



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 FEVRIER 2021

immunoglobuline humaine normale
CUTAQUIG 165 mg/mL, solution injectable par voie sous-cutanée

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de :

- Déficit immunitaire primitif avec production défailante d'anticorps
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple (MM).
- Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux immunoglobulines déjà existantes.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité par CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée.

Conformément aux recommandations de l'EMA¹ pour le développement clinique des immunoglobulines par voie sous cutanée, les données d'efficacité et de sécurité de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée 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 CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée ont été démontrées et cette spécialité a obtenu une AMM dans toutes les indications dites « établies » pour les immunoglobulines par voie sous-cutanée.

02 INDICATIONS

Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de :

- Déficit immunitaire primitif avec production défailante d'anticorps
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple (MM).
- Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).

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

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée sont les immunoglobulines disponibles, pouvant être administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intra-veineuse (IV) dans les indications de l'AMM de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale).

03.1 Médicaments

3.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
GAMMANORM 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France SAS</i>	Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants, comme: <ul style="list-style-type: none"> les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, le déficit immunitaire variable commun (DIVC), le déficit immunitaire combiné sévère, les déficits en sous-classes d'immunoglobulines G avec infections récurrentes. 	11/05/2005 Inscription	Important	ASMR III	Oui
	Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphatique chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : <ul style="list-style-type: none"> Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP). Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée. 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 (GCSH).	19/09/2018 Extension d'indication	Important	ASMR V	
HIZENTRA 200 mg/mL	Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :	20/07/2011 Inscription	Important	ASMR V	Oui

(immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring SA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes <p>Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.</p>				
	<p>Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypogammaglobulinémies chez les patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. 	25/07/2018 Extension d'indication	Important	ASMR V	
	<p>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) :</p> <p>Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des immunoglobulines I.V.</p>	17/04/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	
HYQVIA 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France SAS</i>	<p>« Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classe d'immunoglobulines G avec infections récurrentes. <p>Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p>	16/09/2015 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • « Traitement substitutif chez [...] l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps ; • « Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (enfants et adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. » 	06/12/2017 Extension d'indication	Important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte et Insuffisant dans les autres indications.	ASMR V	
CUVITRU 200 mg/mL	Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de :	25/07/2018 Inscription	Important	ASMR V	Oui

(immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France SAS</i>	<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. 				
--	---	--	--	--	--

3.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intra-veineuse

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement de substitution : <ul style="list-style-type: none"> • déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale • infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH • déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. Traitement immunomodulateur : <ul style="list-style-type: none"> • purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes. Maladie de Kawasaki <ul style="list-style-type: none"> • Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques 	05/02/1997 Inscription	Important	ASMR I	Oui
	<ul style="list-style-type: none"> • Rétinohoroïdite de Birdshot • Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte 	21/02/2001 Extension d'indication	Important	ASMR II	Oui
	Traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM)	09/05/2007 Extension d'indication	Important	ASMR II	Oui
	Traitement de substitution : <ul style="list-style-type: none"> • déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale. • infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH. • déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier : 	27/01/2010 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui

	<p>-la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition, -L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. Traitement immunomodulateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, • Rétinochoroïdite de Birdshot, • Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, • Neuropathie motrice multifocale (NMM), • Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). • Maladie de Kawasaki. 				
	Traitement immunomodulateur : poussées aiguës de myasthénie	20/07/2016 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Baxter SA</i>	Chez les patients avec déficits en immunoglobuline A (IgA) et anticorps anti-IgA : • Traitement immunomodulateur : - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, • Maladie de Kawasaki, • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	Inscription 01/12/1999	Important	ASMR I	Oui
		09/01/2002 Extension d'indication	Important	ASMR I	Oui
OCTAGAM 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France SAS</i>	<u>OCTAGAM 50 mg/mL :</u> Traitement de substitution : • Déficiences immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale. • Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.	Inscription OCTAGAM 50mg/mL Décembre 1999	Important	ASMR V	Oui
		Inscription OCTAGAM 100mg/mL 10/03/2010	Important	ASMR V	Oui

	<ul style="list-style-type: none"> Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. » <p>Traitement immunomodulateur dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à 20 x 10⁹/l pour corriger le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain-Barré. Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. <p>OCTAGAM 100 mg/mL</p> <p>Traitement de substitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> Déficits immunitaires primitifs tels que : <ul style="list-style-type: none"> Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales. Déficit immunitaire commun variable. Déficit immunitaire combiné sévère. Syndrome de Wiskott Aldrich. Myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition. Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p>Effet immunomodulateur</p> <ul style="list-style-type: none"> Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant ou de l'adulte présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes. Syndrome de Guillain-Barré. Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques » 	23/03/2011 Réévaluation du SMR	Insuffisant	-	Oui
	<p>OCTAGAM 50mg/mL</p> <p>Traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)</p>	22/06/2011 Réévaluation du SMR	Important	-	Oui
	<p>OCTAGAM 50mg/mL</p> <p>Traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)</p>	04/02/2015 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
<p>PRIVIGEN 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) CSL Behring</p>	<p>Traitement de substitution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales Déficit immunitaire commun variable Déficit immunitaire combiné sévère Syndrome de Wiskott-Aldrich Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. 	03/09/2008 Inscription	Important	ASMR V	Oui

	<p>Effet immunomodulateur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. <p>Greffe de moelle osseuse allogénique</p>				
	<p>Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).</p>	16/10/2013 Extension d'indication	Important	ASMR V	
<p>CLAIRYG 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB- Biomédicaments</i></p>	<p>Traitement de substitution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p>Effet immunomodulateur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. <p>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	10/02/2010 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	<p>Traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)</p>	06/12/2017 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	<p>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM).</p>	22/05/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
<p>KIOVIG 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Takeda France</i></p>	<p>Traitement de substitution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich 	21/06/2006 Inscription	Important	ASMR V	Oui

	<ul style="list-style-type: none"> • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p>Effet immunomodulateur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. <p>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>				
	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM).	29/02/2012 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	04/09/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols SA</i>	<p>Traitement de substitution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : <ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. <p>Effet immunomodulateur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. <p>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	06/10/2010 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	<p>Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM). 	23/10/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
GAMUNEX 100 mg/mL	<p>Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déficiences immunitaires primitives (DIP) avec défaut de production d'anticorps. 	04/09/2019 Inscription	Important	ASMR V	Oui

(immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols SA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. • Infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes. <p>Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes. • Syndrome de Guillain Barré. • Maladie de Kawasaki. • Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). 				
	Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) en cas de [...] neuropathie motrice multifocale (NMM).	24/06/2020 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères.	06/01/2021 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui

03.2 Comparsateurs 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 comparsateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse citées dans les tableaux.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée dispose d'une AMM aux USA uniquement dans les déficits immunitaires primitifs.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non :	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Belgique	Non	
Italie	En cours	

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée repose sur une étude clinique d'efficacité de phase III (SCGAM-01) et une étude de suivi à long terme de tolérance (SCGAM-03) chez des adultes et enfants atteints de déficits immunitaires primitifs.

05.1 Efficacité

L'étude clinique de phase III, (SCGAM-01), mono-bras, a évalué l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) administré par voie sous-cutanée pendant 15 mois chez 60 patients.

Les deux critères de jugement principaux étaient :

- le taux d'infections bactériennes graves, par personne-année de traitement (critère de jugement clinique préconisé par les recommandations de l'EMA¹)
- un critère pharmacocinétique analysant l'aire sous la courbe (ASC_T) en condition d'équilibre².

L'analyse des deux critères de jugement principaux de cette étude ne prévoyait pas de gestion de l'inflation du risque alpha.

Parmi les patients inclus, 22 (36,7%) étaient des enfants ou adolescents âgés de moins de 16 ans et 32 (53,3%) étaient des femmes. L'âge médian dans le groupe adulte (≥ 16 ans) était de 46,6 ans. La majorité des patients (52 patients, 86,7%) avaient un déficit immunitaire commun variable (DICV). La dose moyenne administrée chaque semaine a été de 0,176 (± 0,0695) g/kg telle que recommandée dans l'AMM.

Concernant les résultats sur les deux critères de jugement principaux :

- aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée au cours de l'étude, le taux global annuel d'infections bactériennes graves était donc de 0.
- En conditions d'équilibre et après administration des 28 perfusions de CUTAQUIG (immunoglobuline humaine normale), l'ASC_T moyenne a été de 2 293,06 h.g/L.

² ASC comprise entre le début de la perfusion (temps 0) et la fin de la période de dosage, standardisée à 1 semaine
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 11/15
Avis version définitive

05.2 Tolérance

Les données de tolérance reprises dans le RCP sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines. Pour information, le nombre d'infections relevés dans les études a été de 50 (83,3%) patients dans l'étude SCGAM-01 et de 25 (92,6%) patients pour l'étude SGAM-03.

5.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR (12 décembre 2018) de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) (version 01.3, Annexe 3) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réaction d'hypersensibilité, incluant les chocs anaphylactiques - Evénements thromboemboliques - Méningite aseptique - Dysfonction / Insuffisance rénale
Risques importants potentiels	- Potentiel de transmission d'agents infectieux - Interaction avec certains tests de la glycémie
Informations manquantes	- Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitantes

5.2.2 Données issues des PSUR

Le dernier rapport de sécurité périodique pour CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée a été établi pour la période allant du 1^{er} août 2018 au 31 mai 2020. Au total, 36 cas d'évènements indésirables ont été rapportés, dont 8 graves.

Aucun de ces cas n'a engendré de modification du rapport bénéfice/risque de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée.

5.2.3 Données issues du RCP

D'après la rubrique « 4.8 Effets indésirables », il est mentionné :

« Résumé du profil de tolérance :

Des effets indésirables tels que frissons, maux de tête, étourdissements, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgies, pression artérielle basse et douleur lombaire modérée peuvent survenir occasionnellement.

Rarement, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'avait présenté aucun signe d'hypersensibilité lors de l'administration précédente.

Des réactions locales aux sites de perfusion (gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymose et éruption cutanée) peuvent survenir fréquemment. La fréquence de ces réactions diminue normalement au fur et à mesure que le traitement se poursuit. »

05.3 Résumé

Les résultats obtenus avec CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée, tant en termes d'efficacité que de tolérance, sont cohérents avec ceux constatés avec d'autres immunoglobulines humaines normales et ceux décrits dans la littérature.

Néanmoins, le plan méthodologique de l'étude (absence de comparaison dans cette étude mono-bras) ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

06 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-pneumococciques.

Dans le déficit immunitaire primitif, l'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral est établi³.

Chez l'adulte, 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 immunoglobulines 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.

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.

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

Le traitement doit assurer un taux d'immunoglobulines G résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'immunoglobulines) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par immunoglobulines 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.

Place de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée dans la stratégie thérapeutique

La place de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC. La spécialité CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs ou secondaires.

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

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

⁴ HAS – INCA- Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique, juin2011.

Consultable au lien https://www.has-sante.fr/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.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ▶ La spécialité CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est un médicament à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques qui sont les autres spécialités d'immunoglobulines IV ou SC.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} 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 prenant en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de 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,
- 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,

CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) 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 les indications et aux posologies de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée 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.

07.3 Population cible

La population cible de la spécialité CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est représentée par les adultes et enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires et nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines.

L'introduction de CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée dans la stratégie thérapeutique de traitement des déficits immunitaires primitifs et secondaires n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission dans

l'avis d'un comparateur récemment évalué (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2015⁸ et du 6 décembre 2017⁹ de la spécialité HYQVIA 100 mg/ml, solution injectable sous-cutanée).

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 17 février 2021
Présentations concernées	<u>CUTAQUIG 165 mg/ml, solution injectable par voie sous-cutanée</u> 1 flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 301 732 2 0) 1 flacon en verre de 12 ml (CIP : 34009 301 732 4 4) 1 flacon en verre de 24 ml (CIP : 34009 301 732 6 8) 1 flacon en verre de 48 ml (CIP : 34009 301 732 7 5)
Demandeur	OCTAPHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 25 février 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament dérivé du sang 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.
Code ATC	J06BA01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2015 pour HYQVIA (immunoglobuline humaine normale).

⁹ Avis de la Commission de la Transparence du 6 décembre 2017 pour HYQVIA (immunoglobuline humaine normale).