

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](#).

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

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Hizentra^{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. Hizentra^{MC} est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines.

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 d'Hizentra^{MC}, en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives. Aucune étude clinique portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis portant sur l'utilisation d'Hizentra^{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 GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Hizentra^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada, Inc.

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

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 13 juillet 2011

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 23 décembre 2014

Identification numérique de drogue (DIN) : 02370352

Date de commercialisation du produit au Canada : 13 octobre 2011¹

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 approuvées 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).

¹ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 2 mai 2016).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Hizentra^{MC} est une solution d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes d'une teneur de 20 % (200 mg/ml), prête à l'emploi et destinée à l'injection par voie sous-cutanée.

Hizentra^{MC} est fabriqué à partir de plasma humain provenant de la mise en commun de plasma prélevé chez un grand nombre de donneurs sains.

Hizentra^{MC} présente notamment les caractéristiques suivantes :

- une teneur en immunoglobuline A égale ou inférieure à 50 mg/l;
- une pureté égale ou supérieure à 98 % d'IgG;
- un pH entre 4,6 et 5,2;
- il ne contient aucun agent de conservation;
- il contient environ 250 mmol/l de L-proline (un acide aminé non essentiel) à titre de stabilisant;
- il contient également à peu près 0,02 g/l de polysorbate 80 ainsi que des traces de sodium;
- les éléments de son emballage ne contiennent pas de latex.

Hizentra^{MC} est offert en quatre formats à usage unique. La teneur en IgG reste la même (20 %), mais le contenu protéique et le volume de solution contenu dans les flacons sont les suivants : 1 g (5 ml), 2 g (10 ml), 4 g (20 ml) et 10 g (50 ml) [CSL Behring Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé dans la fabrication d'Hizentra^{MC} provient de dons de sang recueillis aux États-Unis, dans des centres de prélèvement reconnus par la Food and Drug Administration (FDA)² et satisfait aux exigences prévues par la loi fédérale canadienne. Ces exigences sont décrites à l'annexe A.

3 INDICATION

3.1 Indication

Hizentra^{MC} est indiqué « pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines » [CSL Behring Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 18 ans)

Deux études cliniques de phase III ayant pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Hizentra^{MC} pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire incluaient des enfants. L'une d'elles regroupait 25 enfants âgés de moins de 18 ans et l'autre, 10 enfants âgés de

² Information fournie par le fabricant le 27 mai 2016.

moins de 16 ans. L'analyse des résultats révèle que les 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 [CSL Behring Canada, 2016].

L'innocuité et l'efficacité d'Hizentra^{MC} n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de deux ans [CSL Behring Canada, 2016].

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Une seule de ces études incluait des patients âgés de plus de 65 ans. Aucune différence globale n'a été constatée au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces six patients et les patients plus jeunes [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

On ne dispose pas de donnée adéquate portant sur l'utilisation d'Hizentra^{MC} auprès de femmes enceintes ou qui allaitent [CSL Behring Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Hizentra^{MC} est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'injection d'IgG humaine normale ou aux composants d'Hizentra^{MC};
- atteints d'hyperprolinémie de type I et II étant donné qu'il contient de la L-proline, qui est utilisée comme stabilisant.

De plus, Hizentra^{MC} est une solution pour injection sous-cutanée et ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin [CSL Behring Canada, 2016].

Finalement, l'utilisation d'immunoglobulines humaines fait l'objet de nombreuses mises en garde. La principale concerne le risque d'événements thromboemboliques, 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 immunodéficiences, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. L'immunodéficiences, 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'immunodéficiences 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 associée 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 en tant que 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'immunodéficience 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

La mise en marché d'Hizentra^{MC} a d'abord été approuvée par la FDA en 2010³, puis par Santé Canada le 13 juillet 2011. Une nouvelle approbation de Santé Canada a été obtenue le 23 décembre 2014 à la suite d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle qui avait pour objectif de permettre l'injection d'Hizentra^{MC} quotidiennement ainsi qu'à toutes les deux semaines⁴. L'European Medicines Agency (EMA)⁵, suivie de la United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)⁶ et de l'agence française Haute Autorité de Santé (HAS)⁷ l'ont également approuvé en 2011. De plus, Hizentra^{MC} a été homologué par le gouvernement japonais en 2013⁸, puis par le département de la santé du gouvernement australien, la Therapeutic Goods Administration (TGA) en 2014⁹.

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

³ Food and Drug Administration (FDA). Hizentra [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm202630.htm> (consulté le 25 mai 2016).

⁴ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 2 mai 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). Hizentra [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002127/human_med_001440.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 5 mai 2016).

⁶ electronic Medicines Compendium (eMC). Hizentra 200 mg/ml solution for subcutaneous injection [site Web]. Leatherhead, Royaume-Uni : Datapharm Communications Limited; 2016. Disponible à : <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24659> (consulté le 17 juin 2016).

⁷ Haute Autorité de Santé (HAS). HIZENTRA [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1099607/fr/hizentra (consulté le 5 mai 2016).

⁸ CSL Behring. CSL Behring Gains Approval to License Hizentra® in Japan for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Secondary Immunodeficiency [site Web]. Communiqué du 27 septembre 2013. Disponible à : <http://www.cslbehring.com/newsroom/Hizentra-Approved-by-the-Japanese-MHLW?tabSelections=1255923338710¤tPage=1> (consulté le 17 juin 2016).

⁹ Therapeutic Goods Administration (TGA). AusPAR: Normal human immunoglobulin [site Web]. Woden, Australie : TGA, Department of Health; 2014. Disponible à : <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-normal-human-immunoglobulin> (consulté le 26 mai 2016).

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

AGENCES REGLEMENTAIRES	INDICATIONS RECONNUES
Santé Canada	Hizentra ^{MC} est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des IgG.
FDA	Hizentra ^{MC} est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire chez les adultes et chez les enfants de 2 ans et plus.
EMA, HAS, MHRA	Les indications thérapeutiques autorisées sont les suivantes : ■ Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs tels que : – agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales; – déficit immunitaire commun variable; – déficit immunitaire combiné sévère; – déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. ■ Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.
TGA (Australie)	Hizentra ^{MC} est indiqué à titre de traitement substitutif chez les adultes et les enfants atteints d'un déficit immunitaire primaire ou qui présentent une hypogammaglobulinémie symptomatique causée par une maladie ou un traitement.
Japon	Hizentra ^{MC} est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire.

Sources: Monographie de produit [CSL Behring Canada, 2016]; *Prescribing Information* [CSL Behring LLC, 2015]; site Web de l'eMC, <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24659> (consulté le 17 juin 2016); site Web de CSL Behring Global, <http://www.cslbehring.com/newsroom/Hizentra-Approved-by-the-Japanese-MHLW?tabSelections=1255923338710¤tPage=1> (consulté le 17 juin 2016); site Web de la TGA, <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-normal-human-immunoglobulin> (consulté le 26 mai 2016).
Abréviations: EMA : European Medicines Agency; eMC : electronic Medicines Compendium; FDA : Food and Drug Administration; HAS : Haute Autorité de Santé; MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; TGA : Therapeutic Goods Administration.

3.5 Orientations d'autres organisations

Outre les instructions approuvées par les agences réglementaires concernées, aucune instruction spécifique à l'utilisation d'Hizentra^{MC} 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 amorcée 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 composantes 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 déficit immunitaire (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 d'Hizentra^{MC} combine le fractionnement à l'éthanol froid, le fractionnement à l'acide octanoïque et la chromatographie à échange d'anions. Le fractionnement à l'acide octanoïque est couplé à une filtration en profondeur en présence d'adjuvant de filtration afin d'éliminer les virus enveloppés. Viennent ensuite les étapes spécifiques de réduction virale, soit :

- une incubation à un pH de 4 pour inactiver les virus avec enveloppe ainsi que le parvovirus B19 [Boschetti *et al.*, 2004];
- une filtration virale pour éliminer, par exclusion de taille (jusqu'à 20 nanomètres, environ), les virus avec ou sans enveloppe;
- une étape de filtration en profondeur additionnelle afin d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et de réduire la présence de virus [CSL Behring Canada, 2016].

Des études *in vitro* ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de ces procédures à inactiver ou à éliminer les virus avec et sans enveloppe. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus de fabrication d'Hizentra^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	REDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (log ₁₀)					
	VIRUS ENVELOPPES				VIRUS NON-ENVELOPPES	
	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	VMS [VB19]
Fractionnement*	≥ 4,6 [†]	≥ 6,3 [†]	≥ 6,0 [†]	> 7,4 [†]	1,0 [‡]	1,4 [‡]
Incubation à pH 4	≥ 5,4	≥ 5,9	4,6	> 7,8	s.o.	[> 5,3]
Filtration en profondeur	≥ 5,3	≥ 6,3	2,1	3,0	4,2	2,2
Filtration virale	≥ 4,6	≥ 5,5	≥ 4,2 [§]	> 5,9	≥ 4,8 [§]	≥ 5,5
Réduction totale	≥ 15,3	≥ 17,7	≥ 10,9	> 16,7	≥ 9,0	≥ 7,7

Source : Adapté de la monographie d'Hizentra^{MC} [CSL Behring Canada, 2016].

Abréviations : VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (modèle pour le VIH-1 et le VIH-2); VPR : virus de la pseudo-rage (modèle pour les virus à ADN enveloppés incluant le virus de l'hépatite B); 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; 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); VB19 : parvovirus B19; s.o. : sans objet.

* Fractionnement à l'acide octanoïque. La chromatographie à échange d'anions fait partie du procédé de fabrication d'Hizentra^{MC}, mais cette étape n'a pas été validée en tant qu'étape de la réduction virale.

† L'étape de fractionnement à l'acide octanoïque comprend une filtration en profondeur et les résultats de cette étape recourent partiellement ceux de l'étape de filtration en profondeur. C'est pourquoi les résultats de cette étape n'ont pas été inclus dans le calcul de la réduction totale de la charge virale.

‡ Les valeurs de réduction de moins de 1,5 log₁₀ ne sont pas considérées importantes et n'ont pas été incluses dans le calcul de réduction totale de la charge virale.

§ Les validations ont été effectuées avec deux filtres d'élimination virale différents (Pall DV20 et Sartorius Virosart). Les valeurs présentées sont celles du résultat le moins favorable.

|| Cette valeur n'est pas incluse dans le calcul de réduction totale de la charge virale.

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 d'Hizentra^{MC} permet l'inactivation de plusieurs virus enveloppés et non-enveloppés.

De plus, Stucki et ses collaborateurs [2008] ont évalué la capacité du procédé de fabrication d'Hizentra^{MC} (semblable à celui de Privigen^{MC}, une formulation d'IgG pour injection intraveineuse) 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)¹⁰. Les résultats démontrent que l'étape de fractionnement à l'acide octanoïque (couplé à une filtration en profondeur à pH faible en présence d'adjuvant de filtration) est associée à une réduction de la charge virale de plus de 6,4 log₁₀, alors que des réductions de 2,6 log₁₀ et de plus de 5,8 log₁₀ sont mesurées pour les étapes de filtration en profondeur à pH neutre et de filtration virale, respectivement [Stucki *et al.*, 2008].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Les flacons d'Hizentra^{MC} peuvent être entreposés pour une période de 30 mois à des températures allant de 2°C à 25°C [CSL Behring Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Hizentra^{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 flacon. Une fois le flacon ouvert, la solution d'Hizentra^{MC} doit être administrée dès que possible puisque celle-ci ne contient aucun agent de conservation [CSL Behring Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose hebdomadaire recommandée d'Hizentra^{MC} est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel, soit le quart de la dose mensuelle recommandée pour un traitement de substitution des IgG (0,4 à 0,8 g/kg, c'est-à-dire de 2 à 4 ml/kg).

Dans la mesure où la dose hebdomadaire totale est maintenue, n'importe quel schéma posologique allant d'une injection quotidienne jusqu'à une injection à toutes les deux semaines peut être utilisé et se traduira par un taux sérique d'IgG systémique comparable à celui d'un précédent traitement avec une préparation d'IgG pour injection intraveineuse ou d'un traitement hebdomadaire avec Hizentra^{MC}.

La dose peut être modifiée avec le temps en vue d'obtenir la réponse clinique et les taux sériques d'IgG désirés. Toutefois, la réponse clinique du patient devrait être la principale considération lors d'une modification posologique [CSL Behring Canada, 2016].

¹⁰ 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 mesurés selon la méthode de quantification décrite par Gregori et ses collaborateurs [2004].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

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

Notons qu'Hizentra^{MC} est une solution pour injection sous-cutanée qui ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin. Hizentra^{MC} peut être injecté par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, des cuisses, des bras, de la partie supérieure des jambes ou sur la partie latérale des hanches. La dose d'Hizentra^{MC} peut être répartie sur plus d'un site d'injection à la fois. La distance recommandée entre les sites d'injection est d'au moins 5 cm.

Lors de la première injection, le volume initial maximum par site d'injection ne doit pas dépasser 15 ml et le débit maximal recommandé est de 15 ml par heure et par site.

Après 4 injections, le volume peut être augmenté à un maximum de 25 ml et le débit peut être augmenté jusqu'à 34 ml par heure et par site, selon la tolérance du patient [CSL Behring Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

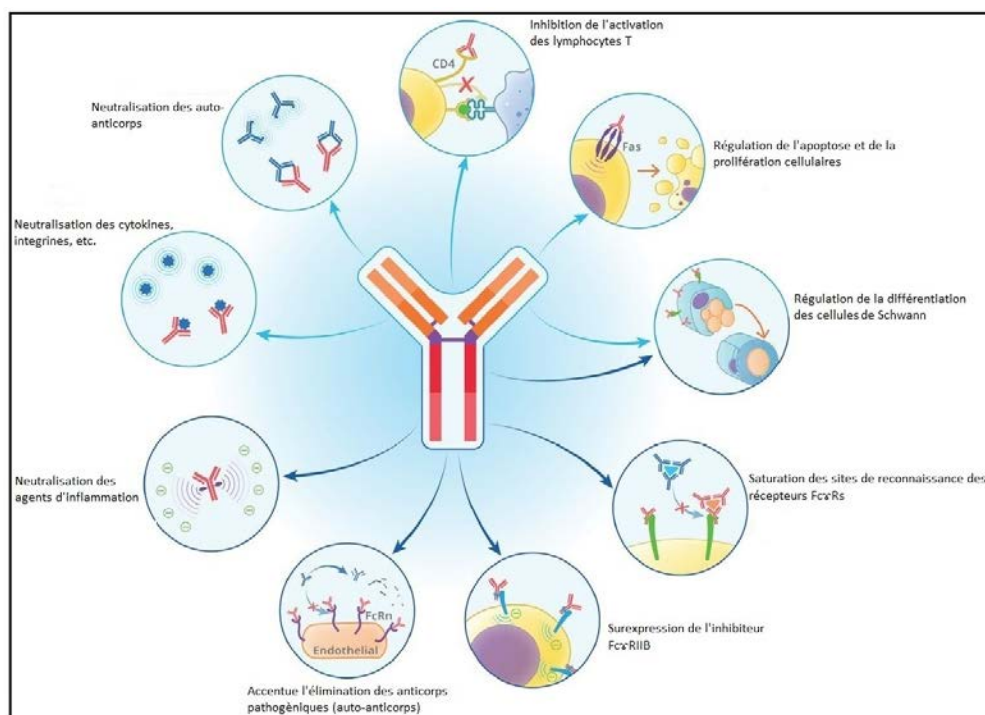
7.1 Mode d'action

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 [2016].

Hizentra^{MC} contient un large spectre d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents bactériens et viraux. La répartition des sous-classes d'IgG dans ce produit ressemble à celle du plasma humain. Le procédé de fabrication d'Hizentra^{MC} fait en sorte que les fonctions des fragments Fab et Fc soient préservées puisque les protéines ne sont pas soumises à la chaleur ni à une modification enzymatique ou chimique [CSL Behring Canada, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique des IgG à l'état d'équilibre lors du traitement avec Hizentra^{MC}, par voie sous-cutanée, a été évalué lors d'un essai de phase III réalisé en Europe [Jolles *et al.*, 2011]. La méthodologie de cette étude est présentée à la section 8.1. Les principaux résultats provenant de l'analyse pharmacocinétique sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques des IgG à l'état d'équilibre lors du traitement avec Hizentra^{MC} chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Jolles *et al.*, 2011]

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES Moyenne géométrique	IMMUNOGLOBULINES G
	HIZENTRA ^{MC} (N = 23) Dose moyenne : 118,7 mg/kg/sem.*
ASC _T (g x jours/l)	53,70
C _{max} (g/l)	8,26
T _{max} (jours)	2,06

Abréviations : ASC_T : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps jusqu'à la dernière concentration quantifiable;

C_{max} : concentration maximale observée; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* L'analyse, réalisée durant la semaine 28 de l'essai d'efficacité porte sur la population *per protocol PK* (PPK), soit les patients qui rencontrent les exigences du protocole. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée à la fin de l'étude pour la population en intention de traiter (ITT), soit les patients ayant participé à l'essai d'efficacité (N = 46). L'étendue des valeurs est le 117,0 mg/kg à 120,7 mg/kg.

8 EFFICACITE ET INNOCUITE

L'utilisation d'Hizentra^{MC}, en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie principalement sur les résultats de deux études prospectives de phase III [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010]. Deux autres publications sont associées à ces études : l'une présente les données de prolongation de ces deux études [Jolles *et al.*, 2014] et l'autre, les résultats de sous-analyses [Borte *et al.*, 2011].

En support à l'utilisation de schémas posologiques n'ayant pas été évalués lors des études de phase III, dont l'injection quotidienne d'Hizentra^{MC}, les résultats d'une étude portant sur un modèle pharmacocinétique [Sidhu *et al.*, 2014] sont présentés. Un modèle pharmacocinétique comparable est le sujet d'une autre étude [Landersdorfer *et al.*, 2013] qui porte sur son injection à toutes les deux semaines. Celles-ci sont présentées à la section 8.4.

Six analyses rétrospectives des dossiers médicaux ont été portées à l'attention de l'INESSS.

- L'une porte sur une population d'enfants âgés de moins de 5 ans [Patel *et al.*, 2015].
- Une autre porte sur une population de patients âgés de 65 ans et plus [Stein *et al.*, 2011].
- Quatre études [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Shapiro, 2010] portent sur une méthode d'injection rapide d'IgG par voie sous-cutanée.

Cependant, ces études n'ont pas été retenues en raison du faible niveau de preuve associé à ce type de devis. De plus, l'INESSS a constaté que :

- Cinq de ces études ont été réalisées dans un seul centre, soit le lieu de travail de l'auteur principal [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Stein *et al.*, 2011; Shapiro, 2010].
- L'une de ces études a évalué une autre préparation d'IgG par voie sous-cutanée, mais ne porte pas sur Hizentra^{MC} [Shapiro, 2010]. Dans une autre, seulement 19 % de la population à l'étude utilise Hizentra^{MC} [Stein *et al.*, 2011].
- Les résultats d'innocuité, de tolérabilité ainsi que les mesures sériques d'IgG sont présentés de sorte qu'on ne puisse dissocier l'effet d'Hizentra^{MC} de celui d'une autre préparation d'IgG par voie sous-cutanée [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c].

- Les résultats sont de nature descriptive et n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Stein *et al.*, 2011; Shapiro, 2010].
- La méthode d'analyse des données n'est pas suffisamment détaillée, la taille de la population n'est pas justifiée et la puissance de la comparaison n'est pas divulguée [Patel *et al.*, 2015].
- Les résultats ont été obtenus dans des conditions d'injection qui ne sont pas celles recommandées pour Hizentra^{MC} [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Shapiro, 2010].

Aucune étude clinique portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

8.1 Déficit immunitaire primaire

Les devis des deux études principales, ou pivot [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010], se ressemblent : il s'agit d'essais ouverts et sans comparateur ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'injections hebdomadaires d'Hizentra^{MC} chez des patients âgés de deux ans et plus atteints de déficit immunitaire primaire. Pour être admissibles, les patients devaient recevoir depuis au moins 6 mois (3 mois dans le cas de l'étude de Hagan [2010]) un traitement de substitution des IgG par voie intraveineuse ou sous-cutanée¹¹ et avoir obtenu durant cette période au moins 3 mesures de concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l ou plus. Chaque étude a débuté par une période d'ajustement et de sevrage (*wash-in/wash-out*) de 12 semaines permettant d'atteindre l'état d'équilibre du traitement avec Hizentra^{MC} et d'éliminer toute trace des médicaments précédents.

Étude pivot européenne

L'étude de Jolles [2011], d'une durée totale de 41 semaines, a été réalisée dans plusieurs centres européens et regroupe des patients âgés de 2 ans à 65 ans¹² répondant aux critères diagnostiques définis par le Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID) et la European Society for Immunodeficiencies (ESD) [Conley *et al.*, 1999] pour le déficit immunitaire commun variable ou l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, ou qui sont atteints d'agammaglobulinémie autosomique récessive¹³.

Durant la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines, les patients ont reçu, en remplacement de leur médicament habituel, des doses équivalentes d'Hizentra^{MC} réparties en injections hebdomadaires. Durant cette période, la dose d'IgG pouvait être ajustée pour maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique supérieure ou égale à 5 g/l. À l'exception de raisons médicales, aucun autre ajustement n'a été permis par la suite, durant l'essai d'efficacité de 28 semaines (semaines 12 à 40). Le paramètre d'évaluation principal était la comparaison, par rapport aux valeurs initiales, de la concentration résiduelle d'IgG sérique mesurée avant les injections des semaines 12 à 17, lorsque l'état d'équilibre avec Hizentra^{MC} était atteint¹⁴. Le devis de cette étude, présenté dans la figure 2, ainsi que le

¹¹ La posologie devait être stable et correspondre à une dose mensuelle 0,2 mg/kg à 0,8 mg/kg, répartie en administrations hebdomadaires, par voie sous-cutanée, ou en administrations à toutes les 3 ou 4 semaines par voie intraveineuse.

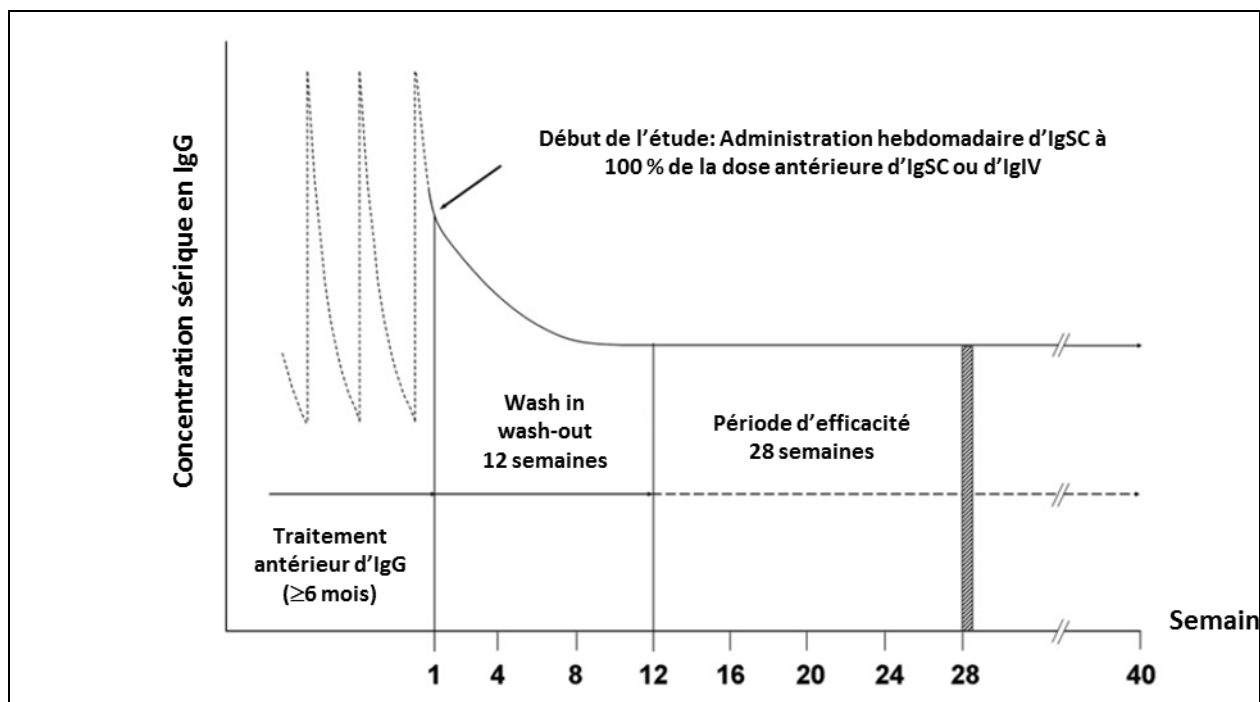
¹² Les patients recrutés dans les sites du Royaume-Uni étaient âgés de 16 ans à 65 ans.

¹³ Le critère diagnostique pour l'agammaglobulinémie autosomique récessive n'est pas précisé.

¹⁴ Les mesures de concentration résiduelles d'IgG sérique obtenues avant les injections 12 à 17 étaient comparées de façon descriptive avec celles obtenues avec les traitements antérieurs, au cours des 3 à 6 mois précédents.

choix du paramètre d'évaluation principal, est fondé sur les recommandations de l'EMA [2002] pour la commercialisation d'un tel produit.

Figure 2 Plan de l'étude de Jolles et ses collaborateurs [2011]



Source : Figure adaptée de Jolles et ses collaborateurs [2011].

Notons que ces recommandations ont depuis été remplacées. Selon les plus récentes lignes directrices de l'EMA [2015], ainsi que celles de la FDA [2008], l'efficacité d'une préparation d'IgG 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 patient¹⁵.

Il était permis d'injecter Hizentra^{MC}, par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 25 ml par site. Durant l'essai d'efficacité, la vitesse d'injection pouvait être augmentée jusqu'à 35 ml par heure, si bien toléré. Outre les résultats de l'analyse pharmacocinétique, présentés à la section 7.2, les principaux résultats de cette étude figurent au tableau 4.

¹⁵ Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C.

Tableau 4 Principaux résultats de l'étude de Jolles et ses collaborateurs [2011]

PARAMETRES D'EVALUATION		HIZENTRA ^{MC} (N = 46)
Paramètre d'efficacité primaire*		
Concentration résiduelle d'IgG sérique (g/l)	Moyenne [†] (écart-type)	
valeur initiale [‡]		7,49 (1,570)
semaines 12 à 17 [§]		8,10 (1,443)
semaines 12 à 41		8,10 (1,340)
Paramètres d'efficacité secondaire*		
Taux annuel [¶] d'infections bactériennes graves**/patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]		0 [0,192]
Taux annuel [¶] par patient pour les :	Moyenne (IC95 %)	
épisodes d'infection (toutes)		5,18 (4,305 à 6,171)
jours d'absence ^{‡‡} pour infection		8,00 (n.d.)
jours d'hospitalisation pour infection		3,48 (n.d.)
jours de prise d'antibiotique pour infection ou prophylaxie		72,75 (n.d.)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; n.d. : résultat non disponible.

* Analyse descriptive portant sur la population en intention de traiter (ITT), soit les patients ayant participé à l'essai d'efficacité (N = 46)

† Moyenne des valeurs médianes individuelles issues de l'agrégation des résultats de plusieurs mesures

‡ Agrégation des données de 3 mesures prises entre 3 mois et 6 mois précédant l'étude

§ Agrégation des données de 6 mesures prises juste avant les injections des semaines 12 à 17

|| Agrégation des données des 12 mesures prises juste avant les injections des semaines 12 à 17, 20, 24, 28, 32, 36 et 40

¶ 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

‡‡ 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

Sur les 51 patients caucasiens ayant été sélectionnés pour cette étude et qui ont pris part à la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines, 46 patients l'ont terminée¹⁶ et ont débuté l'essai d'efficacité de 28 semaines avec Hizentra^{MC}. L'analyse d'efficacité porte sur cette population de 46 patients, âgés de 3 ans à 60 ans, incluant 17 enfants de moins de 12 ans et 5 adolescents de moins de 16 ans. Environ 67 % d'entre eux sont des hommes. Ces patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable, d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'agammaglobulinémie autosomique récessive dans des proportions de 61 %, 37 % et de 2 %, respectivement. Environ 59 % d'entre eux utilisaient au préalable un traitement de substitution des IgG par voie intraveineuse. Trois patients n'ont pas terminé l'essai avec Hizentra^{MC} et ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable [Jolles *et al.*, 2011].

Les résultats ont montré que les concentrations résiduelles sériques d'IgG obtenues avant l'étude, durant la période d'évaluation du paramètre d'évaluation principal et par la suite sont numériquement comparables. Ceci porte à croire que l'effet des traitements antérieurs a été préservé lors de la transition vers Hizentra^{MC} et que cet effet s'est maintenu tout au long de l'étude. De plus, ces résultats ont montré qu'Hizentra^{MC} permet de maintenir la concentration sérique d'IgG entre deux doses au-delà du seuil minimal de 5 g/l prévu au protocole [Jolles *et al.*, 2011].

¹⁶ Deux patients ont retiré leur consentement; les trois autres abandons sont pour cause d'effets indésirables.

Au regard des nouvelles exigences réglementaires, les auteurs n'ont rapporté aucune infection bactérienne grave, telle que définie par la FDA [2008], lors de l'essai d'efficacité de 28 semaines. Bien que ces résultats ne soient pas supportés par une analyse statistique, le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé avec Hizentra^{MC} se situait sous la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année. Cependant, notons qu'une infection bactérienne grave, une pneumonie, a été rapportée durant la période d'ajustement et de sevrage chez une jeune fille de 5 ans atteinte de déficit immunitaire commun variable qui avant l'étude, présentait de fréquents épisodes de pneumonie grave et persistante, une atteinte pulmonaire importante et de nombreuses comorbidités. Par la suite, durant l'essai d'efficacité, deux effets indésirables graves, soit un épisode de fièvre, et quelques semaines plus tard, une autre pneumonie, ont été rapportés chez cette même patiente. Considérant l'historique médical de la patiente, les cliniciens ont jugé que ce nouvel épisode de pneumonie était en fait une exacerbation aiguë de la première pneumonie et cet événement n'a pas été considéré comme étant une nouvelle infection bactérienne grave. Cette jeune fille a terminé l'étude comme prévu. Cependant, son état a continué à se détériorer et elle est décédée 2 mois plus tard [Jolles *et al.*, 2011].

Les patients utilisaient, en moyenne, une dose de 118,7 mg/kg par semaine. La vitesse d'injection était de 25,3 ml par heure¹⁷, mais pour 39,8 % et 51,7 % des injections, le débit était plus élevé que 25 ml par heure et de 15 ml à 25 ml par heure, respectivement. La moyenne des valeurs individuelles médianes pour la durée d'une injection est de 1,27 heures [Jolles *et al.*, 2011].

Du point de vue de l'innocuité, l'analyse porte sur la population traitée, c'est-à-dire les 51 patients ayant reçu un traitement avec Hizentra^{MC}. À l'exception d'un seul, tous les patients ont rapporté au moins un effet indésirable et la moitié d'entre eux ont rapporté une réaction locale associée à l'injection d'Hizentra^{MC}. Ce terme englobe une variété de réactions telles que l'érythème, l'œdème, le prurit, la douleur ou l'inconfort. Cependant, près de 93 % des injections ont été administrées sans qu'une réaction locale n'ait été rapportée. Mis à part les réactions locales et les infections, les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Hizentra^{MC} sont, notamment, les céphalées, le prurit, la fatigue, la fièvre, l'érythème, l'inconfort abdominal, l'urticaire et l'hypothermie. Presque tous ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'injection d'Hizentra^{MC}. Cinq patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave, pour un total de 7 événements qui, de l'avis des auteurs, ne sont pas attribuables au traitement. De plus, des résultats positifs au test de Coombs ont été rapportés chez 5 patients. Cependant, considérant les résultats des autres tests de laboratoire, aucun cas d'hémolyse n'est observé [Jolles *et al.*, 2011].

Les résultats de l'étude de Jolles [2011] ont fait l'objet d'une analyse de sous-groupe ayant pour but de comparer les résultats d'efficacité et d'innocuité obtenus pour les enfants et les adultes [Borte *et al.*, 2011]. Il s'agit d'une analyse *a posteriori* qui ne dispose pas de la puissance nécessaire pour appuyer ses comparaisons. Cependant, les résultats portent à croire qu'Hizentra^{MC} serait aussi efficace et bien toléré par les patients atteints de déficit immunitaire primaire de tous les groupes d'âge.

¹⁷ Il s'agit d'une moyenne des valeurs médianes.

Étude pivot américaine

L'essai de Hagan [2010], réalisé dans plusieurs centres aux États-Unis, est d'une durée totale de 15 mois. La population à l'étude inclut des patients âgés de 2 ans à 75 ans atteints de déficit immunitaire commun variable (selon les critères diagnostiques du PAGID et de la ESD [Conley *et al.*, 1999]) ou, de l'opinion du médecin, d'agammaglobulinémie liée au chromosome X¹⁸.

Lors de la période de sevrage et d'ajustement de 12 semaines, pour remplacer le traitement habituel, les investigateurs ont sélectionné une dose d'Hizentra^{MC} correspondant à 130 % de la dose utilisée avant l'étude et répartie en injections hebdomadaires. Durant cette période, la dose d'IgG peut être ajustée pour maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique supérieure ou égale à 5 g/l. À l'exception de raisons médicales, aucun autre ajustement n'est permis par la suite, durant l'essai d'efficacité de 12 mois. Le paramètre d'évaluation principal est le taux annuel d'infections bactériennes graves¹⁹ par patient. 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 [Hagan *et al.*, 2010].

Durant l'essai d'efficacité, il était permis d'administrer Hizentra^{MC}, par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 25 ml par site. Si bien tolérée, la vitesse d'injection pouvait être augmentée jusqu'à 25 ml/h par site. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Principaux résultats de l'étude de Hagan et ses collaborateurs [2010]

PARAMETRES D'ÉVALUATION	HIZENTRA ^{MC} (N = 38)
Paramètre d'efficacité primaire*	
Taux annuel [†] d'infections bactériennes graves [‡] /patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0 [0,132]
Paramètres d'efficacité secondaire*	
Taux annuel [†] par patient pour les :	
▪ épisodes d'infection (<i>toutes</i>)	2,76 (2,235 à 3,370)
▪ jours d'absence [§] pour infection	2,06 (n.d.)
▪ jours d'hospitalisation pour infection	0,2 (n.d.)
▪ jours de prise d'antibiotique (<i>pour traitement ou prophylaxie</i>)	48,5 (n.d.)
Concentration résiduelle d'IgG sérique (g/l) Moyenne	12,53 (3,21)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; n.d. : résultat non disponible.

* Analyse portant sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), soit les patients inclus dans l'essai d'efficacité (N = 38)

† 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

§ 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

|| Valeur moyenne durant l'essai d'efficacité

¹⁸ Le critère diagnostique pour l'agammaglobulinémie liée au chromosome X n'est pas précisé.

¹⁹ Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C

Sur les 49 patients ayant été sélectionnés pour cette étude et qui ont pris part à la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines²⁰, 38 patients l'ont terminée et ont débuté l'essai d'efficacité de 12 mois avec Hizentra^{MC}. L'analyse d'efficacité porte sur la population de 38 patients, âgés de 5 ans à 72 ans, incluant 3 enfants de moins de 12 ans et 3 adolescents de moins de 16 ans. Environ 45 % d'entre eux sont des hommes. Ces patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable et d'agammaglobulinémie liée au chromosome X dans des proportions de 95 % et de 5 %, respectivement. Vingt-huit patients ont terminé l'essai d'efficacité : 6 patients ont retiré leur consentement, 3 patients ont été exclus de l'étude et un patient a été perdu de vue [Hagan *et al.*, 2010].

L'efficacité d'Hizentra^{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. En fait, aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée durant l'essai d'efficacité [Hagan *et al.*, 2010].

Par ailleurs, les patients utilisaient, en moyenne, une dose de 179,6 mg/kg à 224,3 mg/kg par semaine. La vitesse moyenne d'injection était de 39,1 ml/h, la durée médiane d'injection était de 2 heures. Du point de vue de l'innocuité, l'analyse porte sur la population traitée, c'est-à-dire les 49 patients ayant reçu un traitement avec Hizentra^{MC}. Tous les patients ont rapporté au moins un effet indésirable et tous les patients ont rapporté au moins une réaction au site d'injection. Ce terme englobe une variété de symptômes, tels que l'érythème, l'œdème, le prurit, la douleur ou l'inconfort. À l'exception des réactions locales et les infections, les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Hizentra^{MC} sont, notamment, les céphalées, les vomissements, la douleur, la fatigue, la diarrhée, l'inconfort abdominal, et la nausée. Presque tous ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'injection. Sept patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave, pour un total de 10 événements qui, de l'avis des auteurs, ne sont pas attribuables au traitement. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Hagan *et al.*, 2010].

Des résultats positifs au test de Coombs ont été rapportés chez 5 patients et une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez 5 autres patients. Cependant, considérant les résultats des autres tests de laboratoire, aucun cas d'hémolyse n'a été observé [Hagan *et al.*, 2010].

Prolongation des études pivot européenne et nord-américaine

La publication de Jolles et ses collaborateurs [2014] présente les résultats du suivi à long terme des patients des études précédentes, pour une durée médiane d'observation totale de 148 semaines pour l'étude européenne et de 87 semaines pour l'étude nord-américaine. En effet, parmi les patients ayant terminé les essais d'efficacité, 40 patients européens et 21 patients nord-américains ont pu poursuivre le traitement avec Hizentra^{MC}. En dépit des nombreuses limites inhérentes à ce type d'étude, les résultats laissent supposer que l'efficacité et l'innocuité d'Hizentra^{MC} sont préservés à plus long terme [Jolles *et al.*, 2014].

²⁰ Huit patients ont retiré leur consentement, deux patients ont abandonné pour cause d'effets indésirables et un patient a été disqualifié en raison de tests de laboratoire.

8.2 Déficit immunitaire secondaire

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication d'Hizentra^{MC}, en tant que traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.3 Prévention de l'hémolyse

Par ailleurs, le procédé de fabrication d'Hizentra^{MC} inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité ayant pour objectif de réduire spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) [CSL Behring Canada, 2016]. En effet, de rares cas d'anémie hémolytique ont été associés à l'utilisation d'IgG pour injection intraveineuse. L'un des moyens mis en œuvre pour prévenir ce problème consiste à réduire la concentration d'isoagglutinines dans les préparations d'IgG [Romberg *et al.*, 2015]. Cependant, le lien entre les concentrations d'isoagglutinines et les événements hémolytiques n'a pas été clairement établi [Berg *et al.*, 2015].

8.4 Autres considérations d'efficacité

À l'appui de l'utilisation de schémas posologiques n'ayant pas été évalués lors des études de phase III, notamment l'injection quotidienne d'Hizentra^{MC}, les résultats d'une étude ayant pour objectif de prédire la cinétique des concentrations d'IgG selon différents scénarios posologiques à l'aide d'un modèle pharmacocinétique [Sidhu *et al.*, 2014] sont présentés. Les résultats de ce modèle portent à croire que le profil cinétique d'Hizentra^{MC}, lorsque la dose hebdomadaire est répartie en 2 à 7 injections par semaine, ressemble à celui obtenu à la suite d'une injection hebdomadaire. Un modèle pharmacocinétique comparable, mais portant sur des injections à toutes les deux semaines, fait l'objet d'une autre étude [Landersdorfer *et al.*, 2013]. Les résultats de cette modélisation montrent que le profil cinétique d'Hizentra^{MC}, lorsqu'administré à toutes les deux semaines, à une dose équivalant à deux doses hebdomadaires, ressemble à celui obtenu à la suite d'une injection hebdomadaire. Santé Canada a accepté les résultats de ces études et autorisé le changement de posologie²¹, tel que mentionné à la section 3.4. Notons qu'un nouvel essai clinique visant à confirmer les résultats de ces modélisations figure au registre des essais clinique américain²².

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;
- 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;

²¹ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 2 mai 2016).

²² ClinicalTrials.gov. Study of Immune Deficiency Patients Treated With Subcutaneous Immunoglobulin (IgPro20, Hizentra®) on Weekly and Biweekly Schedules [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2016. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711228> (consulté le 30 septembre 2016).

- 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 [CSL Behring Canada, 2016].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTEME DU SANG DU QUEBEC

Hizentra^{MC} est la seule préparation d'IgG pour injection sous-cutanée à teneur de 20 % figurant à la *Liste des produits du système du sang* du Québec. Cependant, d'autres préparations pour injection intraveineuse sont inscrites sur cette liste, ainsi qu'une préparation pour injection sous-cutanée à teneur de 10 %. Une réévaluation d'Hizentra^{MC} est réalisée à l'occasion de la demande d'ajout d'une autre IgG humaine pour injection sous-cutanée à teneur de 20 %, Cuvitru^{MC}. Les caractéristiques des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée sont présentées au tableau 6.

10 CARACTERISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTEE DU PRODUIT

Les flacons d'Hizentra^{MC} peuvent être entreposés pour une période de 30 mois à des températures allant de 2°C à 25°C [CSL Behring Canada, 2016]. Les autres préparations pour injection sous-cutanée doivent être réfrigérées afin d'en assurer la stabilité sur une aussi longue période. En fait, l'autre solution d'IgG humaine à 20 % pour injection sous-cutanée, Cuvitru^{MC}, peut être entreposée pour une période de 36 mois à des températures allant de 2°C à 8°C, mais pendant seulement 12 mois à des températures plus élevées [Baxalta US Inc., 2016]. Par ailleurs, le procédé de fabrication d'Hizentra^{MC} inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité ayant pour objectif de réduire spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 6 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
Injection simultanée	≤ 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 Inc., 2016], Gamunex^{MC} [Grifols Canada, 2016], Hizentra^{MC} [CSL Behring Canada, 2016], Suez et ses collaborateurs [2016].

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

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Hizentra^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Maintien 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 d'Hizentra^{MC} au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

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 sang²³. 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 rigoureuses²⁴.

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 satisfaisants²⁵.

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.

²³ 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).

²⁴ 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).

²⁵ Ibid.

ANNEXE B

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

FORCES	LIMITES
Jolles et ses collaborateurs [2011]	
▪ Étude prospective internationale (plusieurs pays d'Europe) ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon ▪ Inclut une période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par l'EMA [2002], bien que désuet ▪ Analyse des paramètres d'efficacité fondée sur la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire les patients ayant reçu Hizentra^{MC} durant l'essai d'efficacité ▪ Analyse des paramètres d'innocuité fondée sur la population traitée (AT), c'est-à-dire l'ensemble des patients ayant reçu Hizentra^{MC} durant l'étude (incluant la période d'ajustement et de sevrage) ▪ Peu d'abandons durant l'essai d'efficacité (7 %); 43/46 patients l'ont terminé	▪ Étude ouverte, sans comparateur, non-randomisée ▪ L'admissibilité à l'étude était limitée aux personnes atteintes de l'une des trois formes de déficit immunitaire primaire prévues au protocole ▪ Le critère diagnostic de l'agammaglobulinémie autosomique récessive n'était pas précisé ▪ Les patients de plus de 65 ans n'étaient pas admissibles ▪ Les paramètres d'efficacité n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ▪ L'analyse n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques fondée sur la population <i>per protocol</i> PK (PPK) est soumise à de nombreuses restrictions et n'implique que 23 patients ▪ Hormis la concentration résiduelle en IgG sérique, la réponse clinique avec les traitements antérieurs n'est pas décrite, ce qui empêche d'apprécier l'effet de la transition vers Hizentra^{MC} sur l'état de santé des patients
Hagan et ses collaborateurs [2010]	
▪ Étude prospective, multicentrique ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon ▪ Inclut une période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse des paramètres d'efficacité fondée sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire les patients ayant reçu Hizentra^{MC} durant l'essai d'efficacité ▪ Analyse des paramètres d'innocuité fondée sur la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire l'ensemble des patients ayant reçu Hizentra^{MC} durant l'étude (incluant la période d'ajustement et de sevrage)	▪ Étude ouverte, sans comparateur, non-randomisée ▪ L'admissibilité à l'étude était limitée aux personnes atteintes de l'une des deux formes de déficit immunitaire primaire prévues au protocole ▪ Le critère diagnostic de l'agammaglobulinémie liée au chromosome X n'était pas précisé ▪ Seulement trois enfants (de 5 à 11 ans) et trois adolescents (de 12 à 15 ans) sont inclus dans l'étude; les enfants d'âge préscolaire n'étaient pas admissibles ▪ Les paramètres d'efficacité n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ▪ L'analyse n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ La réponse clinique avec les traitements antérieurs n'est pas décrite, ce qui empêche d'apprécier l'effet de la transition vers Hizentra^{MC} sur l'état de santé des patients ▪ On observe 26 % d'abandons durant l'essai d'efficacité : 28/38 patients l'ont terminé (11 patients n'avaient pas terminé période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines)

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**

RÉFÉRENCES

- 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.
- 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).
- Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB. Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: A qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012. *Transfusion* 2015;55(Suppl 2):S36-46.
- 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, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of Hizentra[®], a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2011;31(5):752-61.
- Boschetti N, Niederhauser I, Kempf C, Stuhler A, Lower J, Blumel J. Different susceptibility of B19 virus and mice minute virus to low pH treatment. *Transfusion* 2004;44(7):1079-86.
- 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.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra^{MC}. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslobehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf> (consulté le 19 juillet 2016).
- CSL Behring LLC. Highlights of prescribing information: Hizentra^{MC}, Immune Globulin

Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Liquid. Kankakee, IL : CSL Behring LLC; 2015.
Disponible à : <http://labeling.cslbehring.com/PI/US/Hizentra/EN/Hizentra-Prescribing-Information.pdf> (consulté le 29 septembre 2016).

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMA/CPMP/BPWG/283/00). Londres, Angleterre : EMA; 2002.
Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004255.pdf (consulté le 11 juillet 2011).

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/BWP/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 the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). (EMA/CHMP/BWP/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.
- 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, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo JP, Wasserman RL. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra[®] for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol* 2014;150(2):161-9.
- 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.
- Landersdorfer CB, Bexon M, Edelman J, Rojavin M, Kirkpatrick CM, Lu J, et al. Pharmacokinetic modeling and simulation of biweekly subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency. *Postgrad Med* 2013;125(6):53-61.
- 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.
- 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/nspbc/p/docs/Atlantic-Guideline-for-Subcutaneous-Immune-Globulin-Home-Administration-Programs-September-2016.pdf> (consulté le 26 septembre 2016).
- Patel NC, Gallagher JL, Ochs HD, Prescott Atkinson T, Wahlstrom J, Dorsey M, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra[®] is safe and effective in children less than 5 years of age. *J Clin Immunol* 2015;35(6):558-65.
- 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.

- Romberg V, Hoeffler L, El Menyawi I. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titers in intravenous immunoglobulin products. *Transfusion* 2015;55(Suppl 2):S105-9.
- 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).
- Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. *Clin Exp Immunol* 2013a;173(2):365-71.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: A retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013b;111(1):51-5.
- Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2013c;24(1):49-53.
- Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: A retrospective analysis. *J Clin Immunol* 2010;30(2):301-7.
- 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.
- Sidhu J, Rojavin M, Pfister M, Edelman J. Enhancing patient flexibility of subcutaneous immunoglobulin G dosing: Pharmacokinetic outcomes of various maintenance and loading regimens in the treatment of primary immunodeficiency. *Biol Ther* 2014;4(1-2):41-55.
- Stein MR, Koterba A, Rodden L, Berger M. Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases. *Postgrad Med* 2011;123(5):186-93.
- Stucki M, Boschetti N, Schafer W, Hostettler T, Kasermann F, Nowak T, et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product. *Biologicals* 2008;36(4):239-47.
- 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* 2016;36(7):700-12.