

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

immunoglobuline humaine normale

CUVITRU 200 mg/ml, solution injectable par voie sous-cutanée

B/1 flacon de 5 mL (CIP : 34009 550 524 3 2)
B/1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 524 4 9)
B/1 flacon de 20 mL (CIP : 34009 550 524 5 6)
B/1 flacon de 40 mL (CIP : 34009 550 524 6 3)

Laboratoire SHIRE FRANCE

Code ATC	J06BA01 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Indications pour une administration par voie sous-cutanée (IgSC). Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - syndromes d'immunodéficience primaire avec production défailante d'anticorps, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple, - Hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM à titre dérogatoire selon les dispositions de l'article L.5121-11 du CSP le 28/02/2018 (Procédure décentralisée) L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament à prescription hospitalière La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de la spécialité CUVITRU 200 mg/ml, immunoglobuline humaine normale administrée par voie sous-cutanée (IgSC).

Conformément aux recommandations de l'EMA¹ pour le développement clinique des immunoglobulines par voie sous cutanée, les données d'efficacité et de sécurité de CUVITRU ont été évaluées dans le modèle physiopathologique des déficits immunitaire primitif (DIP). Sur la base de ces données, les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation de CUVITRU ont été démontrées et CUVITRU a obtenu une AMM dans toutes les indications dites « établies » pour les IgSC.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de :

- syndromes d'immunodéficience primaire avec production défailante d'anticorps,
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués,
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple,
- Hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. »

¹ Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1

04 POSOLOGIE

La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.

« *Traitement substitutif*

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Dans le traitement substitutif, la posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

Le schéma posologique doit assurer un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/l et, si possible, se trouver dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être requise. Il peut être nécessaire de la répartir sur plusieurs jours, avec une dose quotidienne maximale de 0,1 à 0,15 g/kg. Après équilibre des taux d'IgG, des doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers de façon à atteindre une dose cumulative mensuelle de l'ordre de 0,3 à 1,0 g/kg (voir rubrique 5.2 pour plus d'informations). Il peut être nécessaire d'injecter chaque dose dans différents sites anatomiques.

Le taux résiduel doit être mesuré et évalué en association avec l'apparition d'infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et de viser un taux résiduel plus élevé.

Population pédiatrique

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) est identique à celle de l'adulte car la posologie correspondant à chaque indication est mentionnée en fonction du poids corporel et ajustée aux résultats cliniques des indications susmentionnées.

Aucun essai clinique n'a été mené concernant l'utilisation de CUVITRU chez des enfants âgés de 0 à < 2 ans, mais l'expérience en matière d'administration d'immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu en cas de traitement par CUVITRU dans cette tranche d'âge. »

05 BESOIN MEDICAL

Dans les indications de CUVITRU, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales. Cependant, étant donné les tensions récurrentes d'approvisionnement², il persiste un besoin en termes de quantité d'immunoglobulines humaines normales.

² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
GAMMANORM 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale plasmatique) <i>Octapharma</i>	Oui	Traitement de substitution des DIP chez les adultes et chez les enfants, comme : · agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, · DICV, · le déficit immunitaire combiné sévère, · les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.	06/07/2005 (inscription)	Important	ASMR III en termes de tolérance par rapport aux IgIV et dans la prise en charge des DIP et des DIS, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.	Oui
		Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.**	01/10/2014 (nouvelles présentations)		ASMR V par rapport à la présentation déjà inscrite	
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	Oui	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : - déficits immunitaires primitifs (DIP) avec déficit de production d'anticorps; - hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiqué ; - hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM) ; - hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.	20/07/2011 (inscription) 30/05/2017 Notification de la HAS de la mise à jour du RCP conformément au modèle recommandé par l'EMA.	Important	ASMR V par rapport aux autres IgSC dans le traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires	Oui

HYQVIA 100 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	Oui	Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de : <ul style="list-style-type: none"> • déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps; • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués ; • hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple; • hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. 	16/09/2015 (inscription)	Important	HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.	Oui
			06/12/2017 (Extension d'indication dans : <ul style="list-style-type: none"> • la transplantation de CSH enfant et adulte • les DIP chez l'enfant) 	Important chez l'adulte (transplantation CSH)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement.	Oui
				Insuffisant chez l'enfant	Sans objet	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

**Pour la spécialité GAMMANORM, la mise à jour du RCP conformément au modèle recommandé par l'EMA est en cours.

A noter que VIVAGLOBIN 160 mg/ml et SUBCUVIA 160 g/mL ont été radiés de la liste des médicaments agréés aux collectivités.

6.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
CLAIRYG 50 mg/mL , (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	10/02/2010	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols S.A.</i>	06/10/2010	Important	ASMR V	Oui
KIOVIG 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	21/06/2006	Important	ASMR V	Oui
OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>	22/06/2011	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	03/09/2008	Important	ASMR V	Oui
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	05/02/1997	Important	ASMR I	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France</i>	01/12/1999	Important	ASMR I	Oui

Par ailleurs, la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

A noter que TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale), a été radié de la liste agréé aux collectivités.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches et la thérapie génique peuvent être envisagées pour certains déficits immunitaires primitifs chez l'adulte et l'enfant, en particulier les déficits immunitaires combinés sévères.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Efficacité

L'évaluation de CUVITRU repose sur deux études cliniques de phase 2/3, non comparatives, en ouvert chez des patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP). Le critère de jugement principal était le taux global annuel d'infections bactériennes graves (critère de jugement clinique préconisé par les recommandations de l'EMA).

Les deux études sont les suivantes :

- Une étude non contrôlée, évaluant l'efficacité de CUVITRU sur 52 semaines. Un total de 49 patients dont 25 enfants âgés de 2 à 18 ans et 24 patients de plus de 18 ans a été inclus. Le taux global annuel d'infections bactériennes graves n'a pas dépassé la limite prédéfinie de 1 (taux de 0,022, avec limite supérieure de l'IC 99 % de 0,049).
- Une étude non contrôlée, évaluant l'efficacité de CUVITRU sur 81 semaines. Un total de 86 patients a été inclus dont 9 patients exclus de l'étude avant de recevoir un traitement. Sur les 77 patients traités, 23 patients étaient âgés de 2 ans à moins de 16 ans et 54 patients étaient âgés de plus de 16 ans. Le taux global annualisé d'infections bactériennes graves durant le traitement par CUVITRU n'a pas dépassé la limite prédéfinie de 1 (taux de 0,012, avec limite supérieure de l'IC 99 % de 0,024).

Tolérance

Les données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines disponibles (cf. RCP).

En conclusion

Les résultats de ces études sont du même ordre que ceux constatés avec d'autres immunoglobulines humaines normales et ceux décrits dans la littérature.

Néanmoins, le plan méthodologique de ces études (absence de comparaison avec des données historiques ou avec un traitement actif) ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance de CUVITRU par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires.

Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococques.

L'administration d'Ig humaines polyvalentes se fait soit par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines (en milieu hospitalier), soit par voie sous-cutanée, en hebdomadaire ou toutes les 3 ou 4 semaines selon la spécialité.

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie IV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie IV.

Déficit immunitaire primitif

Dans le déficit immunitaire primitif, l'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral est établi³. Il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire commun variable, dont la gravité peut varier d'un malade à l'autre. Le traitement par les Ig peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées.

³ CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez un patient ayant un déficit immunitaire primitif. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. 1/11/2006

Déficit immunitaire secondaire

Dans le déficit immunitaire secondaire, les recommandations nationales^{4,5} et internationales^{6,7} préconisent l'utilisation des immunoglobulines dans la prise en charge des complications infectieuses liées à l'hypogammaglobulinémie (<5 à 6 g/L) associée à des épisodes infectieux répétitifs chez les patients atteints de LLC ou de myélome.

Transplantation de CSH allogéniques

La transplantation de CSH allogéniques induit une forte immunosuppression. La prise en charge des patients implique donc une antibiothérapie prophylactique à large spectre associant notamment antibactérien, antiviraux, anti-germe opportuniste, antifongique pour limiter le risque infectieux chez ces patients. D'après avis d'expert, le traitement par immunoglobulines n'est pas systématique. Elles sont administrées en cas d'infections graves (germes résistants et/ou conduisant à une défaillance viscérale) ou en cas d'infections récurrentes sans gravité.

Place de CUVITRU dans la stratégie thérapeutique

La spécialité CUVITRU est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité des déficits immunitaires nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines,
- de leur faible prévalence,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais doit être pris en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- l'efficacité démontrée sur le taux global annuel d'infections bactériennes graves (critère de jugement clinique préconisé par les recommandations de l'EMA¹) ne dépassant pas la limite prédéfinie de 1,

⁴ HAS – INCA- Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique, juin2011. Consultable au lien http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf

⁵ CEDIT. Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome associés à des infections à répétition. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006

⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Multiple myeloma. V1.2014.

⁷ National Comprehensive Cancer Network , NCCN Guidelines Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2015.

- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres Immunoglobulines humaines normales,
CUVITRU n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CUVITRU est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans toutes ces indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que CUVITRU n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.