https://www.healthactchq.com/survey/chq>.

¹⁰ Les auteurs ont utilisé le questionnaire CHQ-PF50 pour l'évaluation des patients de moins de 14 ans.

¹¹ Optum. *SF-36 Health Survey* (SF-36v2), disponible à : <https://www.optum.com/solutions/life-sciences/answer-research/patient-insights/sf-health-surveys/sf-36v2-health-survey.html>.

Perspective des experts

Chez les sujets recevant une thérapie de remplacement des Ig qui migrent de l'administration par voie intraveineuse vers l'administration par voie sous-cutanée, on observe habituellement une amélioration de la qualité de vie.

Résultats peu concluants concernant la modification des scores de qualité de vie suite à la thérapie de remplacement par Cutaquig^{MC}.

Qualité de la preuve très faible.

5.5. Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec

Il existe plusieurs options de traitement inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire. Certains produits sont administrés par injection intraveineuse alors que d'autres le sont par injection sous-cutanée. Un tableau détaillé est présenté à l'annexe C. Les produits administrés par injection sous-cutanée, Cuvitru^{MC} et Hizentra^{MC} représentent les comparateurs directs à Cutaquig^{MC}.

Tableau 6 Caractéristiques des différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée disponibles au Canada

Marque de commerce	HIZENTRA ^{MC}	CUVITRU ^{MC}	CUTAQUIG ^{MC}
Fabricant	CSL Behring Canada	Shire Pharma Canada	Octapharma Canada
Indications	DIP, DIS, PDIC	DIP, DIS	DIP, DIS
Contre-indications	Hypersensibilité Hyperprolinémie de type I ou II	Hypersensibilité Déficit grave en IgA	Hypersensibilité
Fractionnement	Éthanol à froid Acide octanoïque (avec filtration) Chromatographie	Éthanol à froid Chromatographie (2 étapes)	Éthanol à froid Ultrafiltration Chromatographie
Étapes d'inactivation des pathogènes	Acide octanoïque Incubation à pH 4 Filtration en profondeur Nanofiltration (20 nm)	Traitement S/D Incubation à pH faible Nanofiltration (35 nm)	Traitement S/D Incubation à pH 4 Microfiltration
Stabilité	2 °C à 25 °C pendant 30 mois	2 °C à 8 °C pendant 36 mois ≤ 25 °C pendant 12 mois	2 °C à 8 °C pendant 24 mois ≤ 25 °C pendant 6 mois
Concentration	20 % (200 mg/ml)	20 % (200 mg/ml)	16,5 % (65 mg/ml)
Contenu en IgG	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 96 %
Contenu en IgA	≤ 0,05 mg/ml	0,08 mg/ml (en moyenne)	0,145 mg/ml (en moyenne)
pH	4,8 (entre 4,6 et 5,2)	4,6 à 5,1	5,0 à 5,8
Osmolalité	380 mOsmol/kg	280 à 292 mOsmol/kg	321 à 340 mOsmol/kg
Viscosité	15,5 mPa*s à 20 °C 12,8 mPa*s à 25 °C	16,0 mPa*s à 20 °C 13,1 mPa*s à 25 °C	11,4 mPa*s à 20 °C 9,5 mPa*s à 25 °C
Agent stabilisant	L-proline	Glycine	Maltose
Agent de conservation	Aucun	Aucun	Aucun

Marque de commerce	HIZENTRA ^{MC}	CUVITRU ^{MC}	CUTAQUIG ^{MC}
Volume d'injection recommandé (par site)	Initial : 15 ml Maximal : 25 ml	Initial : 20 ml ^f Maximal : 60 ml	Initial : 25 ml Maximal : 40 ml
Vitesse d'injection recommandée (par site)	Initiale : 15 ml/heure Maximale : 34 ml/heure	Initiale : 10 à 20 ml/heure Maximale : 60 ml/heure	Initiale : 15 à 20 ml/heure Maximale : 25 ml/heure
Formats	1 g / 5 ml, 2 g / 10 ml, 4 g / 20 ml, 10 g / 50 ml	1 g / 5 ml, 2 g / 10 ml, 4 g / 20 ml, 8 g / 40 ml	1 g / 6 ml, 1,65 g / 10 ml, 2 g / 12 ml, 3,3 g / 20 ml, 4 g / 24 ml, 8 g / 48 ml
Conditionnement	Flacons de verre ou seringues préremplies; sans latex	Flacons de verre, bouchons de bromobutyle; sans latex	Flacons en verre apyrogène, bouchon en caoutchouc; sans silicone, sans latex

Abréviations : DIP : Déficit immunitaire primaire; DIS : Déficit immunitaire secondaire; PIDC : Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique; S/D : Solvant/Détergent.

Les comparateurs directs Hizentra^{MC} [INESSS, 2016a] et Cuvitru^{MC} [INESSS, 2016b] ont déjà fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Les données concernant le produit Hizentra^{MC} (annexe C) provenaient de 2 études observationnelles de phase III à un seul bras [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010]. Les données concernant le produit Cuvitru^{MC} (annexe C) provenaient d'une étude observationnelle de phase II/III comparant l'efficacité et l'innocuité de trois produits (Cuvitru^{MC}, Subcuvia^{MC} et Gammagard liquid^{MC}) [Borte *et al.*, 2017]. Le paramètre d'évaluation principal pour chacune des études était le taux annuel d'infections graves chez les patients sous traitement de remplacement par IgSC. Les taux obtenus pour Cuvitru^{MC} et Hizentra^{MC} étaient de 0,022 et 0 personne/année, respectivement. Les paramètres d'évaluation secondaires tels que le taux annuel d'épisodes d'infections ainsi que les jours d'absence ont également été compilés. Chez les patients sous traitement de remplacement par Cuvitru^{MC}, le nombre moyen d'épisodes d'infection étaient de 4,38, alors que la moyenne des jours d'absences était de 15,55. Chez les patients sous traitement de remplacement par Hizentra^{MC}, ces valeurs étaient en moyenne de 2,76 à 5,18 épisodes d'infection et de 2,06 à 8,00 jours d'absences.

Tableau 7 Résultats cliniques concernant les différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée disponibles au Canada

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	Cutaquig ^{MC} [Kobayashi et al., 2019]	Cuvitru ^{MC} [Borte et al., 2017]	Hizentra ^{MC} [Jolles et al., 2011]	Hizentra ^{MC} [Hagan et al., 2010]
Taux annuel[¶] d'infections bactériennes graves^{**}/patient	0	0,022	0	0
[Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	nd	[0,049]	[0,192]	[0,132]
Taux annuel[†] par patient d'épisodes d'infection (toutes)	3,43	4,38 (3,38 à 5,56)	5,18 (4,305 à 6,171)	2,76 (2,235 à 3,370)
Taux annuel[†] par patient de jours d'absence[§] pour infection	2,63	15,55 (10,06 à 22,75)	8,00 (nd)	2,06 (nd)

Abréviations : nd : non disponible.

* Intervalle de confiance à 95 %.

† Nombre moyen d'événements observés divisé par le nombre de patients-année traités.

** Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA.

§ Le patient ne peut pas se présenter à son travail ou à l'école, ou n'est pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles.

Malgré une certaine hétérogénéité entre les différentes études répertoriées, principalement en termes de devis, de traitement ainsi que des caractéristiques des sujets, les taux annuels d'infections graves des sujets sous thérapie de remplacement par IgSC sont tous près de zéro.

Perspective des experts

Les différentes préparations d'IgSC sont jugées interchangeables en termes d'efficacité à réduire le taux annuel d'infections bactériennes graves. Toutefois, des différences dans les procédés de fabrication et les différentes compositions en excipients peuvent être plus ou moins bien tolérées par certains patients. Par exemple, la présence de fructose ou de glucose, la concentration résiduelle d'IgA ainsi que la viscosité peuvent être à l'origine d'événements indésirables. Pour cette raison, l'accès à différentes préparations est souhaitable.

Selon les études répertoriées, les patients recevant une thérapie de remplacement par IgSC présentent en moyenne un taux annuel d'infections graves près de zéro.

Qualité de la preuve faible.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

6.1. Mode d'administration des immunoglobulines

Selon la base de données TraceLine [INSPQ, 2017] durant l'année 2016-2017, 88,2 % des 5 917 usagers ayant reçu des Ig ont reçu exclusivement des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), 9,8 % ont reçu exclusivement des immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) et 1,9 % ont reçu des Ig sous les deux formes. Selon les experts consultés, la proportion d'usagers recevant des IgSC est appelée à augmenter dans les prochaines années, plus particulièrement pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires.

Plusieurs revues systématiques ont rapporté que l'efficacité des concentrés d'immunoglobulines pour administration par voie sous-cutanée est équivalente à celle par voie intraveineuse [Windegger *et al.*, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016; Lingman-Framme et Fasth, 2013; Abolhassani *et al.*, 2012]. De plus, la voie sous-cutanée est associée à une meilleure qualité de vie puisqu'elle permet une auto-administration à domicile, comparativement à la voie intraveineuse qui nécessite une assistance médicale [Windegger *et al.*, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016; Lingman-Framme et Fasth, 2013; Abolhassani *et al.*, 2012]. En effet, les IgSC peuvent être perfusées dans plusieurs sites d'injection par le patient lui-même, à l'aide d'une pompe qui assure une vitesse de perfusion optimale selon la tolérance du patient et les recommandations du fabricant. Cette technique nécessite toutefois un grand nombre de manipulations. Une autre technique de perfusion, connue sous le nom de « rapid push », est aussi disponible. La vitesse de perfusion est alors déterminée par la vitesse à laquelle le patient appuie sur le piston de la seringue. Le patient doit alors appuyer lui-même sur le piston à intervalles réguliers. La disponibilité de certaines préparations d'IgSC en seringue préremplies permet de simplifier davantage les perfusions en limitant les manipulations nécessaires. On assiste donc présentement à une migration des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire vers les IgSC. Cette migration demeure modeste puisque certains sont moins familiers avec le mode d'administration sous-cutané ou encore préfèrent ne pas modifier un plan de traitement efficace. Dans le cas des indications neurologiques, les experts mentionnent que les volumes utilisés sont souvent plus élevés et parfois mal tolérés par les patients et que, par conséquent, le mode d'administration par voie intraveineuse demeure souvent privilégié.

6.2. Interchangeabilité des immunoglobulines

Au Québec, un avis du CCNMT sur l'interchangeabilité des IgIV, publié en 2011 et mis à jour en 2016 [CCNMT, 2016], concerne les produits Gammagard Liquid^{MC} et S/D^{MC}, Gamunex^{MC}, Privigen^{MC} et Octagam^{MC}. Dans cet avis, le CCNMT considère qu'aucune donnée ne permet de conclure qu'il existe des différences d'efficacité ou de sécurité entre les différentes préparations d'IgIV. Toutefois, ces préparations ne sont pas identiques. Des différences existent, notamment en ce qui concerne les méthodes de purification, de réduction et d'inactivation des pathogènes, ainsi que les agents

stabilisants. Ces différences pourraient mener à des effets indésirables chez une minorité de receveurs. Le titre d'isoagglutinines anti-A et anti-B des préparations d'Ig varie également d'un produit à l'autre. Les produits contenant le titre le plus faible pourraient par ailleurs être avantageux pour les patients du groupe A et AB qui reçoivent de grandes doses d'Ig. Le CCNMT conclut que les préparations d'Ig peuvent être considérées comme interchangeables; toutefois, il recommande qu'au moins deux – idéalement trois – préparations soient disponibles.

La position du CCNMT sur l'interchangeabilité des produits d'Ig administrés par voie intraveineuse a été reprise par les experts consultés. De plus, bien que l'avis [CCNMT, 2016] concerne les IgIV inscrits à la *Liste* en février 2016, les conclusions demeurent valides dans le contexte des IgSC, selon les experts consultés. Ils précisent également que la voie d'administration sous-cutanée réduit le fardeau du traitement en permettant une administration autonome du produit qui peut souvent avoir lieu à la maison et éviter les visites répétées à l'hôpital.

Délibération du groupe d'experts sur les produits sanguins stables

Les membres du groupe d'experts sur les produits sanguins stables reconnaissent la valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} pour le traitement des déficits immunitaires primaires (DIP) et secondaires (DIS) et le produit est jugé comparable aux autres préparations d'IgSC inscrites à la *Liste*, en termes d'efficacité et d'innocuité. La viscosité du produit (16,5 %) étant différente de celle des produits déjà disponibles pour injection sous-cutanée (20 %), l'ajout de Cutaquig^{MC} à la *Liste* permettrait d'adapter le choix du produit selon les volumes et les vitesses d'injection requis et tolérés par le patient. Ils mentionnent également que peu importe le choix du produit d'IgSC, un programme d'éducation devra être offert afin que tous les patients puissent recevoir l'information nécessaire à une administration sécuritaire du produit.

L'évaluation du produit Cutaquig^{MC} par l'INESSS porte sur l'ajout de ce produit à la *Liste* des produits du système du sang pour les indications reconnues par Santé Canada, soit le DIP et le DIS. Les membres du groupe d'experts soulignent toutefois que le DIP et le DIS ne représentent qu'un faible pourcentage de l'utilisation des Ig dans la pratique courante, comme présenté brièvement à la section 3. L'encadrement de l'utilisation des préparations d'Ig demeure donc un enjeu pour les membres du groupe d'experts sur les produits sanguins stables. Cet enjeu sera toutefois traité séparément par les travaux déjà en cours et prévus à l'INESSS, lesquels mèneront à la production de guides d'usage optimal ainsi que d'avis concernant l'utilisation des préparations d'immunoglobulines non spécifiques selon les différentes spécialités pour lesquelles elles sont utilisées.

La valeur thérapeutique de la nouvelle préparation d'IgSC Cutaquig^{MC} a été jugée comparable aux produits déjà disponibles.

7. RÉSULTATS VOLET ÉCONOMIQUE

7.1. Efficience de Cutaquig^{MC}

7.1.1. Revue de la littérature

La recherche documentaire n'a pas permis de recenser d'étude évaluant l'efficience de Cutaquig^{MC} comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et secondaire (DIS).

7.1.2. Modèle économique utilisé

Aucune évaluation de l'efficience de Cutaquig^{MC} n'a été soumise par le fabricant. Néanmoins, considérant une efficacité et une innocuité similaires par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée pour le traitement substitutif dans les cas de DIP et de DIS, (5.2 (efficacité), 5.3 (innocuité) et 6.2 (interchangeabilité), une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficience de Cutaquig^{MC}.

7.1.2.1. Intrants cliniques et économiques

Les principaux intrants cliniques sont le taux d'infection (paramètre d'efficacité) et le nombre d'événements indésirables (paramètre d'innocuité) observés à la suite d'un traitement substitutif par les différentes préparations d'immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée.

Le prix des produits, obtenu par Héma-Québec, est le principal paramètre économique d'intérêt. Les prix par format de Cutaquig^{MC} et de ses comparateurs sont présentés plus en détail dans le tableau 8.

7.1.2.2. Résultats

L'analyse de minimisation des coûts compare le prix par gramme de protéine de Cutaquig^{MC} et de ses plus proches comparateurs dans le traitement substitutif dans les cas de DIP et de DIS. Cette évaluation découle notamment de l'opinion des experts consultés, qui considèrent les différentes formulations d'IgSC comme étant non seulement interchangeables, mais aussi d'efficacité et d'innocuité similaires par gramme de protéine. Le prix de Cutaquig^{MC}, indépendamment du format, est de ■■■ \$/g, ce qui est moins élevé que celui de ces deux plus proches comparateurs (■■■ \$ pour Hizentra^{MC} et ■■■ \$ pour Cuvitru^{MC}). Or, Cutaquig^{MC} serait la thérapie la plus efficiente.

Tableau 8 Prix par gramme de protéine de Cutaquig^{MC} et de ses comparateurs pour le traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et secondaire (DIS)

PRODUITS	POSOLOGIE D'ENTRETIEN MENSUELLE*	FORMAT	PRIX DU FORMAT	PRIX UNITAIRE†
Cutaquig ^{MC}	0,1 à 0,2 g/kg	6 ml (1 g)	███ \$	███ \$/g
		12 ml (2 g)	███ \$	
		24 ml (4 g)	███ \$	
		48 ml (8 g)	███ \$	
Hizentra ^{MC‡}	0,1 à 0,2 g/kg	5 ml (1 g)	███ \$	███ \$/g
		10 ml (2 g)	███ \$	
		20 ml (4 g)	███ \$	
		50 ml (10 g)	███ \$	
Cuvitru ^{MC§}	0,075 à 0,25 g/kg	5 ml (1 g)	███ \$	███ \$/g
		10 ml (2 g)	███ \$	
		20 ml (4 g)	███ \$	
		40 ml (8 g)	███ \$	

* Posologie basée sur les monographies de produits. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg de poids corporel peut être requise pour chacun des produits présentés.

† Le prix unitaire est présenté par gramme de protéine.

‡ Produit actuellement inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribué par Héma-Québec. Produit disponible en flacons et en seringues préremplies destinées à remplacer ces flacons. Seules les seringues de 1 g et de 2 g sont actuellement disponibles (circulaire HQ-17-033 d'Héma-Québec). Le prix du format est le même, qu'il s'agisse de flacons ou de seringues préremplies.

§ Produit actuellement inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribué sur demande à la suite d'une requête d'un médecin et d'une autorisation du MSSS.

7.1.2.3. Analyses de scénarios

Selon une analyse de scénario dans laquelle le prix des IgSC est varié de 10 %, le prix par gramme de protéine de Cutaquig^{MC} varie de ███ \$ à ███ \$, alors que celui de ses comparateurs varie de ███ \$ à ███ \$ (Hizentra^{MC}) et de ███ \$ à ███ \$ (Cuvitru^{MC}). Selon ce scénario, il est plus ardu de conclure quant à l'efficacité de Cutaquig^{MC} par rapport à ses comparateurs.

Selon une comparaison de prix par gramme de protéine, Cutaquig^{MC} serait être plus efficace que ses comparateurs administrés par voie sous-cutanée dans les cas de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire.

7.2. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel de Cutaquig^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du système de soins québécois.

Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse d'impact ont été obtenues par l'entremise du MSSS qui, en collaboration avec le CCNMT et Héma-Québec, effectue des prévisions provinciales en produits sanguins stables. Ces prévisions, basées sur les quantités d'IgSC distribuée par les années passées, ont donc été utilisées pour estimer la quantité prévue d'IgSC dans les trois prochaines années suivant l'ajout potentiel de Cutaquig^{MC} à la liste.

7.2.1. Marché des immunoglobulines sous-cutanées

Selon le registre de prévision provinciale du MSSS, il est anticipé que [REDACTED] grammes d'IgSC pourraient être distribuées pour l'année 2019-20. En supposant le maintien d'un pourcentage moyen d'augmentation de [REDACTED] % tel qu'observé au cours des 8 dernières années, il est prévu que [REDACTED] et [REDACTED] grammes pourraient être distribués en 2020-2021 et en 2021-2022, respectivement.

7.2.2. Intervention, comparateurs et parts de marché

Le scénario *statu quo* (sans l'ajout de Cutaquig^{MC}) du tableau 9 présente le nombre de grammes prévus, dans les trois prochaines années, d'Hizentra^{MC}, la seule IgSC inscrite à la liste et actuellement distribuée par Héma-Québec. Le nouveau scénario (avec l'ajout de Cutaquig^{MC}) considère que deux des trois immunoglobulines actuellement disponibles commercialement (Cutaquig^{MC}, Hizentra^{MC} et Cuvitru^{MC}) pourraient être retenues lors d'un prochain appel d'offres dirigé par Héma-Québec. Elles se partageraient ainsi l'ensemble du marché des IgSC. En effet, il est de pratique courante que plus d'un produit soit retenu en appel d'offres afin, notamment, d'offrir une alternative aux patients qui pourraient ne pas tolérer une IgSC donnée en raison d'effets indésirables. De plus, cela permettrait de limiter les risques de rupture de stock et de ses conséquences pour le patient. Selon l'opinion d'experts, bien que le prix d'une IgSC soit important dans ce processus, la disponibilité de différentes viscosités (Cutaquig^{MC} : 16,5 %; Hizentra^{MC} et Cuvitru^{MC} : 20 %) d'IgSC offre la possibilité d'ajuster le volume d'injection en fonction de l'indication et pourrait permettre une meilleure prise en charge du patient. Par ailleurs, le choix de poursuivre avec un fabricant dont le produit est actuellement distribué peut s'avérer un atout en regard des programmes patients déjà en place et assurant un soutien optimal à domicile. Enfin, les experts soutiennent que le format de seringues préremplies peut aussi représenter un avantage chez certains patients, bien que cela requière un espace de rangement considérable. En effet, cela pourrait faciliter l'administration de l'IgSC en limitant les manipulations qui y sont liées. À la lumière de ces éléments, l'INESSS estime que [REDACTED] % et [REDACTED] % du marché des IgSC pourraient être respectivement détenus par Hizentra^{MC} et par Cutaquig^{MC}. Les quantités prévues en grammes pour les trois prochaines années de chacune de ces IgSC sont présentées au tableau 9. Des analyses de scénario dans lesquelles le choix du ou des IgSC éventuellement retenues et dans lesquelles les parts de marché ont été variées sont étayées au tableau 16 de l'annexe G.

Tableau 9 Répartition des quantités prévues d'IgSC selon le scénario statu quo et le nouveau scénario avec l'ajout de Cutaquig^{MC} en fonction des prévisions du MSSS

	AN 1	AN 2	An 3
QUANTITÉ IgSC (GRAMMES)			
Scénario statu quo, sans l'ajout de Cutaquig^{MC}			
Hizentra ^{MC}	■	■	■
Nouveau scénario, avec l'ajout de Cutaquig^{MC}			
Hizentra ^{MC}	■	■	■
Cutaquig ^{MC}	■	■	■

7.2.3. Résultats

Selon les différents postulats émis par l'INESSS et les données prévisionnelles du MSSS, l'ajout de Cutaquig^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer une réduction de coûts de 1 à 1,7 M\$ au cours de chacune des trois premières années, respectivement, pour un total d'environ 4 M\$.

Tableau 10 Impact de l'ajout potentiel de Cutaquig^{MC} sur la Liste des produits du système du sang du Québec

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Impact brut*	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net†	-1 032 856 \$	-1 324 638 \$	-1 698 848 \$	-4 056 343 \$

* L'impact brut correspond aux coûts liés à l'ajout de Cutaquig^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec*.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel Cutaquig^{MC} est ajouté à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et du scénario statu quo (sans l'ajout de Cutaquig^{MC}).

7.2.4. Analyses de scénarios

En somme, selon les analyses de scénario évaluées, si Cutaquig^{MC} devait détenir ■ % du marché des IgSC, une réduction de coûts de 13,5 M\$ pourrait être observée sur 3 ans par rapport à la situation actuelle. Si Cutaquig^{MC} devait détenir ■ % du marché et ses comparateurs, Hizentra^{MC} et Cuvitru^{MC}, chacun ■ % de ce marché, cette réduction de coûts serait respectivement de 9,5 M\$ et de 8,3 M\$. Enfin, si Cuvitru^{MC} devait accaparer ■ % du marché et Cutaquig^{MC} ■ %, des coûts supplémentaires d'environ 675 000 \$ seraient à prévoir sur cette période.

Dans l'éventualité où Cutaquig^{MC} détiendrait ■ % des parts de marché des IgSC suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, l'INESSS anticipe une réduction des coûts d'environ 1 M\$ à 1,7 M\$ sur chacune des trois prochaines années, pour un total estimé à 4 M\$. Advenant que Cutaquig^{MC} détienne ■ % des parts de marché des IgSC, des réductions de coûts de près de 14 M\$ du total des trois premières années pourraient être envisagées.

8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le produit du système du sang Cutaquig^{MC} devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Motifs de la position unanime

- Deux autres IgSC figurent présentement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- La valeur thérapeutique de Cutaquig^{MC} a été jugée comparable aux produits déjà disponibles, notamment en raison des données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie évaluées.
- D'après une comparaison de prix par gramme de protéine, Cutaquig^{MC} serait plus efficient que ses comparateurs.
- Si Cutaquig^{MC} devait détenir ■■■ % des parts de marché actuellement détenues par l'IgSC inscrite sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, une réduction de coûts de 1 à 1,7 M\$ dans chacune des trois prochaines années est anticipée, pour un total estimé à 4 M\$. Advenant que Cutaquig^{MC} détienne ■■■ % du marché, une réduction de coûts de près de 14 M\$ pourrait être envisagée sur cette période.

8.1. Recommandation de l'INESSS

Ajout de Cutaquig^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire et nécessitant un traitement de remplacement par immunoglobulines.

RÉFÉRENCES

- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: Systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012;32(6):1180-92.
- 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.
- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). ASCIA Position Statement - Subcutaneous Immunoglobulin (SCIg). Brookvale, Australie : ASCIA; 2017. Disponible à : https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Statement_SCIg_2017.pdf.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):38-59.
- 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.
- Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: A Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2017;187(1):146-59.
- 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.
- 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.
- Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Recommandations en matière d'indications pour l'administration des immunoglobulines. Avis n° 8366. Bruxelles, Belgique : CSS; 2010. Disponible à : <https://www.health.belgium.be/fr/brochure-recommandations-en-matiere-dindications-pour-ladministration-des-immunoglobulines-juin-2010>.
- Department of Health. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. Londres, Angleterre : 2011. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf.

- Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010;30(5):734-45.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en neurologie. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon, Hélène Guay et Marie-Claude Breton. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-Avis_Ig.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hizentra^{MC} – Immunoglobulines humaines pour injection sous-cutanée. Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2016a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/10-Hizentra.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cuvitru^{MC} – Immunoglobulines humaines pour injection sous-cutanée. Avis d'évaluation. Québec, Qc : INESSS; 2016b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/09-Cuvitru.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2017. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2366_utilisation_immunoglobulines_intraveineuses_sous_cutanes.pdf.
- Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol* 2011;141(1):90-102.
- Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF, Kobayashi AL, Ritchie B, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of a new subcutaneous immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquig®]) in the treatment of patients with primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2019;10:40.
- Lingman-Framme J et Fasth A. Subcutaneous immunoglobulin for primary and secondary immunodeficiencies: An evidence-based review. *Drugs* 2013;73(12):1307-19.
- McCusker C et Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):S11.
- National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/bloodtrans/Criteria_for_the_Clinical_Use_of_IVIg_in_Australia.pdf.
- Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. *Immunotherapy* 2016;8(8):923-40.
- Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP). Atlantic guideline for subcutaneous immune globulin home administration programs. Halifax, NS : NSPBCP; 2016. Disponible à : <http://www.cdha.nshealth.ca/system/files/sites/documents/atlantic-guidelines-subcutaneous-immune-globulin-home-administration-programs.pdf>.

- Octapharma. Monographie de produit : Cutaquig®. Immunoglobuline (humaine) sous-cutanée. 16,5 % Solution injectable (165 mg/mL). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2018. Disponible à : https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/CUTAQUIG-PM-FR.pdf.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3S):S1-S46.
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38(1):96-128.
- Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A comparative study of intravenous immunoglobulin and subcutaneous immunoglobulin in adult patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(5):595-602.
- Sriaroon P et Ballow M. Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(4):713-30.
- Windegger TM, Lambooy CA, Hollis L, Morwood K, Weston H, Fung YL. Subcutaneous immunoglobulin therapy for hypogammaglobulinemia secondary to malignancy or related drug therapy. *Transfus Med Rev* 2017;31(1):45-50.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

