

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur le *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

CUVITRU^{MC} – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

Sous réserves de l'approbation de Santé Canada

SOMMAIRE

Cuvitru^{MC} est une préparation d'immunoglobulines humaines pour injection par voie sous-cutanée conçue pour être utilisée à titre de thérapie de substitution des immunoglobulines G (IgG) en cas de déficit humoral. L'utilisation de Cuvitru^{MC} n'est pas encore autorisée au Canada, mais une demande a été déposée afin que Cuvitru^{MC} soit indiqué «

¹ ».

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsque la dysfonction du système immunitaire est intrinsèque, qu'elle est causée par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou à la fonction de certaines de ses composantes, il s'agit de déficit immunitaire primaire. Lorsqu'elle est causée par des éléments externes, notamment à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble, elles affectent une naissance sur 2 000.

L'utilisation de Cuvitru^{MC}, en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives. Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru^{MC} à titre de traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou de déficit immunitaire secondaire. Toutefois, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

¹ Information transmise par le fabricant. 28 avril 2016.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Cuvitru^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline normale (humaine); solution à 20 % (200 mg/ml) pour injection sous-cutanée

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : Attendu en mars 2017

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : Sans objet

Identification numérique de drogue (DIN) : Sans objet

Date de commercialisation du produit au Canada : Sans objet

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications faisant l'objet d'une évaluation par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Cuvitru^{MC} est une solution biologique isotonique à base d'immunoglobuline humaine purifiée, destinée à l'injection par voie sous-cutanée. D'une teneur de 20 %, chaque millilitre de solution contient environ 200 mg de protéines, dont au moins 98 % sont des immunoglobulines (IgG). Cuvitru^{MC} est fabriqué à partir de larges lots de plasma provenant de la mise en commun d'un grand nombre d'unités plasmatiques prélevées chez des donneurs ayant été soumis à plusieurs contrôles de santé. Cuvitru^{MC} contient aussi de l'eau purifiée et de la glycine, à titre d'agent stabilisant, à une concentration de l'ordre de 0,20 M à 0,30 M. Il ne contient aucun agent de conservation.

Cuvitru^{MC} est présenté dans des flacons de verre à usage unique munis de bouchons en bromobutyle. Aucun élément de son conditionnement ne contient de latex. Il est offert en quatre formats, tous à la teneur de 20 %. La quantité de protéine et le volume de solution contenus dans chaque format sont les suivants : 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml et 8 g/40 ml [Baxalta US, 2016].

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé pour la fabrication de Cuvitru^{MC} provient de dons recueillis aux États-Unis, dans des établissements reconnus par l'agence de santé américaine Food and Drug Administration (FDA) [Baxalta US, 2016] et satisfait aux exigences prévues par la loi fédérale canadienne. Ces exigences sont décrites à l'annexe A.

3 INDICATION

3.1 Indication

Dans sa demande présentée à l'INESSS [REDACTED], Shire Pharma Canada souhaite que Cuvitru^{MC} soit autorisé pour « [REDACTED]

»².

Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 16 ans) et gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Lors des études cliniques, 39 enfants de 2 ans à 16 ans ainsi que 12 patients de plus de 65 ans ont été exposés à Cuvitru^{MC} [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. L'analyse des résultats de Suez [2016b], pour ces deux groupes, révèle que leurs profils d'innocuité et d'efficacité ressemblent à ceux observés auprès d'une population adulte. Ainsi, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les enfants. Cependant, la vigilance est de mise chez les patients âgés présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale ou une complication thrombotique [Baxalta US, 2016]. Les aspects méthodologiques de ces études sont présentés à la section 8.1.

² Information transmise par le fabricant. 28 avril 2016.

L'innocuité et l'efficacité de Cuvitru^{MC} n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans [Baxalta US, 2016].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

On ne dispose pas de donnée adéquate portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} auprès de femmes enceintes ou qui allaitent [Baxalta US, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Outre les contre-indications habituelles concernant les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à toute autre composante du produit, ou qui ont déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave avec un produit apparenté, Cuvitru^{MC} est aussi contre-indiqué chez les patients présentant un déficit grave en immunoglobuline A (IgA) et un antécédent d'hypersensibilité au traitement par des immunoglobulines humaines [Baxalta US, 2016].

Finalement, l'utilisation d'immunoglobulines humaines fait l'objet de nombreuses mises en garde. La principale concerne le risque d'événements, tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde [Santé Canada, 2014]. Les autres mises en garde sont présentées à la section 8.5.

3.3 Portrait clinique

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. L'immunodéficience, qu'elle soit d'origine génétique ou acquise, fait en sorte que les personnes atteintes sont plus à risque de présenter des infections répétées et parfois graves ou difficiles à traiter.

Déficit immunitaire primaire

Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou la fonction de certaines composantes du système immunitaire, soit près de 300 maladies classifiées selon la source de dysfonction du système immunitaire et la présentation clinique [Picard *et al.*, 2015]. La présentation de ces maladies est très hétérogène, notamment en ce qui a trait à l'intensité des symptômes, mais aussi des points de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Cependant, à l'exception de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, tous ces déficits immunitaires sont permanents [Bonilla *et al.*, 2005].

Aux États-Unis, on estime la prévalence du déficit immunitaire primaire à un cas pour 1 200 personnes [Boyle et Buckley, 2007] et dans 83 % des cas, le diagnostic est associé à une anomalie dans la production ou la fonction des anticorps, avec ou sans atteinte au fonctionnement des autres composantes du système immunitaire. De fait, au Canada, ce type d'anomalie est associé aux formes les plus fréquemment rapportées de déficit immunitaire primaire, soit l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome de DiGeorge, l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né et le déficit sélectif en IgA, qui représentaient, en 2015, respectivement 26,7 %, 25,5 %, 15,6 %, 8,8 % et 7,8 % de tous les patients atteints de déficit immunitaire primaire. Hormis le déficit sélectif en IgA, la prévalence canadienne de ces maladies dépasse leur prévalence mondiale, plus particulièrement l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, qui la même année représentaient globalement 2,6 % et 12,6 % de l'ensemble des patients [Modell *et al.*,

2016]. Parmi les formes les plus graves de déficit immunitaire primaire, le déficit immunitaire combiné grave est caractérisé par une dysfonction des anticorps combinée à un déficit en cellules T. Les enfants qui en sont atteints sont confrontés, dès leur première année de vie, à des infections graves et potentiellement mortelles. Or les auteurs d'une récente étude canadienne [Rozmus *et al.*, 2013] estiment l'incidence de cette maladie à 4,4 cas pour 100 000 naissances chez les enfants issus des Premières Nations, des Métis et des Inuits alors que l'incidence est estimée à 1,4 cas pour 100 000 naissances pour les autres enfants canadiens.

Les lignes directrices pour le traitement des déficits immunitaires primaires sont présentées à la section 3.5.

Déficit immunitaire secondaire

Les immunodéficiences acquises, aussi désignées déficits immunitaires secondaires, sont des anomalies du système immunitaire causées par des facteurs externes tels qu'une maladie ou un traitement médical. Les principales causes de déficits immunitaires secondaires sont les suivantes:

- la présence de certains cancers tels que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non-Hodgkinien à cellules B, ou le myélome multiple;
- des états de santé ayant provoqué une perte excessive d'immunoglobulines comme l'entéropathie exsudative, le syndrome néphrotique ou des brûlures graves;
- des infections virales, notamment celle par le virus de l'immunodéficiência humaine;
- le recours à un greffe d'organe ou de moelle osseuse en cas de maladie grave;
- certains traitements médicamenteux, notamment des anticorps monoclonaux (dont le rituximab), des inhibiteurs de la tyrosine kinase (tels que l'imatinib et le dasatinib), des immunosuppresseurs ou des agents de chimiothérapie (notamment, les corticostéroïdes, qui peuvent être utilisés dans un cas comme dans l'autre) et des anticonvulsivants [Compagno *et al.*, 2014].

Le risque d'altération du système immunitaire, qu'il soit permanent ou transitoire, varie en fonction de la nature et du nombre d'éléments pouvant être mis en cause, des comorbidités ainsi que de certaines caractéristiques individuelles [Compagno *et al.*, 2014]. Les options de traitement sont présentées à la section 3.5.

3.4 Avis des agences réglementaires

Au moment de son évaluation par l'INESSS, Cuvitru^{MC} n'était pas encore homologué par Santé Canada.

Cependant, dans un communiqué publié le 10 juin 2016, Shire annonçait que l'évaluation de Cuvitru^{MC}, selon la procédure d'accès décentralisée européenne, s'était conclue favorablement et, qu'en vertu de l'accord de reconnaissance mutuelle, des démarches étaient entreprises afin d'autoriser l'utilisation de Cuvitru^{MC} dans 17 pays européens³. En effet, la mise en marché de Cuvitru^{MC} a été autorisée en Autriche le 8 juin 2016⁴ et en date

³ PR Newswire. Shire announces completion of decentralized procedure in Europe for immunoglobulin treatment Cuvitru [site Web]. Communiqué du 10 juin 2016. Disponible à : <http://www.prnewswire.com/news-releases/shire-announces-completion-of-decentralized-procedure-in-europe-for-immunoglobulin-treatment-cuvitru-582512101.html> (consulté le 15 juillet 2016).

⁴ Heads of Medicines Agencies (HMA). MRI (Mutual Recognition Information) Product Index. Product Name in the RMS: Cuvitru

du 22 septembre 2016, plusieurs autres pays membres de l'Union européenne l'avaient aussi autorisée, soit l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, la Norvège, la Pologne, la République Tchèque, le Royaume-Uni, la Slovaquie et la Suisse⁵. Toutefois, ces décisions ont été prises sans l'aval de l'European Medicines Agency (EMA), responsable de la procédure d'accès centralisée et de l'évaluation de la plupart des médicaments. Les produits destinés au traitement d'anomalies du système immunitaire doivent obligatoirement se soumettre à cette procédure⁶. Pour l'instant, l'EMA indique que Cuvitru^{MC} est soumis à des contrôles additionnels⁷. Finalement, le 13 septembre 2016, l'agence américaine FDA a autorisé la mise en marché de Cuvitru^{MC}⁸.

Les indications de traitement reconnues par les pays ayant homologué Cuvitru^{MC} sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Avis des agences réglementaires concernant la mise en marché de Cuvitru^{MC}

AGENCES REGLEMENTAIRES	INDICATIONS RECONNUES
Santé Canada	Cuvitru ^{MC} n'est pas encore homologué.
FDA	Cuvitru ^{MC} est indiqué à titre de traitement de substitution pour le déficit immunitaire humoral primaire chez les adultes et les enfants de deux ans et plus.
EMA	Cuvitru ^{MC} n'est pas encore homologué.
Autriche (et autres pays membres de l'Union européenne)	Cuvitru^{MC}, pour injection par voie sous-cutanée, est indiqué à titre de traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans) pour : ▪ Les syndromes d'immunodéficience primaire associés à une production réduite d'anticorps [...]. ▪ Les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes, chez qui l'usage prophylactique d'antibiotiques est inefficace ou contre-indiqué. ▪ Les patients atteints de myélome multiple présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes. ▪ Les patients devant recevoir, ou ayant reçu, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie.

Sources : Site Web de Santé Canada, <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp> (consulté le 22 septembre 2016); *Prescribing Information* [Baxalta US, 2016]; site Web de Shire, <https://www.shire.com/products/product-list> (consulté le 22 septembre 2016); *Summary of product characteristics*, Cuvitru^{MC} [Baxalta Innovations GmbH, 2016].

Abréviations : EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration.

[site Web]. Disponible à : <http://mri.medagencies.org/Human/Product/Details/47869> (consulté le 15 juillet 2016).

⁵ Shire. List of Shire Products [site Web]. Lexington, MA : Shire Plc; 2016. Disponible à : <https://www.shire.com/products/product-list> (consulté le 22 septembre 2016).

⁶ European Medicines Agency (EMA). Authorisation of medicines [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47 (consulté le 15 juillet 2016).

⁷ Shire. List of Shire Products [site Web]. Lexington, MA : Shire Plc; 2016. Disponible à : <https://www.shire.com/products/product-list> (consulté le 22 septembre 2016).

⁸ Food and Drug Administration (FDA). CUVITRU [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm520574.htm> (consulté le 22 septembre 2016).

3.5 Orientations d'autres organisations

En raison de l'arrivée récente de Cuvitru^{MC} sur le marché européen et américain, outre les instructions approuvées par les agences réglementaires concernées, aucune recommandation portant sur son utilisation n'a été repérée. Cependant, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

Déficit immunitaire primaire

Le plus récent guide de pratique clinique concernant le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire [Bonilla *et al.*, 2015] résulte de travaux réalisés conjointement par l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology. De façon générale, les recommandations concernant l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG ne mentionnent pas la voie d'administration. Des précisions à cet égard sont parfois ajoutées, lorsqu'il est question de situations ou de populations particulières, ou pour faire état de l'expérience clinique appuyant cette recommandation. D'emblée, la thérapie de substitution des IgG est recommandée pour le traitement de toutes les maladies associées à une réduction significative de la production d'anticorps, lesquelles sont, pour la plupart, regroupées dans trois des neuf classes de déficit immunitaire primaire décrites par Picard et ses collaborateurs [2015]. Selon la maladie, d'autres considérations thérapeutiques s'appliquent, notamment en ce qui a trait au rôle de la thérapie de substitution des IgG ainsi que celui des autres options de traitement, le moment d'amorcer la thérapie et sa durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Par exemple, pour certaines formes graves associées à un risque élevé de mortalité telles que le déficit immunitaire combiné grave, le traitement de prédilection pourrait notamment être la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Dans ces cas, la thérapie aux IgG est indiquée à titre de traitement de support en attendant la greffe, mais aussi après l'intervention, jusqu'à reconstitution du système immunitaire [Bonilla *et al.*, 2015].

Dans le cas de formes moins graves de déficit immunitaire primaire, notamment l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, la thérapie de substitution des IgG est le traitement de première intention et doit être amorcé dès que le diagnostic est confirmé. Il est aussi recommandé de traiter les infections respiratoires de façon agressive, soit avec des doses d'antibiotiques plus élevées, l'usage simultané d'au moins deux molécules ou un traitement de plus longue durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Pour d'autres maladies, telles que le déficit sélectif en IgA et le syndrome de DiGeorge, d'autres anticorps ou composants du système immunitaire font défaut et la majorité des patients n'ont pas de déficit en IgG [Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de substitution ne sera alors indiqué qu'à certaines conditions. Notons cependant que l'usage des préparations d'IgG en cas de déficit sélectif en IgA demeure controversé. Un taux normal d'IgG peut aussi être observé chez les patients atteints d'autres formes de déficit immunitaire. C'est le cas des personnes atteintes du déficit isolé en sous-classe d'IgG, c'est-à-dire qu'un déficit est observé pour une ou plusieurs sous-classes d'IgG, ou du déficit en anticorps spécifiques, caractérisé par une réponse immunitaire anormale des IgG. D'autres options de traitement s'offrent à ces patients et ce n'est qu'en cas de réponse insatisfaisante que la thérapie de

substitution des IgG pourra être considérée. La pertinence de poursuivre le traitement avec les IgG devra être réévaluée périodiquement par la suite. Cette conduite est aussi recommandée pour le traitement des enfants présentant les symptômes caractéristiques de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, ce diagnostic ne pouvant être confirmé qu'avec la normalisation des taux d'IgG [Bonilla *et al.*, 2015].

Un guide de pratique ayant pour objectif d'encadrer l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG a été produit sur l'initiative du Canadian Blood Services et le National Advisory Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010]. Les auteurs sont d'avis que du point de vue de l'efficacité, soit la réduction de la fréquence et de la durée des infections, les préparations d'immunoglobulines pour injection intraveineuse ou sous-cutanée sont équivalentes. Aussi, il est recommandé de tenir compte des préférences des patients lors du choix de la voie d'administration. Une fois le traitement amorcé, la dose d'IgG devrait être ajustée de façon à obtenir une concentration résiduelle en IgG d'au moins 7 g/l. En effet, la concentration d'IgG mesurée à la fin de l'intervalle posologique, soit juste avant une nouvelle dose, est reconnue en tant que marqueur intermédiaire de l'efficacité de cette thérapie. Il est donc conseillé de la vérifier à tous les 6 mois à 12 mois, ou plus fréquemment si le patient n'a pas atteint sa taille adulte. En dépit des résultats obtenus, l'ajustement de la dose doit également être fondé sur la réponse clinique au traitement. Ainsi, une infection grave, une réduction insuffisante de la fréquence et de la gravité des infections, des réactions d'auto-immunité ou, chez les patients pédiatriques, un retard de croissance persistant devraient amener le clinicien à revoir la posologie du patient [Shehata *et al.*, 2010].

Déficit immunitaire secondaire

Aucun guide de pratique ou ligne directrice portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire. Dans une revue de littérature à ce propos, Compagno et ses collaborateurs [2014] soulignent le manque d'indications claires concernant l'usage des thérapies de substitution des IgG dans ces circonstances considérant la variété d'états pathologiques pour lesquels la présence d'une hypogammaglobulinémie est un symptôme intrinsèque ou une conséquence. Cet aspect de la maladie est généralement abordé dans les lignes directrices de traitement propres à chacune de ces pathologies.

Selon l'EMA [2015], lorsque l'efficacité d'une préparation sous-cutanée d'IgG pour le traitement des déficits immunitaires primaires est démontrée de façon adéquate, son utilisation doit être également autorisée pour d'autres indications reconnues, soit pour le traitement :

- des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes, chez qui l'usage prophylactique d'antibiotiques est inefficace ou contre-indiqué;
- des patients atteints de myélome multiple présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes;
- des patients devant recevoir, ou ayant reçu, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie.

Aperçu de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines au Canada

En 2005, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle a élaboré des recommandations sur le recours aux préparations d'IgG pour injection intraveineuse au Québec. Cependant il n'existe actuellement aucune règle entourant l'utilisation des préparations pour injection sous-cutanée [INESSS, 2014].

Le British Columbia Provincial Blood Coordinating Office [BCPBCO, 2009] autorise l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des patients présentant un diagnostic confirmé d'hypogammaglobulinémie (soit des niveaux réduits d'IgG total ou de sous-classes d'IgG, ainsi qu'une réponse immunitaire inadéquate à la vaccination) et des infections bactériennes fréquentes. Tout récemment, le Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program [NSPBCP, 2016], a publié une mise à jour de ses recommandations sur l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée dans les provinces atlantiques. Ce guide de pratique, issu d'une collaboration entre le Nouveau-Brunswick, la Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard ainsi que Terre-Neuve-et-Labrador, permet l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des adultes et des enfants atteints de déficits immunitaires (déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire) chez qui le traitement de substitution des IgG est requis. Quant aux règles provinciales entourant l'ajustement de la posologie, elles correspondent en grande partie aux recommandations du National Advisory Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010].

4 INACTIVATION DES PATHOGENES

Le procédé de fabrication de Cuvitru^{MC}, à l'exception d'une étape d'ultra filtration et de l'obtention d'une teneur en protéines de 20 %, est semblable à celui de Gammagard Liquid^{MC}, une formulation d'IgG pour injection intraveineuse à une teneur de 10 % [Suez *et al.*, 2016b]. Ce procédé débute par une étape de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée qui permet d'isoler, à partir de lots de plasma humain congelé, un précipité d'IgG. Celui-ci est purifié grâce à un processus continu qui combine la chromatographie d'échange de cations faibles (filtration à débit rapide sur colonne CM-Sépharose) et la chromatographie d'échange d'anions faibles (filtration à débit rapide sur colonne ANX-Sépharose à pH 4 et à faible substitution), jusqu'à la formulation finale [Baxalta US, 2016; Corporation Baxalta Canada, 2015]. Trois étapes spécialisées de réduction de la charge virale sont incluses dans le processus de purification de la fraction intermédiaire, soit :

- un traitement par un mélange de solvant et de détergent organique composé de tri-n-butyl phosphate, d'octoxynol 9 et de polysorbate 80;
- une nanofiltration (35 nm);
- une incubation à pH faible et à température élevée [Suez *et al.*, 2016b].

Poelsler et ses collaborateurs [2008] ont mené des analyses *in vitro* afin d'évaluer l'efficacité de ces procédures d'inactivation virale. Les principaux résultats de ces analyses figurent dans la version américaine de la monographie de produit de Cuvitru^{MC} [Baxalta US, 2016] et sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Capacité du procédé de fabrication de Gammagard Liquid^{MC} et de Cuvitru^{MC} à réduire la charge virale de certains agents pathogènes

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	FACTEURS DE REDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (log ₁₀) [*]						
	VIRUS ENVELOPPES				VIRUS NON-ENVELOPPES		
	VIH-1	VDVB	VNO	VPR	VHA	VEMC	VMS
Fractionnement [†]		1,4	n.d.	> 4,9	3,9	4,1	4,9
Traitement S/D [‡]	> 4,5	> 6,0	4,1	> 4,8	s.o.	s.o.	s.o.
Nanofiltration (35 nm)	> 4,5	5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,7	2,3
Incubation à pH faible	> 5,8	> 5,6	> 6,0	> 6,5	2,4 [§]	> 6,3	3,1
Réduction totale	> 20,0	> 18,1	> 16,3	> 21,8	12,0	> 12,1	10,3

Source : Poesler et ses collaborateurs [2008].

Abréviations : VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1; VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins (modèle du virus de l'hépatite C et d'autres virus à ARN enveloppés); VNO : virus du Nil occidental; VPR : virus de la pseudo-rage (modèle pour les virus à ADN enveloppés incluant le virus de l'hépatite B); VHA : virus de l'hépatite A; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite (modèle pour les virus à ARN non-enveloppés incluant le VHA); VMS : virus minute de la souris (modèle pour les virus à ADN non-enveloppés incluant le parvovirus humain B19); s.o. : sans objet, les virus non-enveloppés sont insensibles au traitement S/D [EMA, 2011] n.d. : résultat non disponible, le test n'a pas été fait; S/D : traitement par solvant/détergent.

* Moyenne des résultats de toutes les séries d'analyse pour chaque virus et méthode d'analyse; le symbole « > » indique l'obtention d'une inactivation complète pour toutes les séries d'analyse. Les facteurs de réduction virale ont été calculés selon les directives de l'European Medicines Agency [1996].

† Cette étape inclut une procédure de fractionnement à l'éthanol et deux méthodes de chromatographie à échange d'ions.

‡ Résultats provenant de tests menés avec une concentration de S/D équivalant à 50 % de celle utilisée durant le processus commercial, à l'exception de ceux du VNO qui proviennent de tests réalisés avec traitement S/D à 5 % de la concentration habituelle.

§ Le VHA a été immédiatement inactivé lors de son ajout à la préparation d'immunoglobulines, probablement par des anticorps anti-VHA. Les résultats sont ceux d'un test de contrôle réalisé dans une solution tampon.

Selon l'EMA [1996], une étape d'inactivation virale est jugée efficace lorsqu'un facteur de réduction de la charge virale de 4 log₁₀ ou plus est obtenu. Considérant les résultats obtenus pour l'ensemble des procédures, le processus de fabrication de Cuvitru^{MC} permet l'inactivation de plusieurs virus enveloppés et non-enveloppés.

Sa capacité à réduire la charge infectieuse d'un agent expérimental d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considéré comme un modèle des agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)⁹, a aussi été évaluée. Les résultats démontrent que l'étape de fractionnement à l'éthanol à froid est associée à un facteur de réduction de la charge virale de 3,7 log₁₀ [Poelsler *et al.*, 2008].

⁹ Il s'agit de la souche 263K adaptée au hamster. Les résultats de réduction virale sont pour la préparation d'homogénat de cerveau et ont été quantifiés selon la méthode décrite par Gregori et ses collaborateurs [2004].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Les flacons de Cuvitru^{MC} peuvent être entreposés pour une période de 36 mois à des températures allant de 2°C à 8°C. À la température ambiante (n'excédant pas 25°C), la période de conservation est de 12 mois [Baxalta US, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Cuvitru^{MC} ne doit pas être congelé et doit être conservé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. De plus, il est recommandé de ne pas agiter le produit. Si un flacon a déjà été réfrigéré puis amené à la température ambiante, il n'est pas conseillé de le réfrigérer de nouveau [Baxalta US, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Cuvitru^{MC} peut être administré à intervalles réguliers, sur une base quotidienne, hebdomadaire ou bihebdomadaire. La réponse clinique et le profil pharmacocinétique propres à chaque individu doivent être considérés dans le choix de la dose. Il est recommandé de mesurer de façon régulière la concentration résiduelle d'IgG sérique et d'ajuster la dose de Cuvitru^{MC} afin d'obtenir la concentration d'IgG sérique voulue.

Si Cuvitru^{MC} remplace une préparation d'IgG pour injection intraveineuse, il est recommandé d'attendre une semaine après la dernière dose de ce produit avant de débiter le traitement avec Cuvitru^{MC} à raison d'une dose mensuelle équivalente, répartie en injections hebdomadaires.

Si Cuvitru^{MC} remplace une préparation d'IgG pour injection sous-cutanée, la même dose hebdomadaire peut être utilisée. Le cas échéant, cette dose pourra être répartie en fonction de l'intervalle posologique choisi [Baxalta Innovations GmbH, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Cuvitru^{MC} est une solution d'IgG humaines prête à l'emploi et son utilisation ne requiert aucune reconstitution.

Soulignons que Cuvitru^{MC} est une solution pour injection sous-cutanée qui ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin. Cuvitru^{MC} peut être injecté par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, des cuisses, de la partie supérieure des bras ou sur la partie latérale des hanches, en prenant soin d'éviter les saillies osseuses. La dose peut être répartie sur plus d'un site d'injection (jusqu'à quatre sites, simultanément). La distance entre les sites d'injection doit être d'au moins 10 cm. Le volume maximal d'injection par site est de 60 ml.

Lors des deux premières injections, la vitesse d'injection recommandée se situe entre 10 ml et 20 ml, par heure et par site. Pour les injections subséquentes, le débit peut être augmenté jusqu'à un maximum de 60 ml par heure et par site, selon la tolérance. Ainsi, pour les patients utilisant simultanément deux ou quatre sites d'injection, la vitesse d'injection totale (considérant l'ensemble des sites) est de 120 ml/h et de 240 ml/h, respectivement [Baxalta US, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

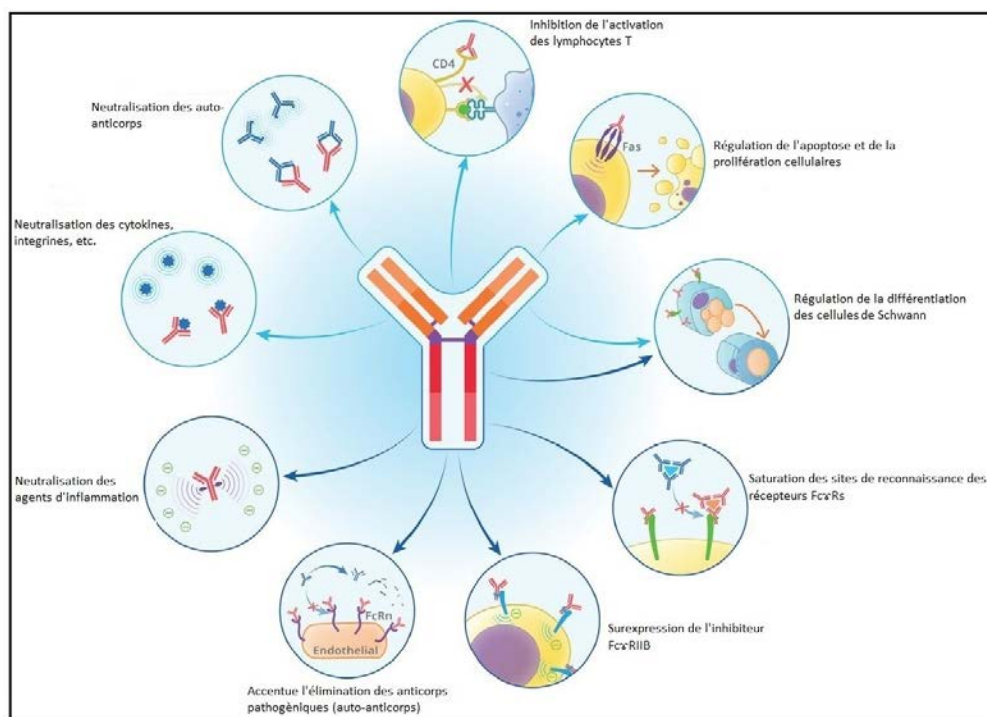
7.1 Mode d'action

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

- La liaison de leur fragment Fab (de l'anglais *Fragment antigen-binding*) à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Elles induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur fragment Fc (fragment cristallisable) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide du fragment Fc renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les IgG est présenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : Adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Cuvitru^{MC} contient un large spectre d'anticorps dirigés contre une variété d'agents pathogènes d'origine bactérienne ou virale. La structure et les fonctions des IgG ne sont pas altérées durant le processus de fabrication. Aucune modification chimique ou enzymatique ne survient lorsque les IgG sont isolées. Les fragments Fc et Fab demeurent intacts et les IgG

n'activent pas le complément ou la prékallikreine de façon non-spécifique [Baxalta US, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique des IgG à la suite d'injections répétées de Cuvitru^{MC}, par voie sous-cutanée, a été évalué lors des essais de phase III réalisés en Europe [Borte *et al.*, 2015] et en Amérique du Nord [Suez *et al.*, 2016b]. Les aspects méthodologiques de ces études sont présentés à la section 8.1. Les principaux résultats provenant de l'analyse pharmacocinétique de chaque étude sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques des IgG à la suite de plusieurs injections sous-cutanées de Cuvitru^{MC} chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES	IMMUNOGLOBULINES G [*] , Médiane (IC95 %)	
	Étude européenne 170903 N = 31; Dose moyenne 0,125 g/kg/sem. [†]	Étude nord-américaine 170904 N = 60; Dose moyenne 0,222 g/kg/sem. [‡]
ASC _T (g x jours/l)	62,52 (57,16 à 68,86)	115,11 (110,10 à 120,66)
C _{max} (g/l)	9,80 (9,31 à 10,62)	18,09 (17,45 à 20,68)
C _{min} (g/l)	8,04 (7,30 à 8,99)	14,77 (13,23 à 15,35)
T _{max} (heures)	73,92 (69,82 à 120,08)	104,93 (71,27 à 119,02)

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], *Prescribing Information* [Baxalta US, 2016].

Abréviations : ASC_T : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique (1 semaine); C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* Les études évaluaient l'efficacité et l'innocuité de Cuvitru^{MC} à des doses mensuelles allant de 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg et réparties en injections hebdomadaires.

† L'analyse, réalisée après 20 semaines de traitement, porte sur le sous-groupe de patients âgés de 12 ans et plus. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité de 12 mois pour l'ensemble de la population (N = 49; *safety set*).

‡ L'analyse, réalisée après environ 4 mois de traitement, porte sur l'ensemble de la population, soit des patients âgés de 2 ans et plus. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité de 64 semaines, environ, pour l'ensemble de la population (N = 74; *safety set*).

Les résultats de ces analyses démontrent que l'utilisation de Cuvitru^{MC}, aux doses utilisées durant les études, permet de maintenir la concentration d'IgG sérique au-delà du seuil minimal de 5 g/l prévu au protocole [Suez *et al.*, 2016b; Borte *et al.*, 2015].

8 EFFICACITE ET INNOCUITE

L'utilisation de Cuvitru^{MC}, en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. Les résultats de ces études cliniques ayant d'abord été présentés sous forme d'affiches dans des congrès internationaux [Suez *et al.*, 2016b; Borte *et al.*, 2015], celles-ci ont aussi été consultées lors de l'évaluation. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe B.

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru^{MC} à titre de traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.1 Déficit immunitaire primaire

Les études de Borte [2016] et de Suez [2016b] portent sur une population de patients âgés de deux ans et plus atteints d'une forme de déficit immunitaire primaire associée à une anomalie dans la formation d'anticorps et qui requièrent un traitement de substitution des IgG. Les devis de ces études sont semblables : il s'agit d'essais ouverts et sans comparateur ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'injections hebdomadaires de Cuvitru^{MC}. Les patients sélectionnés répondent aux critères diagnostiques définis par l'International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee [Al-Herz *et al.*, 2011; Notarangelo *et al.*, 2009], le Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID) et la European Society for Immunodeficiencies (ESD) [Conley *et al.*, 1999]. Pour être admissibles, les patients doivent recevoir depuis au moins trois mois un traitement de substitution des immunoglobulines¹⁰ et présenter, au moment de l'inclusion, une concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l ou plus.

Chaque étude débute par une période de 12 à 13 semaines (période 1) durant laquelle les sujets reçoivent leur traitement habituel. Cette étape a pour objectif de déterminer l'efficacité, l'innocuité ainsi que le profil pharmacocinétique de ces traitements de façon à pouvoir, ultérieurement, comparer leurs résultats à ceux obtenus avec Cuvitru^{MC}. Le paramètre d'évaluation principal, commun à ces deux études, est le taux annuel d'infections bactériennes graves¹¹ par patient [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. Ce choix est fondé sur les recommandations de la FDA [2008] et de l'EMA [2010] quant à l'évaluation de l'efficacité des préparations IgG. L'efficacité du traitement est démontrée lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 99 % est inférieure à 1,0 pour le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient.

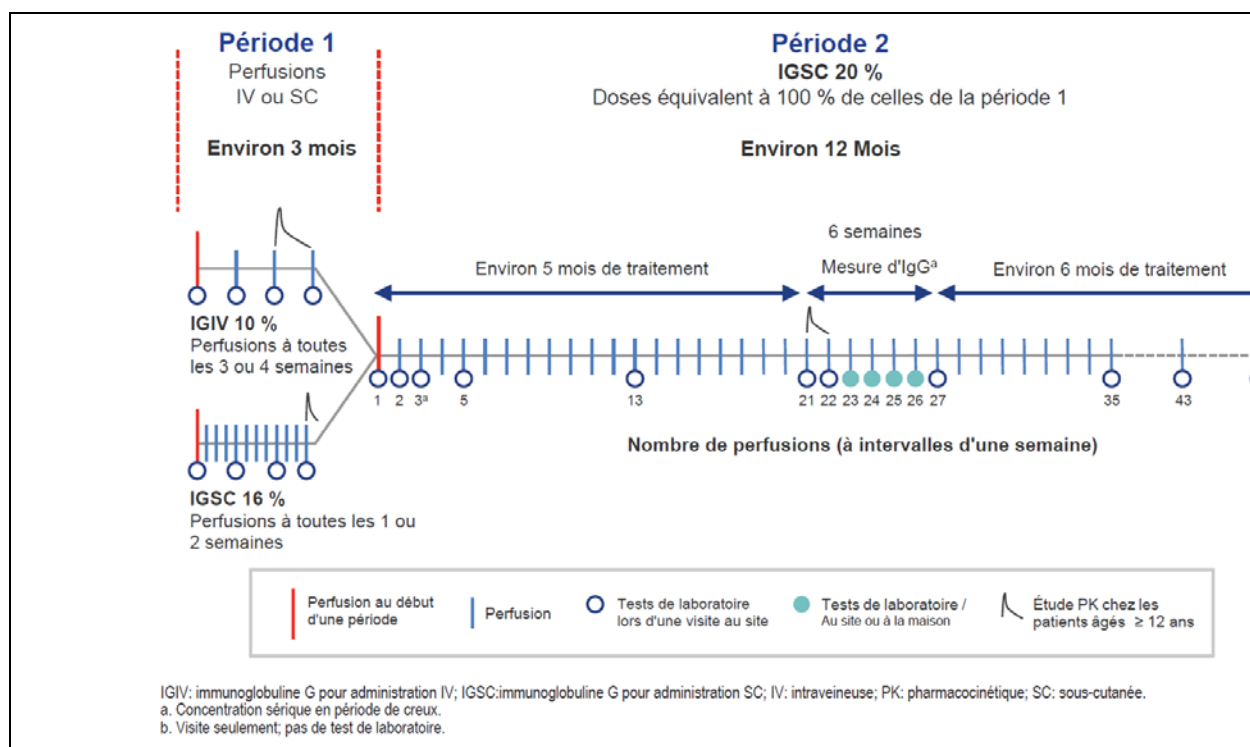
Étude européenne 170903

L'étude de Borte [2016] a été menée dans plusieurs pays européens auprès de patients ayant fait l'essai de préparations IgG pour injection intraveineuse à 10 % ou pour injection sous-cutanée à 16 %. D'une durée totale de 15 mois, cette étude consiste en deux étapes, la période 1, décrite précédemment, et la période 2, soit l'essai d'efficacité de 12 mois au cours duquel les patients reçoivent, en remplacement de leur médicament habituel, des doses équivalentes de Cuvitru^{MC} réparties en injections hebdomadaires. Le plan de cette étude est présenté à la figure 2.

¹⁰ La posologie devait être stable depuis au moins 3 mois, à raison d'une dose mensuelle 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg.

¹¹ Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C.

Figure 2 Plan de l'étude européenne 170903



Source : Adaptée de Borte et ses collaborateurs [2015].

Durant la période 2, l'injection de Cuvitru^{MC}, par voie sous-cutanée, à des volumes allant de 40 ml à 60 ml par site et par heure, est conseillée pour tous les patients. La dose pouvait être ajustée en cours d'étude de façon à maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 4. Notons que l'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude.

Tableau 4 Principaux résultats de l'étude européenne 170903 portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Borte *et al.*, 2016; Baxter Healthcare Corporation, 2014]

PARAMETRES ÉVALUES	TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES IgG (Posologies adaptées à une dose de 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg par mois)		
	IGSC 20 % (N = 48)	IGSC 16 % (N = 16)	IGIV 10 % (N = 33)
Durée totale de suivi	45,66 patients-année	3,70 patients-année	8,42 patients-année
Intervalle posologique / Période d'observation	1 semaine / Période 2	1 ou 2 semaines / Période 1	3 ou 4 semaines / Période 1
Paramètre d'efficacité primaire*			
Taux annuel [†] d'infections bactériennes graves [‡] /patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0,022 (p < 0,0001) [0,049]	0,270 [0,851]	0,000 [0,547]
Paramètres d'efficacité secondaires[§]			
Taux annuel [†] par patient pour les : Moyenne (IC95 %)			
▪ épisodes d'infection (toutes)	4,38 (3,38 à 5,56)	8,92 (6,36 à 12,09)	6,29 (4,20 à 8,99)
▪ jours d'absence (pour maladie ou infection)	15,55 (10,06 à 22,75)	50,42 (19,64 à 103,37)	10,69 (5,34 à 18,78)
▪ jours de prise d'antibiotique [¶] (pour infection)	18,11 (13,01 à 24,41)	54,34 (31,44 à 86,32)	19,59 (12,59 à 28,80)
▪ épisodes d'hospitalisation (toutes causes)	0,15 (0,08 à 0,26)	0,54 (0,16 à 1,31)	0,12 (0,04 à 0,26)
Concentration sérique d'IgG (g/l)** Médiante (IC95 %)	8,26 (7,30 à 8,96); N = 40	9,53 (7,78 à 11,31); N = 14	7,45 (6,29 à 8,05); N = 27
Paramètres pharmacocinétiques⁺⁺ Moyenne géométrique (IC95 %)			
	IGSC 20 % (N = 31)		IGIV 10 % (N = 16)
ASC _t (g x jours/l)	62,74 (57,38 à 68,59)		274,49 (245,07 à 307,45)
C _{max} (g/l)	9,82 (8,97 à 10,74)		15,82 (14,65 à 17,09)
C _{min} (g/l)	8,06 (7,36 à 8,83)		6,72 (5,91 à 7,65)
T _{max} (heures)	72,42 (55,32 à 94,82)		8,46 (3,94 à 18,16)

Abréviations : ASC_t : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGIV 10 % : préparation d'IgG à 10 % pour injection intraveineuse (Gammagard Liquid^{MC}); IGSC 16 % : préparation d'IgG à 16 % pour injection sous-cutanée (Subcuvia^{MC}, non commercialisé au Canada); IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru^{MC}); T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année. Les traitements ne sont pas comparés entre eux.

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

‡ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C

§ Analyses descriptives

|| Journées durant lesquelles le patient n'a pas pu se présenter à son travail ou à l'école, ou n'a pas été en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles

¶ L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée (incluant le traitement bihebdomadaire au triméthoprim/sulfaméthoxazole pour la pneumocystose).

** Concentration résiduelle en IgG sérique; résultats obtenus à la fin des périodes. Pour le groupe IGSC 16 %, les résultats sont ceux des patients recevant des injections hebdomadaires; pour le groupe IGIV 10 %, les résultats sont ceux des patients recevant des injections à toutes les 4 semaines.

++ Les analyses portent sur les sous-groupes de patients âgés de 12 ans et plus. Les mesures débutent au moment d'une injection et se poursuivent jusqu'à la prochaine. L'étude pharmacocinétique débute à la 21^e injection pour le groupe Cuvitru^{MC}, à l'injection 12 pour le groupe IGSC 16 % (posologie à la semaine) et à l'injection 3 pour le groupe IGIV 10 % (posologie aux 4 semaines).

Cette étude inclut au total 49 patients âgés de 2 ans à 67 ans. De ceux-ci, 25 patients sont âgés de moins de 18 ans et 3 patients sont âgés de 65 ans et plus. Presque tous sont caucasiens et environ 60 % d'entre eux sont des hommes. La majorité des patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable ou d'agammaglobulinémie liée au chromosome X, soit dans des proportions de 65 % et de 18 % respectivement. Le traitement qu'ils reçoivent durant la période 1 est le même que celui qu'ils utilisaient avant leur participation à l'étude. Considérant le portrait clinique de la maladie présenté à la section 3.3 de ce rapport, la population de cette étude est représentative de la clientèle visée par l'indication. Quarante-huit patients ont participé à l'essai d'un an avec Cuvitru^{MC} et à l'exception de trois patients, tous l'ont terminé. La douleur ressentie avant et après l'injection du produit motivait l'un de ces abandons. Les deux autres patients se sont retirés pour des motifs personnels [Borte *et al.*, 2016].

L'efficacité de Cuvitru^{MC} est démontrée puisque le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé dans ce groupe se distingue favorablement de la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année ($p < 0,0001$). En fait, une seule infection bactérienne grave, une pneumonie, a été rapportée lors du traitement avec Cuvitru^{MC} chez un patient âgé de 11 ans atteint d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Une autre pneumonie avait été rapportée chez ce même patient durant la première période, alors qu'il recevait la préparation d'IgG à 16 % [Borte *et al.*, 2016].

De plus, les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation secondaires portent à croire que la transition vers Cuvitru^{MC} permet de préserver l'effet des traitements antérieurs. En effet, en comparant les valeurs numériques, on constate que la concentration résiduelle en IgG sérique observée en fin d'étude avec Cuvitru^{MC} est du même ordre que celle observée en fin de période avec les traitements antérieurs. Cependant, aux doses utilisées dans cette étude, soit 0,125 g/kg par semaine en moyenne, la biodisponibilité relative de Cuvitru^{MC} par rapport à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % est de 82,07 % (IC90 % : 77 % à 88 %) considérant la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de concentration d'IgG sur une période d'une semaine [Borte *et al.*, 2016].

L'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude. On a notamment comparé les concentrations sériques résiduelles en anticorps spécifiques mesurées avant et après la transition vers Cuvitru^{MC}. Les résultats indiquent que les niveaux d'anticorps

[Baxter

Healthcare Corporation, 2014].

De plus, l'effet du traitement avec Cuvitru^{MC} sur la qualité de vie a été évalué. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Effet du traitement avec Cuvitru^{MC} (IGSC 20 %) sur la qualité de vie des patients atteints de déficit immunitaire primaire durant l'étude européenne 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014]

PARAMETRES ÉVALUÉS*	IGSC 20 % (N = 48)	
	Début de la période 2 Médiane (étendue)	Fin de l'étude Médiane (étendue)
Évaluation du fardeau lié à l'utilisation du traitement selon le <i>Life Quality Index</i> (LQI)[†]		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans (<i>évaluation du parent</i>)		
Interférence du traitement	■	■
Problèmes liés au traitement	■	■
Aspects du traitement	■	■
Patients âgés de 14 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)		
Interférence du traitement	■	■
Problèmes liés au traitement	■	■
Aspects du traitement	■	■
Évaluation de la qualité de vie		
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PEDS-QL)[‡]		
Patients âgés de 2 ans à 7 ans (<i>évaluation du parent</i>)	■	■
Patients âgés de 2 ans à 13 ans (<i>évaluation du patient</i>)	■	■
<i>Short Form (36) Health Survey</i> (SF-36)[§]		
Patients âgés de 14 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)		
Dimension santé physique	■	■
Dimension santé mentale	■	■
<i>EuroQol (EQ) Health Questionnaire</i> (EQ-5D)		
Patients âgés de 2 ans à 11 ans (<i>évaluation du parent</i>)	■	■
Patients âgés de 12 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)	■	■

Abréviations : IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru^{MC}).

* Analyse descriptive

† Le *Life Quality Index* comprend 15 questions dont le score varie de 1 à 7, réparties en 4 dimensions : l'interférence (6 questions pour un maximum de 42 points), les problèmes liés au traitement (4 questions pour un maximum de 28 points), les aspects du traitement (3 questions pour un maximum de 21 points) et le coût du traitement (2 questions pour un maximum de 12 points). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Daly *et al.*, 1991]. La dimension coût du traitement n'est pas considérée puisque durant l'étude, les patients ont reçu les traitements gratuitement.

‡ Le *Pediatric Quality of Life Inventory* comprend 23 questions dont le score varie de 0 à 4, réparties en 4 dimensions : le fonctionnement physique (8 questions), le fonctionnement émotionnel (5 questions), le fonctionnement social (5 questions), et le fonctionnement scolaire (5 questions). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie [Varni *et al.*, 1999].

§ Le *Short Form (36) Health Survey* comprend 36 questions réparties en 2 dimensions : la santé physique (avec pour thèmes la fonction physique, les limitations physiques, les douleurs physiques et la santé générale) et la santé mentale (avec pour thèmes la vitalité, le fonctionnement social, les limitations liées à la santé mentale et la santé mentale). Le score pour chaque question varie de 1 à 5. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Ware et Sherbourne, 1992].

|| Le questionnaire sur l'état de santé du groupe EuroQol évalue 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs et l'inconfort, l'anxiété et la dépression. Chacune contient 3 questions dont le score varie de 0 à 100. L'augmentation du score indique une amélioration de l'état de santé du patient [Shaw *et al.*, 2005].

On n'observe aucune variation significative des résultats à la suite de la transition vers Cuvitru^{MC} ce qui porte à croire que cette nouvelle thérapie a peu d'effet sur la qualité de vie des patients. Cependant, lors de leur dernière visite, les patients ont été questionnés sur leur préférence à l'égard des traitements. Pour les enfants âgés de 2 ans à 13 ans, ce sont les parents qui ont répondu à cette question. La majorité des patients, soit 42 patients sur un total de 48 (87,5 %), ont déclaré avoir préféré Cuvitru^{MC}, alors que 5 patients ont préféré la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % et 1 seul, la préparation sous-cutanée d'IgG à 16 % [Borte *et al.*, 2016]. Toutefois, rien n'indique que ces résultats aient été obtenus à partir

d'un questionnaire validé, ce qui incite à faire preuve de réserve dans leur interprétation.

Pendant les 12 mois de la période 2, un total de 2 346 injections de Cuvitru^{MC} ont été administrées, dont 74,1 % d'entre elles au domicile du patient. Une vitesse maximale d'injection de plus de 40 ml/h par site a été atteinte à au moins une occasion chez 41,6 % des patients, la vitesse d'injection médiane était de 20 ml/h par site. Le volume d'injection médian était de 16,6 ml par site, mais un volume de plus de 20 ml par site a été atteint à au moins une occasion chez 47,9 % des patients. La durée médiane d'injection était de 0,95 h et la plupart des patients (75,6 %) utilisaient deux sites d'injection à la fois. De façon générale, le traitement avec Cuvitru^{MC} semble avoir été bien toléré. Bien que 35,4 % des patients aient rapporté des effets indésirables locaux liés à l'injection de Cuvitru^{MC}, près de 95 % des injections ont été administrées sans qu'un effet indésirable attribuable à Cuvitru^{MC} n'ait été rapporté. Notons que près de la moitié de ces effets indésirables locaux ont été rapportés chez un seul et même patient. Par ailleurs, sur l'ensemble des injections, la vitesse n'a été réduite qu'en 5 occasions et aucune n'a dû être interrompue en raison d'un effet indésirable [Borte *et al.*, 2016].

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable grave chez 6 % des patients recevant la préparation d'IgG à 10 % et chez 13 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 16 % ou Cuvitru^{MC}. De l'avis des auteurs, ces effets indésirables graves ne sont pas attribuables au traitement. Néanmoins, un patient recevant Cuvitru^{MC} a abandonné l'étude pour cette raison. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Borte *et al.*, 2016].

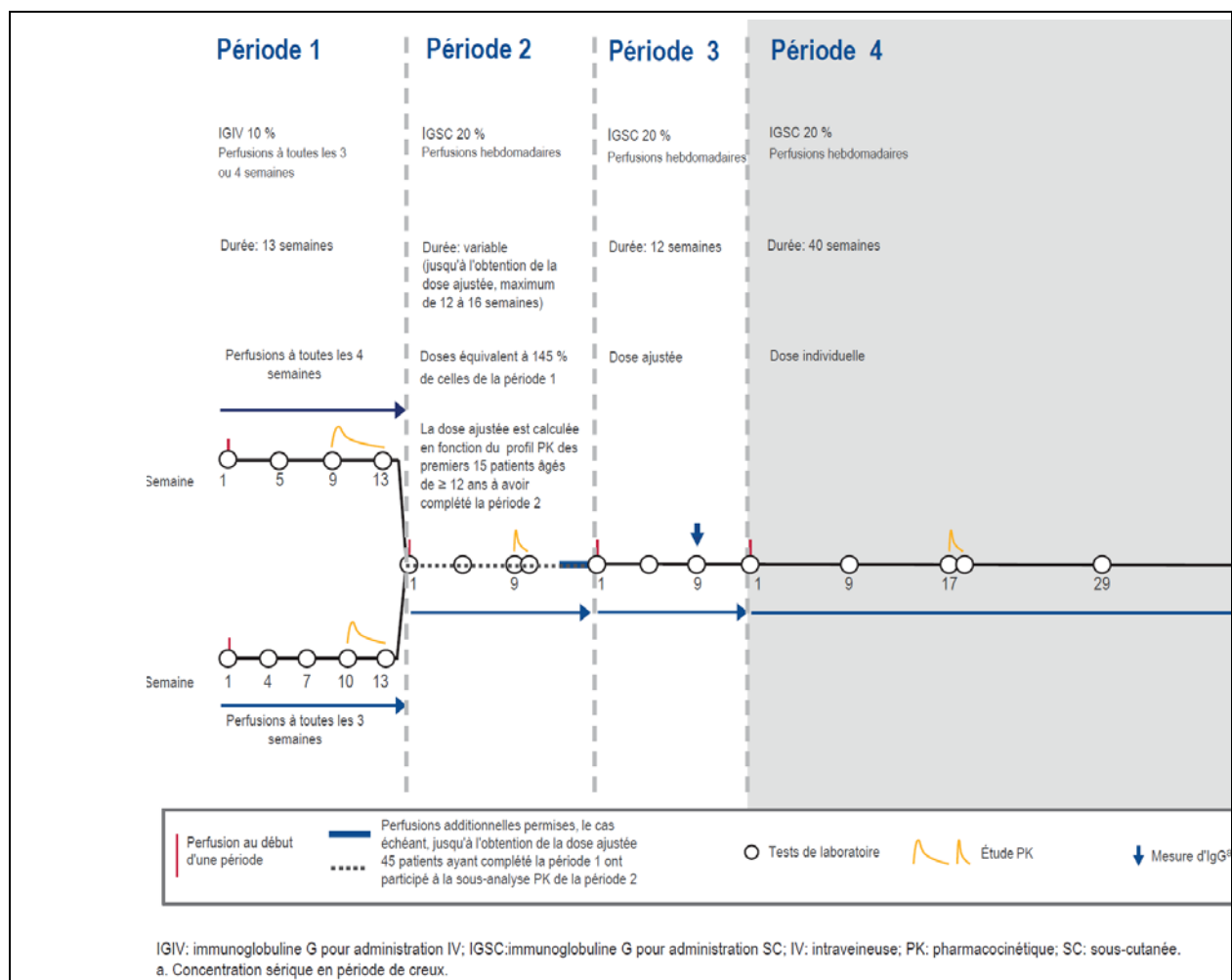
Au moins un effet indésirable de moindre gravité a été rapporté chez 73 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 10 %, chez 75 % des sujets des groupes recevant la préparation d'IgG à 16 % et chez 85 % des patients recevant Cuvitru^{MC}. Pour Cuvitru^{MC}, l'intensité des effets indésirables était légère chez la plupart des patients. Parmi les effets indésirables systémiques les plus souvent attribués au traitement avec Cuvitru^{MC}, on rapporte des céphalées, de la diarrhée, de la douleur abdominale, une diminution de la tension artérielle et de la fatigue. Toutefois, ce sont les réactions au site d'injection, telles que de l'érythème, de l'œdème, du prurit, de la douleur ou de l'inconfort, qui ont été le plus fréquemment rapportées. Celles-ci ont été moins fréquemment rapportées par les patients recevant les préparations d'IgG à 10 % et à 16 %. Un résultat positif au test de Coombs a été rapporté chez un patient recevant Cuvitru^{MC} et une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez cinq autres patients du même groupe. Cependant, considérant les résultats d'autres tests de laboratoire, aucun de ces cas ne répondait au critère diagnostique de l'hémolyse [Borte *et al.*, 2016].

Étude nord-américaine 170904

L'étude de Suez [2016b] regroupe des sujets recrutés dans plusieurs centres d'Amérique du Nord qui reçoivent, par voie intraveineuse, des doses stables d'IgG à 10 %. D'une durée approximative de 18 mois, cette étude consiste en quatre périodes. La première période, semblable à celle de l'étude européenne, a été décrite précédemment. Lors de la deuxième période, d'une durée de 12 à 16 semaines, les patients reçoivent en remplacement de leur médicament habituel des injections hebdomadaires de Cuvitru^{MC} à une dose équivalant à 145 % de la dose mensuelle avec leur traitement antérieur [Suez *et al.*, 2016b]. En effet, la biodisponibilité d'une dose administrée par voie sous-cutanée étant moins élevée que lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse [Berger *et al.*, 2013] et en utilisant une dose sous-cutanée plus élevée, on estime pouvoir obtenir une exposition systémique en IgG

équivalente. Une analyse pharmacocinétique est réalisée entre les 9^e et 10^e injections chez les 15 premiers patients âgés de 12 ans et plus à avoir complété la période 2. Les résultats de cette analyse ont été utilisés afin de déterminer la dose de Cuvitru^{MC} avec laquelle on obtient une exposition systémique en IgG semblable à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 %. Durant la période 3, les patients reçoivent cette « dose ajustée » pendant 12 semaines. Finalement, lors de la période 4, la posologie est adaptée à chaque patient en fonction des concentrations résiduelles en IgG sérique observées au cours des périodes précédentes [Suez *et al.*, 2016b]. Le plan de cette étude est présenté à la figure 3.

Figure 3 Plan de l'étude nord-américaine 170904



Source : Adaptée de Suez et ses collaborateurs [2016a].

Durant les périodes 2, 3 et 4, il était permis d'administrer Cuvitru^{MC}, par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 60 ml par site et par heure. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 6. Notons que l'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude.

Tableau 6 Principaux résultats de l'étude nord-américaine 170904 portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Suez et al., 2016b]

PARAMETRES ÉVALUES	TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES IgG	
	IGSC 20 % (N = 74) Dose moyenne 0,222 g/kg/sem. *	IGIV 10 % (N = 77) Dose de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/mois
Durée totale de suivi	83,70 patients-année	19,67 patients-année
Intervalle posologique / Période d'observation	1 semaine / Périodes 2 à 4	3 ou 4 semaines / Période 1
Paramètre d'efficacité primaire[†]		
Taux annuel [‡] d'infections bactériennes graves [§] /patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0,012 (p < 0,0001) [0,024]	0,000 [0,234]
Paramètres d'efficacité secondaires		
Taux annuel [‡] par patient pour les : Moyenne (IC95 %)		
épisodes d'infection (toutes)	2,41 (1,89 à 3,03)	3,86 (2,77 à 5,22)
jours d'absence [¶] (pour maladie ou infection)	1,16 (0,70 à 1,79)	3,20 (1,88 à 5,03)
jours de prise d'antibiotique ^{**} (pour infection)	57,59 (40,71 à 78,59)	63,20 (43,39 à 88,29)
épisodes d'hospitalisation ⁺⁺ (toutes causes)	0,02 (0,01 à 0,04)	0,05 (0,02 à 0,10)
Concentration sérique d'IgG (g/l) ^{‡‡} Médiane (IC95 %)	15,10 (14,00 à 16,47); N = 57	10,20 (9,61 à 11,30); N = 50
Paramètres pharmacocinétiques^{§§} Médiane (IC95 %)		
	IGSC 20 % (N = 60)	IGIV 10 % (N = 38)
ASC _t (g x jours/l)	115,11 (110,10 à 120,66)	408,15 (385,67 à 447,54)
C _{max} (g/l)	18,09 (17,45 à 20,68)	25,21 (23,26 à 26,66)
C _{min} (g/l)	14,77 (13,23 à 15,35)	10,02 (9,23 à 12,30)
T _{max} (heures)	104,93 (71,27 à 119,02)	2,84 (2,58 à 4,17)

Abbréviations : ASC_t : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGIV 10 % : préparation d'IgG à 10 % pour injection intraveineuse (Gammagard Liquid^{MC}); IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru^{MC}); T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité (64 semaines, environ), pour l'ensemble de la population (N = 74; safety set).

† Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année. Les traitements ne sont pas comparés entre eux.

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

§ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C

|| Analyse descriptive

¶ 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

** L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée.

++ Il n'était pas requis de préciser la cause de cet événement.

‡‡ Concentration résiduelle en IgG; résultats obtenus à la fin des périodes. Les résultats présentés pour le groupe IGIV 10 % sont ceux des patients recevant des injections à toutes les 4 semaines.

§§ Les mesures débutent au moment d'une injection et se poursuivent jusqu'à la prochaine. Pour les patients recevant Cuvitru^{MC}, l'étude pharmacocinétique débute lors de l'injection de la semaine 17 de la période 4. Pour les patients recevant des doses IGIV 10 % à toutes les 4 semaines, l'analyse porte sur le sous-groupe de patients âgés d'au moins 12 ans et débute l'injection de la semaine 9.

Cette étude regroupe 77 patients âgés de 3 ans à 83 ans. De ceux-ci, 23 patients sont âgés de moins de 16 ans et 9 patients sont âgés de 65 ans et plus. Un peu plus de la moitié des patients sont des hommes et 91 % de la population est caucasienne. On retrouve plusieurs formes de déficit immunitaire primaire dans cette population, mais les diagnostics les plus fréquents étaient le déficit immunitaire commun variable, le déficit en anticorps spécifiques et l'agammaglobulinémie (liée au chromosome X ou autosomique récessive), dans des proportions de 34 %, de 23 % et de 14 % respectivement. Avant leur participation à l'étude, 31 % des patients recevaient un traitement sous-cutané. Il était prévu au protocole que tous les patients utilisent la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % lors de la première période de l'étude. Les patients qui l'utilisaient déjà avant l'étude ont donc poursuivi leur traitement, à la même dose, durant la période 1 [Suez *et al.*, 2016b].

[Baxalta US, 2015]. Comme dans l'essai européen, la population de cette étude est représentative de la clientèle visée par l'indication. Trois patients ont abandonné l'étude dès la première période. Ainsi 74 patients ont fait l'essai de Cuvitru^{MC} et 67 patients l'ont terminé. Cinq patients se sont retirés pour des motifs personnels, un autre a été exclu parce qu'il contrevenait aux exigences du protocole et un patient a abandonné l'étude pour des raisons d'innocuité. Notons que certains patients, admis plus tard dans l'étude alors que la « dose ajustée » était connue, n'ont pas participé à la période 2. C'est le cas de 29 patients, qui après avoir terminé la première période, ont immédiatement entamé la période 3 [Suez *et al.*, 2016b].

L'efficacité de Cuvitru^{MC} a été démontrée : le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé dans ce groupe se distingue favorablement de la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année ($p < 0,0001$). Une seule infection bactérienne grave, une pneumonie traitée avec des antibiotiques systémiques, a été rapportée lors du traitement avec Cuvitru^{MC} chez un patient âgé de 78 ans atteint de déficit en anticorps spécifiques.

Notons que la concentration résiduelle en IgG sérique observée en fin d'étude avec Cuvitru^{MC}, soit 15,10 g/l, est numériquement plus élevée que celle observée en fin de période avec la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % [Suez *et al.*, 2016b]. Selon les règles d'utilisation du British Columbia Provincial Blood Coordinating Office [BCPBCO, 2009], la concentration résiduelle en IgG sérique doit se situer entre 7 g/l et 10 g/l. Lorsque cette concentration dépasse 10 g/l, on suggère au clinicien de réévaluer l'état physique de son patient et d'envisager une réduction de la dose. Suez et ses collaborateurs [2016b] mentionnent que cette observation pourrait en partie s'expliquer par le fait que les patients admis dans l'étude recevaient déjà auparavant de fortes doses d'IgG par intraveineuse, tel que recommandé par leur médecin traitant. La dose moyenne utilisée dans cette étude était de 0,222 g/kg par semaine et dans ces conditions, on estime que la biodisponibilité relative de Cuvitru^{MC} par rapport à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % est de 108,55 % (IC90 % : 103,94 % à 113,36 %) considérant la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de concentration d'IgG sur une période d'une semaine.

L'INESSS a eu accès à des données non-publiées. Les concentrations sériques résiduelles en anticorps spécifiques mesurées avant et après la transition vers Cuvitru^{MC} ont été comparées. Les résultats indiquent que les niveaux d'anticorps se sont

[Baxalta US, 2015].

L'effet du traitement avec Cuvitru^{MC} sur la qualité de vie a été évalué. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Effet du traitement avec Cuvitru^{MC} (IGSC 20 %) sur la qualité de vie des patients atteints de déficit immunitaire primaire durant l'étude nord-américaine 170904 [Baxalta US, 2015]

PARAMETRES ÉVALUÉS*	IGSC 20 % (N = 48)	
	Fin de la période 1 Moyenne	Fin de la période 4 Moyenne (Différence)
Évaluation du fardeau lié à l'utilisation du traitement selon le <i>Life Quality Index</i> (LQI)[†]		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans (<i>évaluation du parent</i>)		
Interférence du traitement	■	■
Problèmes liés au traitement	■	■
Aspects du traitement	■	■
Patients âgés de 14 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)		
Interférence du traitement	■	■
Problèmes liés au traitement	■	■
Aspects du traitement	■	■
Évaluation de la qualité de vie		
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PEDS-QL)[‡] : Score total		
Patients âgés de 2 ans à 7 ans (<i>évaluation du parent</i>)	■	■
Patients âgés de 2 ans à 13 ans (<i>évaluation du parent</i>)	■	■
<i>Short Form (36) Health Survey</i> (SF-36)[§]		
Patients âgés de 14 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)		
Dimension santé physique	■	■
Dimension santé mentale	■	■
Satisfaction à l'égard du traitement selon le <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM-9)		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans (<i>évaluation du parent</i>)		
Efficacité	■	■
Aspects pratiques	■	■
Satisfaction globale	■	■
Patients âgés de 14 ans et plus (<i>évaluation du patient</i>)		
Efficacité	■	■
Aspects pratiques	■	■
Satisfaction globale	■	■

Abréviations : IGSC 20 % : préparation d'immunoglobuline à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru^{MC}).

* Analyse descriptive

† Le *Life Quality Index* comprend 15 questions dont le score varie de 1 à 7, réparties en 4 dimensions : l'interférence (6 questions pour un maximum de 42 points), les problèmes liés au traitement (4 questions pour un maximum de 28 points), les aspects du traitement (3 questions pour un maximum de 21 points) et le coût du traitement (2 questions pour un maximum de 12 points). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Daly *et al.*, 1991]. La dimension coût du traitement n'est pas considérée puisque durant l'étude, les patients ont reçu les traitements gratuitement.

‡ Le *Pediatric Quality of Life Inventory* comprend 23 questions dont le score varie de 0 à 4, réparties en 4 dimensions : le fonctionnement physique (8 questions), le fonctionnement émotionnel (5 questions), le fonctionnement social (5 questions), et le fonctionnement scolaire (5 questions). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie [Varni *et al.*, 1999].

§ Le *Short Form (36) Health Survey* comprend 36 questions réparties en 2 dimensions : la santé physique (avec pour thèmes la fonction physique, les limitations physiques, les douleurs physiques et la santé générale) et la santé mentale (avec pour thèmes la vitalité, le fonctionnement social, les limitations liées à la santé mentale et la santé mentale). Le score pour chaque question varie de 1 à 5. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Ware et Sherbourne, 1992].

|| La version abrégée du *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* comprend 9 questions réparties en 3 dimensions : l'efficacité, les aspects pratiques et la satisfaction globale. Le score de chaque dimension varie de 0 à 100. L'augmentation du score indique une amélioration de la perception du patient [Bharmal *et al.*, 2009].

À l'exception des améliorations observées pour les domaines « Interférence du traitement » du *Life Quality Index* (LQI) et « Aspects pratiques » du *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9), il y a peu de variation entre les résultats obtenus avec la préparation d'IgG à 10 %, à la fin de la période 1 et ceux obtenus avec Cuvitru^{MC}, à la fin de la période 4. Les résultats d'une analyse statistique regroupant les résultats de tous les groupes d'âges ont permis de démontrer que l'amélioration observée pour les domaines « Interférence du traitement » et « Aspects pratiques » est statistiquement significative ($p = 0,0008$ et $p < 0,001$, respectivement) [Suez *et al.*, 2016b].

Au total, 4 327 injections de Cuvitru^{MC} ont été administrées et 79,1 % d'entre elles ont été données au domicile du patient. Le volume d'injection médian était de 39,5 ml par site, mais un volume de plus de 30 ml par site a été utilisé pour 74,8 % des injections alors que pour 10,8 % des injections un volume de 60 ml ou plus par site a été utilisé. La durée médiane d'injection était de 0,95 h et 85 % des injections ont été réalisées en utilisant deux sites à la fois. La vitesse d'injection médiane était de 60 ml/h par site et cette vitesse a été atteinte à au moins une occasion chez 71,6 % des patients. De façon générale, le traitement avec Cuvitru^{MC} semble avoir été bien toléré. D'ailleurs, 99,8 % des injections se sont déroulées sans interruption et sans que la vitesse d'injection soit réduite [Suez *et al.*, 2016b].

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte un effet indésirable grave chez les patients recevant la préparation d'IgG à 10 % et deux chez les sujets Cuvitru^{MC}. Outre la pneumonie décrite précédemment, on rapporte un adénocarcinome pulmonaire chez un autre patient. De l'avis des investigateurs, ces effets indésirables graves ne sont pas attribuables au traitement et à la fin de l'étude, l'épisode de pneumonie était résolu et dans le cas de l'autre épisode, l'état du patient s'améliorait. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Suez *et al.*, 2016b].

Au moins un effet indésirable de moindre gravité a été rapporté chez 66 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 10 % et chez 77 % des patients recevant Cuvitru^{MC}. Pour Cuvitru^{MC}, l'intensité des effets indésirables était légère chez la plupart des patients. Parmi les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Cuvitru^{MC}, 26 % d'entre eux sont d'ordre systémique et 24 % sont des effets locaux (réactions sur le site d'injection). De ceux-ci, on trouve notamment de la douleur ou de la rougeur sur le site d'injection, des céphalées, de la fatigue, des nausées, de la douleur musculaire et du prurit sur le site d'injection. Notons que peu de réactions sur le site d'injection ont été rapportées par les patients recevant la préparation d'IgG à 10 %. Une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez 5 patients recevant Cuvitru^{MC}. Cependant, considérant les résultats d'autres tests de laboratoire, aucun de ces cas ne répondait au critère diagnostique de l'hémolyse [Suez *et al.*, 2016b].

8.2 Comparaison des résultats des études

L'INESSS a comparé les résultats de l'étude européenne 170903 à ceux de l'étude nord-américaine 170904. Bien qu'il s'agisse d'une comparaison indirecte, des disparités ont été relevées. Un résumé des principaux résultats de ces études est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 Résumé des principaux résultats des études européenne 170903 et nord-américaine 170904 portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire

PARAMETRES ÉVALUES	CUVITRU ^{MC} (IGSC 20 %)	
	Étude européenne 170903 N = 48; Dose : 0,125 g/kg/sem.*	Étude nord-américaine 170904 N = 74 ; Dose : 0,222 g/kg/sem.*
Taux annuel [†] par patient pour les :		
infections bactériennes graves [‡]	0,022 (p < 0,0001)	0,012 (p < 0,0001)
▪ épisodes d'infection (toutes)	4,38	2,41
▪ jours d'absence [§] (pour maladie ou infection)	15,55	1,16
▪ jours de prise d'antibiotique	18,11	57,59
▪ épisodes d'hospitalisation [¶] (toutes causes)	0,15	0,02
Concentration sérique d'IgG (g/l)* Médiane (IC95 %)	8,26 (7,30 à 8,96); N = 40	15,10 (14,00 à 16,47); N = 57

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], Suez et ses collaborateurs [2016b].

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru^{MC}).

* Dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité pour l'ensemble de la population

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

‡ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C. Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année

§ 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

|| L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée

¶ Il n'était pas requis de préciser la cause de cet événement

** Concentration résiduelle en IgG; résultats obtenus à la fin des périodes

D'une part, à la lumière des éléments présentés à la section 8.1, on constate que les résultats de l'étude européenne 170903 [Borte *et al.*, 2016] et ceux de l'étude nord-américaine 170904 [Suez *et al.*, 2016b] indiquent une tendance à l'amélioration de tous les paramètres d'efficacité après la transition vers Cuvitru^{MC}. Ainsi, la réduction de la fréquence des infections s'accompagne d'une réduction conséquente de la fréquence des absences, des hospitalisations et de la consommation d'antibiotiques. D'autre part, comparativement aux résultats de l'étude européenne, les résultats de l'étude nord-américaine semblent indiquer une meilleure réduction de la fréquence des infections. Une tendance vers l'obtention de meilleurs résultats est aussi observée pour les taux annuels par patient quant aux journées d'absence et aux épisodes d'hospitalisation. Cependant, le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques est deux fois plus élevé pour l'étude nord-américaine que pour l'étude européenne.

Suez et ses collaborateurs [2016b] soulignent la ressemblance entre les résultats de l'étude 170904 et ceux d'une autre étude nord-américaine [Hagan *et al.*, 2010] portant sur l'utilisation d'Hizentra^{MC}, une autre préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée, sans faire mention du nombre de jours de prise d'antibiotiques. Or le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques est du même ordre dans ces deux études [Suez *et al.*, 2016a; Hagan *et al.*, 2010]. Borte et ses collaborateurs [2016] notent également des ressemblances entre les résultats observés avec Cuvitru^{MC} et ceux obtenus lors d'une autre étude européenne portant sur Hizentra^{MC} [Jolles *et al.*, 2011], mais soulignent que le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques obtenu avec Cuvitru^{MC} est près de quatre fois moins élevé [Borte *et al.*, 2016]. Notons que l'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit durant les études portant sur Cuvitru^{MC}

[Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b] alors qu'il était autorisé lors des études portant sur Hizentra^{MC} [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010].

L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque étude (présentées à l'annexe D) ne permet pas d'expliquer les discordances entre les résultats obtenus lors des études portant sur Cuvitru^{MC}. Shire a été contacté à ce propos mais n'a pas fourni d'explication autre que celles apparaissant dans les publications. Or, l'aspect de la cohérence entre les résultats des deux études réalisées avec Cuvitru^{MC} n'est pas abordé dans ces publications.

8.3 Autres considérations d'efficacité

Les essais cliniques de phase III ne portant que sur l'utilisation hebdomadaire de Cuvitru^{MC}, les données de ces études ont été intégrées à un modèle pharmacocinétique dans le but de prédire la cinétique des concentrations d'IgG selon différents scénarios posologiques. Les résultats du modèle portent à croire que le profil cinétique de Cuvitru^{MC}, lorsqu'administré à toutes les deux semaines, à une dose équivalent à deux doses hebdomadaires, ressemble à celui produit obtenu à la suite d'injections hebdomadaires. Des résultats semblables ont été obtenus avec la modélisation de schémas posologiques impliquant la répartition d'une dose hebdomadaire en deux à sept injections par semaine [Baxalta US, 2016].

8.4 Déficit immunitaire secondaire

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru^{MC} en tant que traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire. De plus, aucune publication portant sur l'utilisation de Cuvitru^{MC} pour cette indication n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

8.5 Autres considérations d'innocuité

L'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- du risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lors de l'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines contenant du sucre;
- de la possibilité qu'elles contiennent des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et, le cas échéant, provoquer de l'hémolyse, soit la destruction de globules rouges et, dans de rares cas, de l'anémie hémolytique;
- des cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;
- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire même un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité que l'utilisation d'immunoglobulines interfère avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entraîner un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [Baxalta US, 2016].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Il s'agit de la première demande d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour Cuvitru^{MC}. D'autres préparations d'IgG humaine pour injection sous-cutanée figurent sur cette liste : Gamunex^{MC} (Grifols Canada) et Hizentra^{MC} (CSL Behring). Les caractéristiques de ces préparations d'immunoglobulines sont présentées au tableau 9.

Tableau 9 **Caractéristiques de différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée**

Marque de commerce	CUVITRU ^{MC*}	GAMUNEX ^{MC†}	HIZENTRA ^{MC†}
Fabricant	Shire Pharma Canada	Grifols Canada	CSL Behring Canada
Indications	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire
Contre-indications	Hypersensibilité [‡] Déficit grave en IgA	Hypersensibilité [‡] Déficit grave en IgA	Hypersensibilité [‡] Hyperprolinémie de type I ou II
Fractionnement	Éthanol à froid Chromatographie (2 étapes)	Éthanol à froid Précipitation caprylate	Éthanol à froid Acide octanoïque (avec filtration) Chromatographie
Étapes d'inactivation des pathogènes	Traitement solvant/détergent Nanofiltration (35 nm) Incubation à pH faible	Incubation avec caprylate Filtration (200 nm) Chromatographie Incubation à pH faible	Acide octanoïque Incubation à un pH de 4 Filtration en profondeur Nanofiltration (20 nm)
Stabilité	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 12 mois	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 6 mois	2°C à 25°C pour 30 mois
Forme	Solution injectable par voie S.C.	Solution injectable par voie I.V. ou S.C.	Solution injectable par voie S.C.
Teneur	20 % (200 mg/ml)	10 % (100 mg/ml)	20 % (200 mg/ml)
Contenu en IgG	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %
Contenu en IgA	0,08 mg/ml, en moyenne	0,046 mg/ml (≤ 0,084 mg/ml)	≤ 0,05 mg/ml
Présence de sodium	Aucun sel ajouté	n.d.	Traces
Présence de sucre	Aucun sucre ajouté	n.d.	Aucun sucre ajouté
pH	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,8 (entre 4,6 et 5,2)
Osmolalité	280-292 mOsmol/kg	258 mOsmol/kg	380 mOsmol/kg
Stabilisant	Glycine	Glycine	L-proline
Agent de conservation	Aucun	Aucun	Aucun
Facteur de conversion I.V.	Aucun	1,37	Aucun
Fréquence d'injection	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire	Hebdomadaire	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire
Injections simultanées	≤ 4 sites (10 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)
Volume d'injection recommandé (par site)	Initial : 20 ml [§] Maximal : 60 ml	Environ 34 ml (entre 17 ml et 69 ml)	Initial : 15 ml Maximal : 25 ml
Vitesse d'injection recommandée (par site)	Initiale : 10 ml à 20 ml/heure Maximale : 60 ml/heure	20 ml/heure	Initiale : 15 ml/heure Maximale : 34 ml/heure
Formats	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 8 g/40 ml	2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 10 g/50 ml
Conditionnement	Flacons de verre, bouchons de bromobutyle; pas de latex	n.d.	Flacons de verre; sans latex
Programme de soutien aux patients	Oui	Non	Oui

Sources : Monographies de produit pour Cuvitru^{MC} [Baxalta US, 2016], Gamunex^{MC} [Grifols Canada, 2016], Hizentra^{MC} [CSL Behring Canada, 2016], Suez et ses collaborateurs [2016b].

Abréviations : IgG : immunoglobuline G; IgA : immunoglobuline A; S.C. : sous-cutanée; I.V. : intraveineuse; n.d. : information non disponible

* Cuvitru^{MC} n'est pas homologué par Santé Canada et ne figure pas sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

† Figure sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

‡ Hypersensibilité connue ou antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique grave à un traitement avec des IgG (par voie intraveineuse ou sous-cutanée), à l'un des éléments du produit ou de son conditionnement.

§ Le volume initial peut être de 60 ml pour patients de 40 kg ou plus

|| Volumes d'injection observés dans une étude clinique

10 IMPACT BUDGETAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Cuvitru^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* [REDACTED].

L'analyse est effectuée selon une approche épidémiologique et les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- La prévalence du déficit immunitaire humoral primaire est estimée à 0,083 %.
- Selon Immunodéficiences Canada, environ 30 % des patients atteints de déficit immunitaire primaire sont diagnostiqués.
- Certains déficits immunitaires humoraux primaires ne justifient aucun traitement et ce ne sont pas tous les patients atteints de cette condition qui sont traités par une substitution d'immunoglobulines.
- La presque totalité des patients atteints de déficit immunitaire humoral primaire nécessitant une thérapie de substitution d'immunoglobulines bénéficie des produits distribués par Héma-Québec.
- Basé sur les données de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patient équivalente au taux de croissance de la population québécoise, soit de 0,74 %, est anticipée.
- Ainsi, il est prévu que [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients pourraient bénéficier d'une thérapie avec Cuvitru^{MC} pour chacune des trois années suivant l'ajout de cette immunoglobuline à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- La posologie moyenne des immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées est de [REDACTED] g/kg/mois.
- La population pédiatrique est estimée à [REDACTED] % de la population totale admissible à un traitement avec Cuvitru^{MC}.
- Le poids moyen de la population pédiatrique est d'environ 30 kg alors que celui de la population adulte est de 70 kg.
- Selon un avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses, bien que ces produits ne soient pas identiques et qu'ils se distinguent par certaines caractéristiques, ils sont considérés comme interchangeables pour la majorité des indications et des receveurs.
- Bien qu'elles se distinguent par leur tolérabilité, les immunoglobulines sous-cutanées sont aussi considérées, selon l'opinion d'experts, comme étant interchangeables.
- Les principaux comparateurs retenus sont donc les immunoglobulines intraveineuses Gammagard Liquid^{MC}, Gammagard S/D^{MC}, Gamunex^{MC}, Privigen^{MC} et Octagam^{MC} ainsi que l'immunoglobuline sous-cutanée Hizentra^{MC}. Elles sont toutes inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

- Le prix de Cuvitru^{MC} est de █ \$, le prix moyen pondéré de l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses est de █ \$ et le prix de d'Hizentra^{MC} est de █ \$¹⁴.
- Il est estimé que les parts de marché des immunoglobulines sous-cutanées devraient croître de █ % annuellement parmi les immunoglobulines, et ce, au détriment des immunoglobulines intraveineuses qui devraient décroître du même ordre.
- Il est estimé que Cuvitru^{MC} pourrait s'accaparer █ %, █ % et █ % des parts de marché détenues par l'ensemble des immunoglobulines au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Ces parts de marché proviendraient à █ % des immunoglobulines intraveineuses et à █ % de l'immunoglobuline sous-cutanée actuellement inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle afin de mesurer leur effet sur les résultats présentés au tableau 10.

Le scénario de base présenté au tableau 10 réfère aux coûts liés à l'usage actuel des immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout de Cuvitru^{MC} en plus de ceux de ses comparateurs à la suite d'une répartition des parts de marché.

Tableau 10 Impact budgétaire de l'ajout progressif de Cuvitru^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Nouveau scénario				
Coûts	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Impact net	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			█ \$
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			█ \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Cuvitru^{MC} pourrait réduire les coûts en immunoglobulines d'environ █ \$ pour les trois premières années.

¹⁴ En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

11 CARACTERISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTEE DU PRODUIT

L'agent stabilisant contenu dans Cuvitru^{MC} est la glycine. Cuvitru^{MC} convient donc aux patients chez qui l'utilisation d'une préparation d'IgG contenant de la proline est contre-indiquée. De plus, avec une osmolalité de l'ordre de 290 mOsmol/kg, comparable à celle du plasma physiologique, l'injection de la solution isotonique de Cuvitru^{MC} pourrait être mieux tolérée que l'injection d'Hizentra^{MC}, dont la solution est hypertonique.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Cuvitru^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le groupe d'experts reconnaît la pertinence de Cuvitru^{MC} au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ La recommandation d'introduction est conditionnelle à l'homologation de Cuvitru^{MC} par Santé Canada.

ANNEXE A

Résumé des dispositions légales visant à assurer la qualité et la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada

Au Canada, la collecte du sang destiné à la fabrication de produits plasmatiques est régie par la Loi sur les aliments et drogues, le Règlement sur les aliments et drogues ainsi que par la Ligne directrice : Règlement sur le sang¹⁵. Ces textes comprennent plusieurs dispositions visant à s'assurer de la qualité et de la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada et à contrer la propagation d'agents pathogènes. Afin de garantir aux canadiens l'approvisionnement nécessaire en produits sanguins, le gouvernement collabore avec la FDA, qui a aussi institué des mesures préventives rigoureuses¹⁶.

En vertu de ces normes de sécurité, les produits plasmatiques canadiens doivent être fabriqués à partir de dons de sang recueillis dans des établissements répondant aux exigences de Santé Canada ou de la FDA. De plus, afin d'éviter l'introduction de maladies à prions telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou une variante de celle-ci, seul le plasma provenant de donneurs canadiens ou américains peut être utilisé dans la fabrication de ces produits. Avant d'être autorisés à donner du sang, les donneurs doivent avoir été déclarés aptes à le faire en vertu d'un processus de sélection qui comprend notamment un examen médical et des tests de dépistage de maladies infectieuses. Les dons sont ensuite testés selon des méthodes d'analyse sérologique approuvées pour la détection des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHB et VHC). Des tests de détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), du parvovirus B19 et de la syphilis sont également effectués. En présence d'un marqueur de maladie, l'unité de plasma est détruite de même que celles provenant des autres dons de ce donneur. Ce dernier n'est plus autorisé à donner du sang par la suite. Si les tests confirment qu'une unité de plasma est exempte d'agents pathogènes et qu'il s'agit du premier don d'un donneur, cette unité sera mise en quarantaine et ne pourra être utilisée que lorsque les résultats de l'analyse du plasma provenant d'un deuxième don soient jugés satisfaisants¹⁷.

Le plasma utilisé pour la fabrication de Cuvitru^{MC} provient de la mise en commun de plusieurs dons. La production de Cuvitru^{MC} comporte une mesure de contrôle supplémentaire au cours de laquelle de petits lots de plasma sont soumis à des tests des acides nucléiques afin de confirmer l'absence du VHC et du VIH-1 [Baxalta US, 2016].

Santé Canada passe en revue le procédé de fabrication et effectue des évaluations sur place pour s'assurer qu'au moins deux méthodes « d'inactivation virale » ont été employées. Les fabricants sont également tenus de soumettre des échantillons de produits à Santé Canada pour analyse avant qu'il ne soit libéré au Canada.

¹⁵ Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Ligne directrice : Règlement sur le sang. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/blood-reg-sang/blood-guid-sang-ligne-fra.pdf (consulté le 24 mai 2016).

¹⁶ Santé Canada. Document d'information - Les dons de plasma au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2013. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/plasma-consult-disc-fra.php> (consulté le 15 juillet 2016).

¹⁷ Ibid.

ANNEXE B

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Cuvitru^{MC}

FORCES	LIMITES
Borte et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude internationale (plusieurs pays d'Europe) ▪ Étude prospective ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon (bien que petit, N = 49) ▪ Peu d'abandons (8 %), 45/49 patients ont terminé l'étude ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse statistique du paramètre d'évaluation primaire fondée sur la population en intention de traiter	▪ Étude non contrôlée, sans comparateur ▪ Étude non-randomisée ▪ Étude ouverte ▪ L'analyse statistique n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ Les paramètres d'évaluation secondaire font l'objet d'une analyse descriptive ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques n'impliquait que 36 patients (les enfants de moins de 12 ans étaient exemptés afin de diminuer le nombre les prises de sang)
Suez et ses collaborateurs [2016b]	
▪ Étude internationale (plusieurs pays d'Amérique du Nord) ▪ Étude prospective ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon (bien que petit, N = 77) ▪ Taux d'abandons (13 %; 67/77 patients ont complété l'étude) acceptable compte tenu de la durée de l'étude (la durée médiane du traitement avec Cuvitru^{MC} était de 381 jours auxquels s'ajoutent les 13 semaines de la période 1) ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse statistique du paramètre d'évaluation primaire fondée sur la population en intention de traiter	▪ Étude non contrôlée, sans comparateur ▪ Étude non-randomisée ▪ Étude ouverte ▪ L'analyse statistique n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ Les paramètres d'évaluation secondaire font l'objet d'une analyse descriptive ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques n'impliquait que 60 patients (les enfants de moins de 12 ans étaient exemptés afin de diminuer le nombre de prises de sang)

ANNEXE C

Diagnostic Criteria for Serious Acute Bacterial Infections [FDA, 2008]

Note: Items in bold are considered essential diagnostic features.

Infection: Bacteremia/Sepsis^(a)

- *Symptoms:* chills, rigors
- *Physical findings:* fever, hypothermia, tachycardia, tachypnea, hypocarbia, hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction of >40 mm Hg from baseline in the absence of other causes of hypotension), altered mental status, petechiae, purpura, oliguria, cutaneous vasodilation/ vasoconstriction
- *Laboratory tests:* **positive blood culture^(b)**, leukocytosis (WBC count > 12 000/mm³), differential WBC count demonstrating > 10 % immature (band) neutrophils, leukopenia, thrombocytopenia, coagulopathy, lactic acidosis

^(a) Two of the following should be present to make the diagnosis of sepsis in adults: temperature > 38°C oral/ > 39°C rectal or < 36°C oral or < 37°C rectal; heart rate > 90 beats/min; respiratory rate > 20 breaths/min, or partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) < 32 mm Hg; white blood cell count > 12 000/mm³, < 4 000/mm³, or > 10 % immature (band) forms. For pediatric patients, we recommend you employ the definition of sepsis using age-specific criteria as recommended by the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis [Goldstein *et al.*, 2005].

^(b) Indwelling catheter- or vascular access device-related blood-borne infections are not included because evidence is lacking that these are preventable with IGIV replacement therapy. For subjects without indwelling catheters or vascular access devices, a single blood culture positive for a pathogenic organism will meet the diagnostic criteria for bacteremia. (Multiple blood cultures are typically obtained in cases of suspected bacteremia/sepsis, as per standard medical practice, and the finding of a single positive culture should prompt additional confirmatory cultures). Subjects meeting criteria for positive blood culture but without 2 or more of the sepsis criteria listed above will be classified as having bacteremia.

Infection: Bacterial Meningitis

- *Symptoms:* headache, stiff neck, mental status changes, irritability, decreased feeding (infants), photophobia, nausea/vomiting, rigors, seizures
- *Physical findings:* Kernig's sign, Brudzinski's sign, meningococcal rash, fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests:* **positive cerebrospinal fluid (CSF) Gram stain and/or culture and/or positive CSF bacterial antigen assay**, positive blood culture^(c), CSF leukocytosis with neutrophil predominance, decrease in CSF glucose

^(c) A blood culture positive for growth of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, or *Haemophilus influenzae*, in combination with CSF leukocytosis and/or decrease in CSF glucose, can serve to confirm the diagnosis of acute bacterial meningitis [FDA, 1998]

Infection: Osteomyelitis/Septic Arthritis

- *Symptoms:* pain, decreased range of motion, tenderness, edema, redness, warmth over the involved site (local inflammatory symptoms/signs may be lacking in adults)
- *Physical findings:* evidence of soft tissue infection adjacent to the involved bone/joint; drainage from sinus tract from involved bone; fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests:* positive blood culture, positive probe to bone, positive bone aspirate culture, positive bone biopsy culture, positive bone histopathology, positive joint fluid Gram stain and culture
- *Imaging studies:* **positive X-ray, nuclear medicine bone scan, magnetic resonance imaging (MRI) scan, or computed tomography (CT) scan showing bony destruction with radiolucent areas; for chronic osteomyelitis: sequestra, involucra**

Infection: Bacterial Pneumonia^(d)

Note: The *Diagnosis of Pneumonia CRF* is to be completed for all diagnoses of pneumonia (not only for diagnoses of bacterial pneumonia).

- **Symptoms:** productive cough/change in character of sputum, dyspnea or tachypnea, chills, chest pain, rigors, headache, fatigue, sweats, anorexia, myalgias
- **Physical findings:** rales; pulmonary consolidation as reflected by: dullness on percussion, bronchial breath sounds, egophony; fever > 38°C oral or > 39°C rectal, or < 36°C, hypothermia (temperature < 36°C oral or < 37°C rectal)
- **Laboratory tests:** leukocytosis; differential WBC count of > 10 % band neutrophils; leukopenia; hypoxemia (PaO₂ < 60 mm Hg on room air); positive blood culture; Gram stain and culture of deep expectorated sputum^(e), positive culture with or without positive Gram stain of transtracheal aspirate, pleural fluid culture, lung biopsy, bronchoscopy with BAL or protected brush sampling,
- **Imaging studies: Pulmonary infiltrate with consolidation on chest X-Ray (new in comparison with baseline or previous chest X-Ray)**

^(d) For the diagnosis of pneumonia in adults, commonly at least 2 of the listed symptoms and/or signs should be present in conjunction with at least one laboratory and one imaging studies diagnostic element. However, for the purposes of counting serious infection episodes in a clinical study of IGIV, the finding of a new pulmonary infiltrate with consolidation on chest x-ray (CXR) is considered sufficient. To establish the diagnosis of bacterial pneumonia for pediatric patients, most of the same diagnostic criteria listed may be used, with the following exceptions: Because pediatric patients may not produce a sputum specimen for culture, blood cultures or serology may be substituted to identify the etiologic bacterial pathogen. In infants age 3 to 24 months, who tend to have a higher baseline temperature, fever is defined as a rectal temperature > 38.3°C (101°F). In children > 2 years, fever is more commonly defined as a rectal temperature > 38°C (100.4°F). In pediatric patients, elevations of WBC counts > 15 000/mm³ are frequent but could be variable in patients with bacterial pneumonia, or leukopenia with WBC count < 5 000/mm³ may be observed, usually associated with severe infection [FDA, 2014]

^(e) We recommend a deep expectorated sputum Gram stain demonstrate the presence of microorganisms on examination of 10-20 oil immersion microscopic fields and < 10 squamous epithelial cells and > 25 polymorphonuclear leukocytes at 10X low power magnification to determine suitability of sputum culture.

Infection: Visceral Abscess

- **Symptoms:** abdominal pain, anorexia, weight loss, cough/pleuritic chest pain (hepatic abscess), rigors (seldom present)
- **Physical findings:** intermittent fevers (temperature > 38°C oral or > 39°C rectal); abdominal tenderness; palpable mass; hepatomegaly; jaundice
- **Laboratory tests:** positive Gram stain and/or culture from the infected site, with isolation of an appropriate pathogen; positive blood culture; leukocytosis with accompanying left shift; differential white blood cell count of > 10 % immature (band) neutrophils elevated serum amylase concentration (pancreatic abscess); elevated alkaline phosphatase concentration (hepatic abscess) pyuria in renal abscess
- **Imaging studies: typical findings on ultrasound, CT scan, MRI scan, or radionuclide scan**

Données démographiques des patients ayant participé aux études européenne 170903 et nord-américaine 170904

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], Rapport d'étude clinique 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014], Suez et ses collaborateurs [2016b], Rapport d'étude clinique 170903 [Baxalta US, 2015].

*Inclut un déficit immunitaire commun variable associé à une mutation familiale TACI C.512>G

† Inclut un diagnostic d'agammaglobulinémie de Bruton liée au chromosome X

‡ Les résultats rapportés dans ce tableau sont ceux parus dans la version publiée de l'étude 170903 [Borte *et al.*, 2016]. Cependant, des résultats différents figurent dans le Rapport d'étude clinique 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014]. Shire a été contacté à ce propos mais n'a pas fourni d'explication.

§ Combine les diagnostics de syndrome d'hyper IgM lié au chromosome X et autosomique récessif

RÉFÉRENCES

- Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram AS. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ: Journal of Teachers Association 2009;21(1):1-11.
- 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.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2011;2:54.
- Baxalta Innovations GmbH. Summary of Product Characteristics: Cuvitru^{MC} 200 mg/ml solution for subcutaneous injection. Vienne, Autriche : Baxalta Innovations GmbH; 2016. Disponible à : <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1469162364805.pdf> (consulté le 8 septembre 2016).
- Baxalta US. Highlights of prescribing information: Cuvitru^{MC}, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution. Westlake Village, CA : Baxalta US Inc.; 2016. Disponible à : http://www.shirecontent.com/PI/PDFS/Cuvitru_USA_ENG.pdf (consulté le 21 septembre 2016).
- Baxalta US. A clinical study of immune globulin subcutaneous (Human), 20% solution (IGSC, 20%) for the evaluation of efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics in subjects with primary immunodeficiency diseases. (Rapport d'étude clinique 170904. Document confidentiel). Westlake Village, CA : Baxalta US Inc.; 2015.
- Baxter Healthcare Corporation. A Clinical Study of Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% for the Evaluation of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. (Rapport d'étude clinique 170903. Document confidentiel). Westlake Village, CA : Baxter Healthcare Corporation; 2014.
- Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. J Clin Immunol 2013;33(5):984-90.
- Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes 2009;7:36.
- 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.
- Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.
- Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Dicso F, Engl W, et al. Safety and Tolerability of Human Immunoglobulin G, 20%, Administered Subcutaneously (IGSC 20%): Final Analysis of a Phase 2/3 Study in Patients With Primary Immunodeficiencies in Europe. Poster

Presented at the 2015 International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC); Budapest, Hungary; November 5–6. 2015.

- 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 2016 [Epub ahead of print].
- Boyle JM et Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007;27(5):497-502.
- British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Guidelines for subcutaneous immune globulin (SCIG) home infusion programs in British Columbia. Vancouver, BC : BCPBCO; 2009. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/SCIG/UM.SCIG_0001_BC_Guidelines_for_SCIG_Home_Infusion_Programs.pdf (consulté le 26 mai 2016).
- Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93(3):190-7.
- Corporation Baxalta Canada. GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. Monographie. Mississauga, ON : Corporation Baxalta Canada; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/Gammagard%20Liquid.pdf.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra^{MC}. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf> (consulté le 19 juillet 2016).
- Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: Quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy 1991;67(5):504-10.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95). Londres, Angleterre : EMA; 1996. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf (consulté le 25 août 2016).
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) (EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1) Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf (consulté le 26 mai 2016).
- European Medicines Agency (EMA). Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010). Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/0

7/WC500109627.pdf (consulté le 20 septembre 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2). Londres, Angleterre : EMA; 2010. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf (consulté le 26 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Community-acquired bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm123686.pdf> (consulté le 6 octobre 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2008. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm072130.htm> (consulté le 25 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Acute bacterial meningitis – Developing antimicrobial drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1998. Disponible à : <http://permanent.access.gpo.gov/lps121141/ucm070937.pdf>.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.

Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 4):S278-87.

Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, Rohwer RG. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. *Biologicals* 2004;32(1):1-10.

Grifols Canada. Monographie de produit : Gamunex^{MC}. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : http://www.grifols.ca/fr/web/canada/our_products.

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). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.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.
- Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: An updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* 2016;64(3):736-53.
- Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. *Immunotherapy* 2016;8(8):923-40.
- Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161-78.
- Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP). Atlantic Guideline for Subcutaneous Immune Globulin Home Administration Programs. Halifax, NS : NSPBCP; 2016. Disponible à : <http://novascotia.ca/dhw/nspbcpc/docs/Atlantic-Guideline-for-Subcutaneous-Immune-Globulin-Home-Administration-Programs-September-2016.pdf> (consulté le 26 septembre 2016).
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015;35(8):696-726.
- Poelsler G, Berting A, Kindermann J, Spruth M, Hammerle T, Teschner W, et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: Virus and prion reduction capacity. *Vox Sang* 2008;94(3):184-92.
- Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):451-9.
- Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DG. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. *Pediatrics* 2004;113(4):733-7.
- Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: A national surveillance study. *J Clin Immunol* 2013;33(8):1310-6.
- Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php> (consulté le 27 mai 2016).
- Schonberger K, Riedel C, Ruckinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(4):307-13.
- Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: Development and testing of the D1 valuation model. *Med Care* 2005;43(3):203-20.
- Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice

guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-50.

Suez D, Melamed I, Hussain I, Stein M, Gupta S, Paris K, et al. Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Human Immune Globulin Subcutaneous, 20% (SCIg 20%): Final Analysis of a Phase 2/3 Study in Patients With Primary Immunodeficiency Disease (PIDD) in North America. Poster Presented at the 2016 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Congress (AAAAI); Los Angeles, California; March 4–7. 2016a.

Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20 % in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. *J Clin Immunol* 2016b;36(7):700-12.

Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: Measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-39.

Ware JE Jr et Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.