

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

immunoglobulines humaines normales

CUTAQUIG 165 mg/mL,

solution injectable par voie sous cutanée

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- Immunoglobuline humaine normale
- Adulte, Adolescent, Enfant (0 – 18 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

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

- Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec une production d'anticorps défailante,
- Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, *proven specific antibody failure*) * ou un taux d'IgG sérique < 4 g/L.

*PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de RCP
Précision sur le contexte de la demande	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la spécialité CUTAQUIG (immunoglobuline humaine normale) 165 mg/ml, en solution injectable. Ces modifications concernent une reformulation de plusieurs indications thérapeutiques reformulées comme suit : « Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (<i>PSAF, proven specific antibody failure</i>) ou un taux d'IgG sérique < 4 g/L ». Les indications concernées par ces modifications sont : « 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) » et « Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH) ». Cette modification fait suite à l'harmonisation du Core RCP des immunoglobulines intraveineuses publiée par l'Agence Européenne du Médicament en juin 2018, couvrant tous les déficits immunitaires secondaires symptomatiques¹. Pour rappel, lors de son précédent avis du 17 février 2021², la Commission de la Transparence (CT) a octroyé à la spécialité CUTAQUIG (immunoglobuline humaine normale) un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines sous-cutanées dans le traitement de substitution des adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires. On note que cette modification de libellé d'indication a déjà été examinée dans différents avis de la CT relatifs à d'autres immunoglobulines intraveineuses également concernées par l'harmonisation du Core RCP de l'EMA : - Avis du 22 mai 2019³ relatif à la spécialité CLAIRYG 50 mg/mL en solution pour perfusion, - Avis du 19 décembre 2019⁴ relatif aux spécialités FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL et 100 mg/mL en solution pour perfusion, - Avis du 19 mai 2022⁵ relatif à la spécialité HIZENTRA 200 mg/mL en solution injectable sous-cutanée.

¹ EMA : « Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) » du 28 juin 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf [Consulté le 23/03/2023]

² HAS : CUTAQUIG (immunoglobuline humaine normale). Avis de la Commission de la Transparence. Mise en ligne le 4 mars 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19020_CUTAQUIG_PIS_INS_AvisDef_CT19020.pdf [Consulté le 03/04/2023].

³ HAS : CLAIRYG 50mg/mL (immunoglobuline humaine normale). Avis de la Commission de la Transparence. Mise en ligne le 22 mai 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17637_CLAIRYG_PIS_EI_Avis1_CT17637.pdf [Consulté le 03/04/2023]

⁴ HAS : FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale). Avis de la Commission de la Transparence. Mise en ligne le 19 décembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18265_FLEBOGAMMA_DIF_PIS_RCP_Avis1_CT18265.pdf [Consulté le 03/04/2023]

⁵ HAS : HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale). Avis de la Commission de la Transparence. Mise en ligne le 19 mai 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19719_HIZENTRA_PIS_RCP_AvisDef_CT19719.pdf [Consulté le 03/04/2023]

	Cette modification n'a pas été de nature à modifier les précédentes conclusions de la CT relatif aux spécialités CLAIRYG 50 mg/mL, FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL, FLEBOGAMMA DIF 100 mg/mL et HIZENTRA 200 mg/mL. A noter que du fait des tensions d'approvisionnement, l'ANSM et la Direction générale de la santé proposent une hiérarchisation des indications des Ig afin de respecter les usages prioritaires des Ig pour réserver ces traitements aux patients pour lesquels l'indication est primordiale et justifiée. Une note d'information DGS/DGOS relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des Ig est disponible depuis le 31 mai 2018⁶.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire (J06BA01) CUTAQUIG 165 mg/mL, solution injectable – 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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	OCTAPHARMA
Indication concernée par l'évaluation	Traitement de substitution chez les adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) atteints de : – Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec une production d'anticorps défaillante (voir rubrique 4.4). – Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (<i>PSAF, proven specific antibody failure</i>)* ou un taux d'IgG sérique < 4 g/L. *PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 25/02/2019 Date des rectificatifs et teneur : – 27/04/2020 : Modification des données de sécurité – 05/01/2021 : Allongement de la durée de conservation – 18/01/2022 : Modification des données de sécurité et ajout des données de pharmacocinétique – 27/01/2022 : modification du libellé de l'indication existante dans les déficits immunitaires secondaires en conformité avec le nouveau libellé déjà approuvé pour les immunoglobulines intraveineuses et pour deux immunoglobulines sous-cutanées Hizentra et Hyqvia – 05/05/2022 : Modification du taux d'IgA et allongement de la durée de conservation à température ambiante PGR européen
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I

⁶ ANSM : « Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement » du 08 janvier 2021

<https://ansm.sante.fr/actualites/utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement-diffusion-dune-note-dinformation-relative-a-la-hierarchisation-des-indications> [Consulté le 23/03/2023]

	Médicament soumis 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.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 19 avril 2023.

2. Compléments d'information

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes (en date du 05/05/2022) :

- « 2. Composition qualitative et quantitative » : diminution de la teneur maximale en IgA de 600 microgrammes/mL à 300 microgrammes/mL
- « 4.1. Indications thérapeutiques » : Reformulation de l'indication « Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, dont le traitement antimicrobien est inefficace et qui présentent une insuffisance prouvée en anticorps spécifiques (PSAF, *proven specific antibody failure*)* ou un taux d'IgG sérique <4g/L. »

* PSAF = incapacité à atteindre une augmentation d'au moins deux fois le titre d'anticorps IgG avec les vaccins à polysaccharides pneumococciques et antigènes polypeptidiques

A la place de la formulation suivante : « 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). »

- « 4.2. Posologie et mode d'administration » : précisions de la posologie dans le cas des DIS
- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de la nécessité de surveiller tous signes et symptômes d'hémolyse
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout des effets indésirables suivants, à la suite du suivi de l'utilisation post-commercialisation : nausées, prurit, fatigue
- « 6.3. Durée de conservation » : allongement de la durée de conservation de 2 ans à 3 ans
- « 6.4. Précaution particulière de conservation » : allongement de la durée de conservation à température ambiante de 6 mois à 9 mois

Pour plus de précision, se référer au RCP.

→ Résumé des risques du PGR

Le résumé des risques du PGR de CUTAQUIG 165 mg/mL (version 2.1,30/11/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions d'hypersensibilité, incluant les chocs anaphylactiques – Évènements thromboemboliques – Méningite aseptique – Dysfonction/ insuffisance rénale
Risques importants potentiels	– Interaction avec certains tests de la glycémie – Potentiel de transmission d'agents infectieux – Hémolyses

	– Risques augmentés en cas d'administration (auto-administration) de SC à domicile
Informations manquantes	– Tolérance chez les femmes enceintes ou allaitantes

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 17/02/2022).