

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS**

CUVITRU

Immunoglobulines normales (humaines)

Solution de 200 mg/mL (20 %) pour perfusion sous-cutanée

Monographie officinale

Traitement de substitution des déficits immunitaires

Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Numéro de contrôle de la présentation : 229257

Date de l'approbation initiale :
16 février 2017

Date de révision :
10 février 2020

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	47
MICROBIOLOGIE	50
TOXICOLOGIE	50
RÉFÉRENCES.....	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES	
MÉDICAMENTS.....	55

CUVITRU

Immunoglobulines normales (humaines)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution injectable/ 200 mg/mL	Aucun des ingrédients non médicinaux n'est pertinent sur le plan clinique. <i>Pour une liste complète, voir section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

CUVITRU est un produit biologique liquide prêt à être utilisé, à base d'IgG purifiées à une concentration en protéines de 20 % p/v. Cette préparation est une solution isotonique dont la concentration est d'environ 200 mg de protéines par mL. Elle contient au moins 98 % de gammaglobulines, et son pH est compris entre 4,6 et 5. Le stabilisant est la glycine, présente à raison de 0,20 à 0,30 M. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

CUVITRU est présenté dans des fioles en verre à usage unique renfermant une quantité nominale de 1 g, 2 g, 4 g, 8 g et 10 g de protéines par fiole. Le procédé de fabrication de CUVITRU utilise une procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée qui permet d'isoler une fraction intermédiaire d'immunoglobuline G (IgG), appelée Précipité G, à partir de pools de plasma humain congelé. Le Précipité G est encore purifié grâce à un processus continu utilisant la chromatographie d'échange de cations faibles (CM-Sépharose à débit rapide) et la chromatographie d'échange d'anions faibles (ANX-Sépharose à pH 4 à débit rapide, à faible substitution), jusqu'à la formulation finale. Trois étapes spécialisées de réduction de la charge virale sont incluses dans le processus de purification en aval du Précipité G : un traitement par solvant-détergent (S/D), une nanofiltration et une incubation à pH faible et température élevée de la formulation finale. La formulation finale est obtenue par une étape d'ultra/diafiltration sur tampon glycine 0,25 M à un pH de 4,2 afin d'atteindre les critères finaux d'acceptation, soit un pH de 4,6 à 5,1^a et une concentration en IgG humaine de 18,0 % à 22,0 %.

^a Le pH est mesuré après dilution de la solution à 1 % de protéines dans une solution saline. La plage de pH s'étend de 4,6 à 5,1, ce qui correspond à une plage de 4,4 à 4,9 lorsque la solution est mesurée non diluée. La mesure de la solution non diluée a été effectuée au cours du développement du procédé et de la formulation, et elle sera effectuée de façon régulière en cours de fabrication afin de contrôler le procédé.

La recherche d'agents potentiellement infectieux débute pendant le processus de sélection des donneurs, et se poursuit jusqu'au prélèvement et à la préparation du plasma. Chaque don individuel de plasma qui entre dans la fabrication de CUVITRU est recueilli uniquement dans des établissements de traitement du sang approuvés par la FDA; il est soumis à des tests sérologiques agréés par la FDA pour le dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), ainsi que des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1/VIH-2) et du virus de l'hépatite C (VHC), conformément aux exigences réglementaires des États-Unis. Comme mesure de sécurité additionnelle, des mini-pools de plasma sont soumis à des analyses de dépistage du VIH-1 et du VHC au moyen de tests d'acide nucléique (TAN) homologués par la FDA, dont les résultats doivent être négatifs.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CUVITRU est une immunoglobuline (humaine) à administration sous-cutanée (IgSC), sous forme liquide à 20 %, indiquée comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et de déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) chez les patients adultes et les enfants de deux ans et plus^{1, 2}.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez un petit groupe de patients de 65 ans et plus.

Surveiller les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée, et perfuser à un débit minimal pratiquement réalisable [voir les mises en garde à la section *Mises en garde et précautions*, et la section *Posologie et administration*].

Pédiatrie (≥ 2 ans) :

Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient semblables à ceux des sujets adultes. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en pédiatrie pour obtenir les taux sériques souhaités d'IgG [voir la section *Posologie et administration*].

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des contre-indications, voir la section *FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT* de la monographie de produit.
- Les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction d'hypersensibilité générale grave à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines humaines.
- Les patients présentant un déficit grave en IgA et un antécédent d'hypersensibilité au traitement par des immunoglobulines humaines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par des immunoglobulines ont été signalés, notamment un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.
- Une thrombose peut survenir avec des immunoglobulines, y compris avec CUVITRU. Les facteurs de risque des accidents thromboemboliques comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, états hypercoagulables, utilisation d'œstrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. Pour plus d'information, veuillez consulter la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accidents thrombotiques*.
- Le médecin doit discuter avec le patient des avantages et des risques de ce produit. Pour les patients présentant un risque de thrombose, CUVITRU doit être perfusé à la dose minimale et au débit minimal pratiquement réalisable. Veiller à ce que les patients soient adéquatement hydratés avant l'administration. Il faut surveiller les signes et les symptômes de thrombose et mesurer la viscosité du sang chez les patients à risque d'hyperviscosité.

Généralités

CUVITRU étant un dérivé du sang humain, son administration comporte un risque de transmission d'agents infectieux, tels des virus, l'agent pathogène responsable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) et, en théorie, l'agent pathogène responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes. Aucun cas confirmé de transmission virale ou d'infection par le vMCJ n'a été associé à CUVITRU. Le risque de transmission de maladie infectieuse a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma pour exclure ceux ayant été exposés à certains virus, par l'analyse des dons visant la détection de certaines infections virales et par l'inactivation ou l'élimination de certains virus. Ces mesures de contrôle (notamment un traitement par solvant-détergent, une nanofiltration de 35 nm et une incubation à pH faible à des températures élevées de 30 à 32 °C) sont considérées comme efficaces dans le cas des virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que pour le VHA et le parvovirus B19, des virus non enveloppés. Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladie infectieuse par les dérivés du plasma. Il est également possible que des agents infectieux inconnus soient présents dans ce type de produit. Des signes et (ou) symptômes d'infections virales peuvent se manifester chez les personnes recevant une perfusion de produits sanguins ou plasmatiques.

Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler toute infection ayant pu être transmise par ce produit au fabricant (Shire Pharma Canada ULC).

Complications néphrologiques

Une dysfonction/insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale, une néphrose osmotique et le décès peuvent survenir pendant l'emploi d'un traitement par des immunoglobulines, en particulier avec ceux contenant du saccharose^{3,4}.

CUVITRU ne contient pas de saccharose. Il faut vérifier que le patient n'est pas hypovolémique avant d'amorcer la perfusion de CUVITRU. Chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale, et ceux présentant des antécédents d'insuffisance rénale ou une prédisposition à l'insuffisance rénale aiguë (comme en cas de diabète sucré, d'un âge supérieur à 65 ans, d'hypovolémie, de septicémie, de paraprotéïnémie ou de patients recevant des médicaments néphrotoxiques, etc.), il faut surveiller la fonction rénale, envisager une dose inférieure et des administrations plus fréquentes [voir la section *Posologie et administration*].

Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients prédisposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Évaluer la fonction rénale, y compris le dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie, avant la première perfusion de CUVITRU et à intervalles appropriés par la suite. Si la fonction rénale se détériore, envisager d'arrêter le traitement par CUVITRU [voir la section *Posologie et administration*].

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves peuvent se produire, même chez les patients qui avaient déjà toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines humaines. En cas de réaction d'hypersensibilité, arrêter immédiatement la perfusion de CUVITRU et instaurer le traitement adéquat.

CUVITRU contient des traces d'IgA (≤ 280 mcg/mL avec une concentration moyenne de 80 mcg/mL). Les patients porteurs d'anticorps dirigés contre les IgA présentent un risque accru de réactions d'hypersensibilité potentiellement graves, y compris l'anaphylaxie, pendant l'administration de CUVITRU [voir la section *CONTRE-INDICATIONS*].

Accidents thrombotiques

Des accidents thrombotiques et thromboemboliques peuvent survenir suivant le traitement par des produits contenant des immunoglobulines^{5,6}. Les facteurs de risque peuvent inclure l'âge avancé, une immobilisation prolongée, des états hypercoagulables, des antécédents de thrombose veineuse ou artérielle, la prise d'œstrogènes, la présence de cathéters veineux centraux à demeure, l'hyperviscosité et des facteurs de risque cardiovasculaire.

La thrombose peut survenir en l'absence de facteurs de risque connus.

Envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun ou des taux élevés de triacylglycérols (triglycérides) à jeun, ou des gammopathies monoclonales. Pour les patients présentant un risque de thrombose, administrer CUVITRU à raison de la dose minimale et du débit de perfusion pratiquement réalisable. Veiller à ce que les

patients soient adéquatement hydratés avant l'administration. Il faut surveiller les signes et les symptômes de thrombose et mesurer la viscosité du sang chez les patients à risque d'hyperviscosité [voir *Mises en garde* et la section *Posologie et administration*]. Le procédé de fabrication actuel de Shire s'est avéré produire des agents ayant une faible activité procoagulante, comme cela a été mesuré par divers tests *in vitro* et *in vivo*.

Afin de démontrer la robustesse du procédé, il a été montré que les étapes en amont du procédé de fabrication de CUVITRU éliminent plus de 90 % du zymogène du facteur XI présent dans le pool de Cohn, et que les étapes de purification en aval en réduisaient davantage la concentration.

Les risques et les avantages potentiels de CUVITRU doivent être évalués par rapport à ceux des autres traitements pour tous les patients chez qui l'administration d'IgSC est envisagée.

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Des cas de SMA associés à l'utilisation d'immunoglobulines ont été signalés. Ce syndrome se manifeste généralement de quelques heures à deux jours après le traitement par des immunoglobulines. Le SMA peut être plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

Le SMA se caractérise par les signes et les symptômes suivants : céphalée intense, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, douleurs accompagnant les mouvements oculaires, nausées et vomissements. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle souvent une pléocytose pouvant toucher plusieurs milliers de cellules (appartenant principalement à la lignée granulocytaire) par mm³, ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par décilitre, mais des résultats négatifs dans les cultures. Effectuer un examen neurologique approfondi, y compris des analyses du LCR, chez les patients présentant de tels signes et symptômes, afin d'écarter les autres causes de méningite. L'interruption du traitement par IgIV a produit une rémission du SMA sans séquelles en quelques jours.

Hémolyse

CUVITRU contient des anticorps propres aux groupes sanguins susceptibles d'agir comme hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des immunoglobulines sur les globules rouges (GR), ce qui risque d'entraîner une réaction positive au test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs direct)^{7,8}. Une anémie hémolytique différée peut se produire après un traitement par CUVITRU en raison d'une séquestration accrue dans les globules rouges; on a signalé des cas d'hémolyse aiguë, correspondant à une hémolyse intravasculaire⁷⁻¹¹.

Les facteurs de risque suivants pourraient être liés à l'apparition d'une hémolyse : doses élevées (p. ex. ≥ 2 g/kg, administration unique ou en doses fractionnées sur plusieurs jours) et groupe sanguin non-O^{7,11}. La présence d'un état inflammatoire sous-jacent chez un patient peut augmenter le risque d'hémolyse⁷, mais son rôle est incertain^{10,12}.

Surveiller la présence de signes et de symptômes cliniques d'hémolyse, notamment chez les patients présentant les facteurs de risque susmentionnés. Envisager de commander les analyses de laboratoire adéquates chez les patients à risque plus élevé, y compris la mesure du taux

d'hémoglobine ou de la valeur de l'hématocrite avant la perfusion, ainsi que dans les 36 à 96 heures environ suivant la perfusion.

Atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion

L'œdème pulmonaire non cardiogénique (atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion) a été rapporté chez des patients qui ont reçu un traitement par des produits renfermant des immunoglobulines. L'atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion se caractérise par une détresse respiratoire grave, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 6 heures après l'administration du traitement.

Surveiller les réactions pulmonaires indésirables chez les patients. Si on soupçonne une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion, effectuer les tests qui s'imposent pour dépister la présence d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA aussi bien dans le produit que dans le sérum du patient. Les patients qui présentent une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion peuvent être pris en charge par oxygénothérapie avec assistance respiratoire adéquate.

Interférence avec les analyses de laboratoire

Après la perfusion d'IgG, la hausse temporaire des divers anticorps transmis passivement dans le sang du patient peut donner lieu à des résultats faussement positifs des tests sérologiques, et causer ainsi une interprétation erronée des résultats. La transmission passive des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (p. ex., A, B et D) peut causer un résultat positif au test des antiglobulines (de Coombs) directes ou indirectes.

L'administration de CUVITRU peut donner lieu à des résultats faussement positifs à des tests qui dépendent de la détection de bêta-D-glucanes utilisés pour le diagnostic d'infections fongiques; cet effet peut persister pendant plusieurs semaines après la perfusion du produit.

Populations particulières

Femmes enceintes ou qui allaitent :

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de CUVITRU chez les femmes enceintes ou qui allaitent. CUVITRU n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez les animaux.

L'innocuité de ce produit pharmaceutique chez les femmes enceintes n'a pas été établie dans des essais cliniques contrôlés; CUVITRU ne doit donc être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent qu'avec prudence et qu'en cas d'indications claires.

Les immunoglobulines présentes dans la circulation maternelle traversent le placenta de plus en plus après 30 semaines de gestation. Les professionnels de la santé doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire CUVITRU.

On ignore si CUVITRU est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments le sont, l'administration de CUVITRU à des femmes qui allaitent doit se faire avec précaution. Les bienfaits de l'allaitement sur la santé et le développement doivent être pris en compte au même titre que le besoin clinique de la mère pour CUVITRU et que tout effet indésirable potentiel, dû à CUVITRU ou à la maladie sous-jacente de la mère, sur l'enfant nourri au sein.

Pédiatrie (\geq 2 ans) :

CUVITRU a été évalué auprès de 39 sujets pédiatriques (2 à < 16 ans) atteints de DIP dans le cadre de deux études cliniques multicentriques. Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient semblables à ceux des sujets adultes. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en pédiatrie pour obtenir les taux sériques souhaités d'IgG.

L'innocuité et l'efficacité de CUVITRU n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés ou les nourrissons de < 2 ans.

Gériatrie (> 65 ans) :

CUVITRU a été évalué auprès de 12 sujets de 65 ans et plus. Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée dans ce groupe.

Surveiller les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée, et perfuser à un débit minimal pratiquement réalisable [voir la mise en garde de la section *Mises en garde et précautions* et *Posologie et administration*].

Surveillance et épreuves de laboratoire

- Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients prédisposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Évaluer la fonction rénale, y compris le dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie, avant la première perfusion de CUVITRU et à intervalles appropriés par la suite.
- Envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun ou des taux élevés de triacylglycérols (triglycérides) à jeun, ou des gammopathies monoclonales, à cause du risque potentiellement accru de thrombose^{3,5}.
- Si des signes et/ou des symptômes d'hémolyse sont présents après une perfusion de CUVITRU, effectuer les analyses de laboratoire adéquates à titre de confirmation.
- Si on soupçonne une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion, effectuer les tests qui s'imposent pour dépister la présence d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA aussi bien dans le produit que dans le sérum du patient.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Aucun effet indésirable grave (effet ayant un lien de causalité et/ou temporel avec le produit) n'a été observé avec CUVITRU pendant les études cliniques ayant évalué l'innocuité du médicament. La majorité des effets indésirables ont été considérés comme légers. La douleur au point de perfusion, l'érythème au point de perfusion et le prurit au point de perfusion étaient les effets indésirables locaux non graves les plus souvent signalés comme ayant un lien de causalité et/ou temporel avec CUVITRU. Les céphalées étaient l'effet indésirable systémique non grave le plus fréquent, ayant un lien de causalité et/ou temporel avec CUVITRU.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables d'un médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables associés au médicament et en estimer la fréquence.

CUVITRU a été administré par voie sous-cutanée dans le cadre de deux études cliniques pivots prospectives, ouvertes, non contrôlées et multicentriques visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du médicament auprès de sujets présentant un déficit immunitaire primaire (DIP). Une étude pivot a été menée en Amérique du Nord, et une autre en Europe. Les caractéristiques démographiques des sujets et la méthodologie des deux études sont résumées ci-dessous.

Tableau I-1 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur le déficit immunitaire

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
170904 États-Unis et Canada	Phase II/III Prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique	<p>– <u>Période 1</u> : IgIV à 10 % (une fois toutes les 3 ou 4 semaines), à raison de la dose avant l'étude (0,3-1,0 g/kg selon le poids corporel/4 semaines), pendant 3 mois.</p> <p>– <u>Période 2</u> : IgSC à 20 % une fois par semaine, à 145 % de l'équivalent de la dose hebdomadaire utilisée durant la période 1, jusqu'à 4 mois</p> <p>– <u>Période 3</u> : IgSC à 20 % une fois par semaine, à raison de la dose ajustée, pendant 3 mois</p> <p>– <u>Période 4</u> : IgSC à 20 % une fois par semaine, à raison de la dose adaptée individuellement, pendant 10 mois</p>	77 ^a	Sujets âgés de 2 ans et plus, avec DIP	F/M
170903 Europe	Phase II/III Prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique	<p>– <u>Période 1</u> : IgIV à 10 % (une fois toutes les 3 ou 4 semaines) ou IgSC à 16 % (une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines), à raison de la dose avant l'étude (0,3-1,0 g/kg de poids corporel/4 semaines), pendant 3 mois.</p> <p>– <u>Période 2</u> : IgSC à 20 % une fois par semaine, à raison de la même dose mensuelle utilisée durant la période 1, pendant 12 mois</p>	49 ^b	Sujets âgés de 2 ans et plus, avec DIP	F/M

a) Lors de l'étude 170904, 77 sujets ont été traités par l'un des produits expérimentaux; 74 sujets ont reçu des IgSC à 20 %.

b) Lors de l'étude 170903, 49 sujets ont été traités par l'un des produits expérimentaux; 48 sujets ont reçu des IgSC à 20 %.

Le tableau I-2 présente les effets indésirables (définis par des effets indésirables survenant durant ou dans les 72 heures suivant la perfusion, ou tout effet ayant un lien de causalité avec le produit, survenu pendant la période de l'étude) apparus le plus souvent lors des deux essais cliniques pivots. Les effets indésirables locaux les plus fréquents sont énumérés au tableau I-3.

Tableau I-2. Effets indésirables^a signalés chez des sujets traités par des IgSC à 20 % (études 170903, 170904)

Classification par système organique	Effet indésirable	Étude pivot de phase III Amérique du Nord (170904)		Étude pivot de phase III Europe (170903)	
		Selon le sujet n (%) ^b n = 74	Selon la perfusion n (taux) ^c n = 4 327	Selon le sujet n (%) ^b n = 48	Selon la perfusion n (taux) ^c n = 2 349
Troubles du système nerveux	Céphalées	10 (13,5 %)	50 (0,012)	14 (29,2 %)	59 (0,025)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur oropharyngée	3 (4,1 %)	3 (< 0,001)	3 (6,3 %)	3 (0,001)
Troubles gastro-intestinaux	Toux	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	5 (10,4 %)	7 (0,003)
	Nausées	9 (12,2 %)	16 (0,004)	2 (4,2 %)	2 (< 0,001)
	Diarrhée	5 (6,8 %)	5 (0,001)	9 (18,8 %)	58 (0,025)
Trouble de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	Vomissements	4 (5,4 %)	5 (0,001)	1 (2,1 %)	1 (< 0,001)
	Arthralgie	0 (0,0 %)	0 (0,000)	3 (6,3 %)	5 (0,002)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Réactions locales	23 (31,1 %)	96 (0,022)	18 (37,5 %)	176 (0,075)
	· Douleur au point de perfusion (y compris l'inconfort au point de perfusion et la douleur au point d'injection)	15 (20,3 %)	36 (0,008)	10 (20,8 %)	34 (0,014)
	· Érythème au point de perfusion (y compris l'érythème au point d'injection)	8 (10,8 %)	23 (0,005)	10 (20,8 %)	54 (0,023)
	· Prurit au point de perfusion (y compris le prurit au point d'injection)	4 (5,4 %)	8 (0,002)	7 (14,6 %)	30 (0,013)
	· Enflure du point de perfusion	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	4 (8,3 %)	46 (0,020)
	Fatigue	6 (8,1 %)	9 (0,002)	6 (12,5 %)	8 (0,003)

a) EI (excluant les infections) ayant un lien de causalité et/ou temporel avec le médicament (survenus dans les 72 heures).

b) Nombre total de sujets affectés divisé par le nombre total de sujets sous traitement.

c) Nombre total d'EI divisé par le nombre total de perfusions sous traitement.

Tableau I-3 Effets indésirables locaux les plus fréquents^a rapportés chez les sujets traités par des IgSC à 20 % (études 170903, 170904)

Effet indésirable	Étude pivot de phase III Amérique du Nord (170904)				Étude pivot de phase III Europe (170903)			
	Nombre total d'effets indésirables		Selon le sujet n (%) ^b n = 74	Selon la perfusion n (taux) ^c n = 4 327	Nombre total d'effets indésirables		Selon le sujet n (%) ^b n = 48	Selon la perfusion n (taux) ^c n = 2 349
	Léger	Modéré		Léger	Modéré			
Douleur au point de perfusion (y compris l'inconfort au point de perfusion et la douleur au point d'injection)	33	3	15 (20,3 %)	36 (0,008)	34	0	10 (20,8 %)	34 (0,014)
Érythème au point de perfusion (y compris l'érythème au point d'injection)	22	1	8 (10,8 %)	23 (0,005)	54	0	10 (20,8 %)	54 (0,023)
Prurit au point de perfusion (y compris le prurit au point d'injection)	7	1	4 (5,4 %)	8 (0,002)	30	0	7 (14,6 %)	30 (0,013)
Enflure du point de perfusion	1	0	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	46	0	4 (8,3 %)	46 (0,020)

a) EI (excluant les infections) ayant un lien de causalité et/ou temporel avec le médicament (survenus dans les 72 heures).

b) Nombre total de sujets affectés divisé par le nombre total de sujets sous traitement.

c) Nombre total d'EI divisé par le nombre total de perfusions sous traitement.

Étude pivot de phase II/III menée en Amérique du Nord :

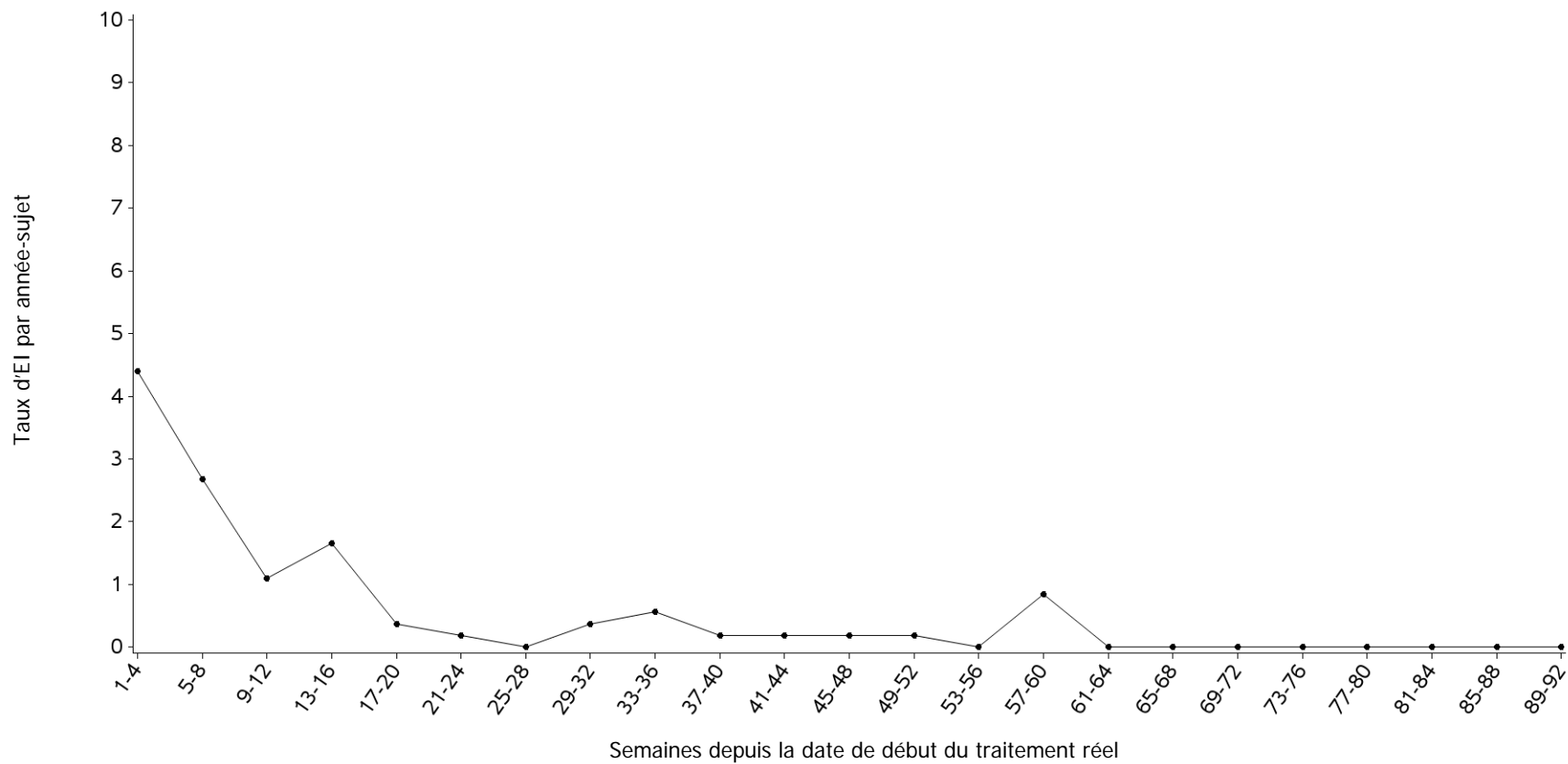
Pendant le traitement par CUVITRU, l'efficacité et l'innocuité ont été évaluées auprès de 74 sujets dans le cadre d'un essai clinique pivot mené en Amérique du Nord. CUVITRU a été administré pendant une durée médiane de traitement de 380,5 jours (intervalle : 30-629 jours) et une moyenne (\pm É.-T.) de $413,1 \pm 116,5$ jours. Sur les 74 sujets, 67 ont terminé l'étude, y compris 20 sujets sur 21 âgés de 2 à < 16 ans. Parmi les 7 sujets qui ont abandonné le traitement par CUVITRU, un sujet a abandonné à cause de la fatigue (qui a été jugée comme non liée au traitement); 1 sujet a abandonné à cause de la non-observance et 5 sujets ont abandonné pour des raisons personnelles.

Un total de 4 327 perfusions de CUVITRU ont été administrées pendant l'étude clinique. Aucun effet indésirable grave n'est survenu pendant le traitement par CUVITRU. En tout, 278 effets indésirables non graves (définis comme des effets indésirables survenant pendant ou dans les 72 heures suivant la perfusion, ou tout effet indésirable ayant un lien de causalité avec le médicament, survenu pendant la période de l'étude) sont apparus à un taux de 0,06 par perfusion. Sur les 4 327 perfusions de CUVITRU, 99,3 % (276/278) des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et transitoires. Sur les 278 effets indésirables non graves (excluant les infections), 83 % (231/278) ont été considérés comme légers (inconfort transitoire qui se résout spontanément ou après une intervention minime); 16 % (45/278) ont été jugés modérés (dysfonctionnement limité, pouvant requérir une intervention thérapeutique, n'entraînant aucune séquelle); 1 % (2/278, hémoptysie et douleur abdominale, toutes deux ayant un lien temporel mais pas de lien de causalité avec le médicament) étaient graves (dysfonctionnement marqué pouvant entraîner une incapacité temporaire à reprendre le mode de vie habituel; entraîne des séquelles nécessitant une intervention thérapeutique [prolongée]).

Pendant la période 1 de l'étude, les effets indésirables systémiques des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse sont survenus à un taux de 0,299 comparativement à un taux de 0,042 pendant le traitement par CUVITRU. Le taux d'effets indésirables systémiques liés à CUVITRU était d'environ 7 fois inférieur à celui lié aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

Les effets indésirables les plus courants (par sujet) étaient des réactions locales. Sur le total de 96 effets indésirables locaux, 100 % étaient de gravité légère (92,5 %) ou modérée (7,5 %). Aucun effet indésirable local grave n'a été signalé. Pendant l'étude clinique, 68,9 % des sujets n'ont pas présenté d'effets indésirables locaux. Le taux global d'effets indésirables locaux (excluant les infections) survenus pendant l'étude clinique était de 0,022 (0,021 pour les effets légers et 0,002 pour les effets modérés). La figure 1 ci-dessous présente le taux d'effets indésirables locaux liés au médicament, par sujet, pendant le traitement par CUVITRU. Comme le montre le graphique, la fréquence des effets indésirables locaux liés au traitement a diminué au fil du temps, la plupart des effets indésirables étant rapportés dans les 16 premières semaines de traitement.

Figure I-1 : EI locaux non graves liés au traitement, par périodes mensuelles



La période de traitement planifiée était variable – selon le moment de l’inscription à l’étude – avec un minimum de 52 semaines de traitement par des IgSC à 20 %.

Étude pivot de phase II/III menée en Europe :

L'efficacité et l'innocuité du traitement par CUVITRU ont été évaluées auprès de 48 sujets lors de l'essai clinique pivot mené en Europe. CUVITRU a été administré pendant une durée médiane de traitement de 358 jours (intervalle : 127,0-399 jours) et une moyenne (\pm É.-T.) de $347,4 \pm 47,9$ jours. L'administration sous-cutanée du traitement a été bien acceptée dans tous les groupes d'âge, comme l'ont montré les faibles taux d'abandon du traitement par des IgSC à 20 % : 45 sujets sur les 48 traités par des IgSC à 20 % ont terminé l'étude, incluant 23 sujets sur les 25 âgés de 2 à < 18 ans, ce qui indique que le traitement par les IgSC à 20 % n'a pas perturbé les activités quotidiennes des adultes et des enfants.

Un total de 2 349 perfusions de CUVITRU ont été administrées pendant cette étude clinique. Aucun effet indésirable grave n'est survenu pendant le traitement par CUVITRU. Un total de 176 effets indésirables locaux et de 205 effets indésirables systémiques ont été signalés (effet indésirable défini comme un effet survenant pendant ou dans les 72 heures suivant la perfusion, ou tout effet ayant un lien de causalité avec le produit et qui survient pendant la période de l'étude), à l'exception des infections. Sur les 205 réactions systémiques, la majorité (134 événements) étaient légères, 70 étaient modérées et une était grave (céphalées, considérées comme ayant un lien temporel, mais pas de lien de causalité avec le traitement). Pendant le traitement par CUVITRU, le taux d'effets indésirables systémiques (excluant les infections) par perfusion était de 0,087; le taux d'EI systémiques liés au traitement (excluant les infections) par perfusion était de 0,032. Pendant le traitement par des IgIV à 10 % au cours de la période 1, le taux d'EI systémiques liés au traitement (excluant les infections) était de 0,173 événement par perfusion. Le taux d'effets indésirables systémiques liés à CUVITRU a été environ 5 fois moins élevé que celui observé avec les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

Sur le total des 176 effets indésirables locaux (effet indésirable défini comme un effet survenu pendant ou dans les 72 heures suivant la perfusion, ou tout effet ayant un lien de causalité avec le produit, qui survient pendant la période de l'étude), aucun n'était grave; en tout, 175 effets (99,4 %) étaient légers, et 1 effet (0,6 %) a été d'intensité modérée. Le taux global de réactions locales était de 0,075 par perfusion; le taux d'effets indésirables locaux liés au traitement était de 0,069 par perfusion. Les réactions les plus courantes (par sujet) étaient la douleur au point de perfusion, l'érythème au point de perfusion et le prurit au point de perfusion.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Étant donné que la déclaration des effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance se fait sur une base volontaire au sein d'une population dont la taille est indéterminée, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable la fréquence de ces effets ni d'établir de lien de causalité avec l'exposition au produit.

Pharmacovigilance des produits à base d'immunoglobulines

Les effets indésirables suivants ont été identifiés et rapportés pendant la pharmacovigilance des produits à base d'immunoglobulines administrés par voie sous-cutanée :

Tableau I-4. Effets indésirables identifiés lors de la pharmacovigilance des produits à base d'immunoglobulines administrés par voie sous-cutanée

Classification par système organique	Terme privilégié par le MedDRA
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique
Troubles cardiaques	Tachycardie
Troubles du système nerveux	Tremblements et paresthésie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée et laryngospasme
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Réaction au point d'injection (comme l'induration et la chaleur) et inconfort thoracique.

Il est souvent possible d'éviter les complications potentielles en :

- injectant le produit lentement au début.
- veillant à ce que les patients soient surveillés de près afin que tout symptôme soit décelé pendant toute la période de perfusion. De façon plus précise, les patients qui n'ont jamais reçu d'immunoglobulines humaines normales, qui reçoivent CUVITRU en remplacement d'un autre produit à base d'immunoglobulines ou qui ont reçu la perfusion précédente longtemps auparavant doivent être surveillés pendant la première perfusion et dans l'heure suivant la première perfusion, afin que les signes d'effets indésirables potentiels soient détectés.

Tous les autres patients doivent être gardés en observation pendant au moins 20 minutes après l'administration.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La transmission passive d'anticorps peut temporairement affecter les réponses immunitaires aux vaccins à virus vivants atténués tels que ceux contre les oreillons, la rubéole et la varicelle jusqu'à 6 mois, et pendant au moins un an dans le cas de la rougeole. Afin de prendre les précautions appropriées, le professionnel de la santé doit savoir si son patient a été traité récemment par CUVITRU.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions du médicament avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions avec le mode de vie

Les interactions du médicament avec le mode de vie n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée seulement.

Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Posologie recommandée et ajustement

Le schéma posologique doit permettre d'obtenir une concentration minimale d'IgG (mesurée avant la perfusion subséquente) d'au moins 5 à 6 g/L et une cible comprise dans la plage de référence de l'IgG pour l'âge. Une dose d'attaque 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 fractionner en doses quotidiennes maximales de 0,1 à 0,15 g/kg échelonnées sur plusieurs jours. Une fois que les concentrations d'IgG ont atteint l'état d'équilibre, les doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de l'ordre de 0,3 à 1,0 g/kg. Chaque dose doit être injectée à un point anatomique distinct.

Il est recommandé d'utiliser un débit d'administration initial de 10 mL/h/point de perfusion. Si CUVITRU est bien toléré (voir la section *EFFETS INDÉSIRABLES*), le débit d'administration peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 20 mL/h/point de perfusion pour les deux premières perfusions. Il est possible d'utiliser plus

d'une pompe à la fois. La quantité de produit perfusée dans un point donné est variable. Chez les nourrissons et les enfants, le point de perfusion peut être changé tous les 5 à 15 mL. Chez les adultes, les doses de plus de 30 mL peuvent être divisées selon la préférence du patient.

- CUVITRU peut être administré à des intervalles réguliers, d'une fois par jour à une fois toutes les deux semaines (bimensuellement).
- Personnaliser la dose en fonction de la pharmacocinétique et de la réponse clinique propres à chaque patient.
- Surveiller régulièrement les taux résiduels sériques d'IgG afin d'orienter au besoin les adaptations posologiques subséquentes et les intervalles posologiques (voir *Adaptation posologique*).

Patients qui recevaient auparavant un traitement par des immunoglobulines (humaines) intraveineuses (IgIV)

- Commencer le traitement par CUVITRU une semaine après la dernière perfusion d'IgIV du patient.
- Calculer la dose hebdomadaire initiale en convertissant la dose mensuelle d'IgIV en une dose hebdomadaire équivalente.
- Pour calculer la dose hebdomadaire initiale, diviser la dose antérieure d'IgIV en grammes par le nombre de semaines séparant les administrations par voie intraveineuse.

$$\text{Dose hebdomadaire initiale} = \frac{\text{dose d'IgIV antérieure (en grammes)}}{\text{Nombre de semaines entre les administrations d'IgIV}}$$

- Pour convertir la dose (en grammes) en millilitres (mL), multiplier la dose calculée (en grammes) par 5.
- Les doses fractionnées sur le cours d'une semaine, ou celles administrées une fois par semaine, ou une fois aux deux semaines, entraînent une exposition similaire lorsqu'elles sont administrées régulièrement à l'état d'équilibre.
- Déterminer la dose dans le cas d'autres intervalles posologiques réguliers :
 - Administrations fréquentes (2-7 fois par semaine) : Diviser la dose hebdomadaire calculée par le nombre souhaité de fois par semaine.
 - Administration aux deux semaines : Multiplier la dose hebdomadaire calculée par 2.

Pour les adaptations posologiques, voir la section *Adaptations posologiques* (Tableau I-5).

Patients traités auparavant par d'autres immunoglobulines (humaines) sous-cutanées (IgSC) :

- Il est recommandé que la dose hebdomadaire de CUVITRU (en grammes) soit la même que la dose hebdomadaire du traitement antérieur par des IgSC (en grammes).
- Les doses fractionnées sur le cours d'une semaine, ou celles administrées une fois par semaine, ou une fois aux deux semaines, entraînent une exposition similaire lorsqu'elles sont administrées régulièrement à l'état d'équilibre.
- Déterminer la dose dans le cas d'autres intervalles posologiques réguliers :
 - Administrations fréquentes (2-7 fois par semaine) : Diviser la dose hebdomadaire calculée par le nombre souhaité de fois par semaine.
 - Administration aux deux semaines : Multiplier la dose hebdomadaire calculée par 2.
- Pour convertir la dose (en grammes) en millilitres (mL), multiplier la dose calculée (en grammes) par 5.

Adaptation posologique

Afin d'orienter l'adaptation posologique, calculer la différence entre le taux sérique minimal cible d'IgG du patient et le taux résiduel d'IgG pendant le traitement par voie sous-cutanée. Repérer cette différence au Tableau I-5 et l'augmentation (ou la diminution) correspondante (en mL) de la dose hebdomadaire/bimensuelle selon le poids corporel du patient. Si la différence entre les taux résiduels mesurés et cibles est inférieure à 100 mg/dL, aucune adaptation n'est nécessaire. **Cependant, la réponse clinique du patient doit être le principal facteur à prendre en considération au moment d'effectuer une adaptation posologique.**

Tableau I-5. Changement du volume à administrer une fois par semaine/une fois aux deux semaines pour obtenir le changement souhaité du taux résiduel d'IgG^a

Différence par rapport aux taux résiduels cibles d'IgG	Fréquence posologique	Poids corporel				
		30 kg	50 kg	70 kg	90 kg	110 kg
100 mg/dL	Hebdomadaire	3 mL	5 mL	7 mL	9 mL	11 mL
	Bimensuelle	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
200 mg/dL	Hebdomadaire	6 mL	10 mL	13 mL	17 mL	21 mL
	Bimensuelle	12 mL	19 mL	27 mL	35 mL	42 mL
300 mg/dL	Hebdomadaire	9 mL	14 mL	20 mL	26 mL	32 mL
	Bimensuelle	17 mL	29 mL	40 mL	52 mL	63 mL

a) Obtenu en utilisant une approximation linéaire des taux résiduels et de la dose hebdomadaire par kg de masse corporelle avec une pente de 52,1 kg/dL.

Exemple 1 : Un patient pesant 70 kg, suivant un traitement hebdomadaire, présente un taux résiduel d'IgG de 600 mg/dL; le taux résiduel cible est de 800 mg/dL. La différence souhaitée du taux résiduel cible est de 200 mg/dL (800 mg/dL moins 600 mg/dL). La dose hebdomadaire de CUVITRU doit être **augmentée** de 13 mL.

Exemple 2 : Un patient pesant 50 kg, suivant un traitement bimensuel présente un taux résiduel d'IgG de 900 mg/dL; le taux résiduel cible est de 700 mg/dL. La différence souhaitée du taux résiduel cible est de 200 mg/dL (900 mg/dL moins 700 mg/dL). La dose bimensuelle de CUVITRU doit être **diminuée** de 19 mL.

Administration

Le traitement de remplacement doit être instauré et surveillé sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement de l'immunodéficience.

Tableau I-6. Volume et débit de la perfusion*				
Paramètres liés à la perfusion	2 premières perfusions		Perfusions subséquentes	
	Patients < 40 kg	Patients ≥ 40 kg	Patients < 40 kg	Patients ≥ 40 kg
Volume (mL/point d'administration)	≤ 20	≤ 60	≤ 60	
Débit (mL/h/point d'administration)	10 – 20		≤ 60	

* Si les perfusions initiales sont bien tolérées, les perfusions subséquentes peuvent débuter au débit maximal toléré.

Sélection du point d'administration : Les zones suggérées pour la perfusion sous-cutanée de CUVITRU sont l'abdomen, les cuisses, la partie supérieure des bras ou le côté des hanches. CUVITRU peut être perfusé à plusieurs points d'administration. Utiliser jusqu'à 4 points simultanément. Les points d'administration doivent être espacés d'au moins 10 cm (4 pouces), et il faut éviter les saillies osseuses. Effectuer une rotation des points d'administration à chaque perfusion.

Volume par point d'administration : Pour calculer le nombre de points à perfuser, diviser le volume total à perfuser par le volume maximal/point (jusqu'à 60 mL/point) à perfuser. Le recours à un dispositif d'administration à aiguilles multiples peut faciliter la perfusion sous-cutanée dans plusieurs points d'administration simultanément.

Débit de perfusion : Pour les deux premières perfusions de CUVITRU, le débit de perfusion recommandé est de 10-20 mL/h/point d'administration. Pour les perfusions suivantes, le débit de

perfusion peut être augmenté à 60 mL/h/point d'administration, selon la tolérance (p. ex., 60 mg/h/point × 2 points = 120 mL/h). Pour les patients utilisant 4 points d'administration, le débit de perfusion maximal pour tous les points combinés est de 240 mL/h.

Directives pour l'administration :

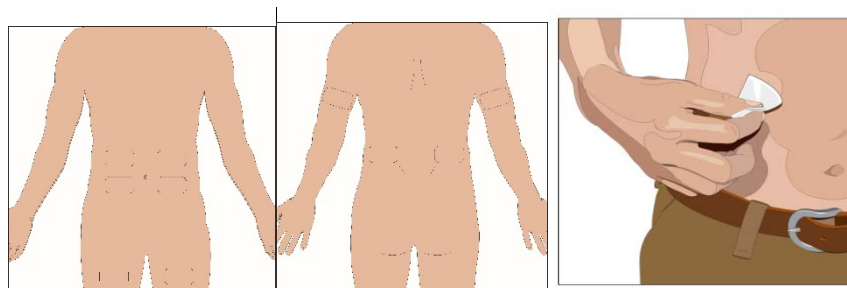
Utiliser une technique aseptique pendant la préparation et l'administration de CUVITRU par perfusion.

1. *Inspecter les fioles :* Vérifier la clarté, la couleur et la ou les dates d'expiration.
2. *Se préparer pour la perfusion :*
 - Rassembler le matériel nécessaire : Fiole(s) de CUVITRU, fournitures auxiliaires, contenants pour objets pointus et pompe à perfusion.
 - Préparer une surface de travail propre.
 - Se laver les mains.
3. *Préparer le produit CUVITRU :*
 - Essuyer chaque bouchon avec un tampon d'alcool stérile et le laisser sécher.
 - Transférer le contenu dans la ou les seringues, en utilisant de préférence un perforateur avec prise d'air.
 - Commencer la perfusion sans tarder après avoir aspiré CUVITRU dans la ou les seringues. Il est recommandé d'effectuer l'administration en moins de 2 heures.



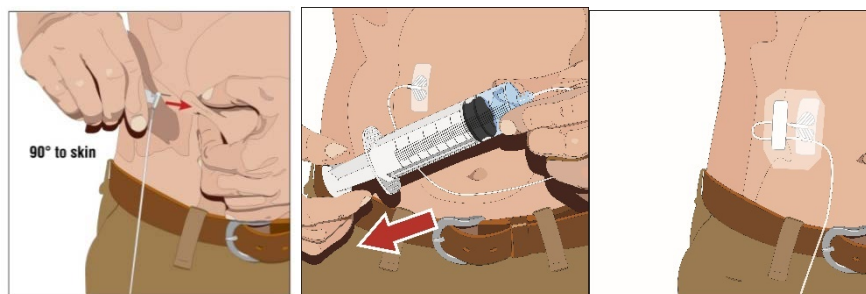
4. *Préparer la pompe à perfusion et la tubulure :*
 - Suivre les directives du fabricant pour amorcer la tubulure et utiliser la pompe.
 - Relier la seringue contenant CUVITRU au système d'aiguille.
 - Amorcer le système d'aiguille jusqu'à l'embout de l'aiguille.
5. *Préparer le ou les points de perfusion :*
 - Les points de perfusion possibles incluent l'abdomen, les cuisses, la partie supérieure des bras ou le côté des hanches.
 - Éviter : les zones osseuses, les vaisseaux sanguins visibles, les cicatrices et toute zone d'inflammation (irritation) ou d'infection.
 - Le nombre et l'emplacement des points de perfusion dépendent du volume de la dose totale.
 - Les points de perfusion doivent être espacés d'au moins 10 centimètres (4 pouces).

- Effectuer une rotation des points corporels entre des perfusions successives.
- Nettoyer le ou les points de perfusion avec un tampon d'alcool stérile en commençant par le centre de chaque point de perfusion, et en s'éloignant progressivement en effectuant un mouvement circulaire. Laisser le ou les points de perfusion sécher.



6. *Insérer et fixer le système d'aiguille pour injection sous-cutanée :*

- Pincer au moins 2,5 cm (un pouce) de peau entre deux doigts. Insérer l'aiguille à un angle de 90 degrés dans le tissu sous-cutané et fixer l'aiguille avec du ruban stérile.
- Si plus d'un point de perfusion est utilisé, recommencer ces étapes.
- Vérifier la mise en place : tirer délicatement sur le piston de la seringue reliée, et vérifier si du sang revient dans la tubulure.
 - Si du sang est observé dans la tubulure, ôter l'aiguille et la jeter, et recommencer les étapes 4, 5 et 6 avec une nouvelle aiguille pour administration sous-cutanée et un nouveau point de perfusion.
- Fixer l'aiguille en place avec un pansement protecteur stérile.



7. *Commencer la perfusion de CUVITRU en suivant l'ordonnance du médecin prescripteur :*
Suivre les directives du fabricant pour démarrer la pompe à perfusion.

8. *Retirer la ou les aiguilles à administration sous-cutanée du ou des points de perfusion :*
À la fin de la perfusion, retirer le système d'aiguille et recouvrir d'un pansement protecteur. Jeter toute fiole partiellement utilisée et les fournitures jetables en suivant les exigences locales.

9. *Consigner la perfusion :*

Retirer l'étiquette détachable de chaque fiole de CUVITRU utilisée, et la coller dans le dossier de traitement ou le registre des perfusions du patient. De plus, noter l'heure, la date, la dose, l'emplacement du point de perfusion et toute réaction après chaque perfusion.

En cas d'auto-administration, fournir au patient les directives et la formation nécessaires pour effectuer la perfusion à domicile ou dans un autre contexte.

Auto-administration – Si l'auto-administration est jugée appropriée par le médecin, le patient ou l'aidant doit recevoir des directives claires et une formation sur la perfusion par voie sous-cutanée, et la démonstration de sa capacité d'administrer seul des perfusions sous-cutanées doit être documentée.

- S'assurer que le patient comprend l'importance des perfusions sous-cutanées uniformes pour le maintien de taux d'IgG stables appropriés.
- Dire au patient de commencer la perfusion sans tarder après avoir aspiré CUVITRU dans la seringue. Bien lui faire comprendre qu'il est recommandé de faire l'administration en moins de 2 heures parce que les seringues siliconées peuvent causer la formation de particules.
- Demander au patient de tenir un journal/registre de traitement. Ce journal/registre doit contenir des renseignements sur chaque perfusion tels que l'heure, la date, la dose, le ou les numéros de lot, les points de perfusion et toute réaction.

Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques ne doivent pas recevoir de perfusions sous-cutanées à la maison avant que plusieurs traitements aient été administrés sous supervision médicale et tolérés (voir la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets potentiels de l'IgSC à 20 % sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Certains effets indésirables tels que céphalées, nausées et vomissements, associés à CUVITRU peuvent altérer la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci disparaissent avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CUVITRU renferme un large spectre d'anticorps IgG dotés de propriétés d'opsonisation et de neutralisation contre une large variété d'agents bactériens et viraux. CUVITRU contient aussi un spectre d'anticorps pouvant interagir avec l'activité des cellules du système immunitaire, et l'altérer, ainsi que des anticorps pouvant réagir contre des cellules comme les érythrocytes. Le rôle de ces anticorps et les modes d'action des IgG contenus dans CUVITRU n'ont pas été pleinement élucidés.

Les immunoglobulines sont les molécules qui représentent l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Elles ont deux fonctions distinctes : l'une consiste à se lier de façon précise à l'antigène de l'agent pathogène ayant provoqué la réponse immunitaire grâce à leur zone de liaison à l'antigène, et l'autre consiste à engager les fonctions d'effecteur du système immunitaire, qui vont éliminer l'antigène grâce à leur région Fc constante.

Les immunoglobulines ont une capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques, de trois façons différentes :

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.
- Lorsque les agents pathogènes ou les particules étrangères sont recouvertes par des immunoglobulines, un processus, appelé opsonisation, fait que la portion Fc de l'anticorps attire des récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires, ce qui entraîne l'élimination et la destruction de l'agent pathogène.

- La portion Fc des complexes antigène-anticorps peut activer un complément qui renforce l'engloutissement des agents pathogènes par les phagocytes ou qui détruit directement certaines bactéries.

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) désignent un groupe d'affections causées par d'autres facteurs que des causes primaires/génétiques comme des séquelles de certaines maladies, des affections malignes ou des médicaments, qui entraînent une hypogammaglobulinémie rendant les patients vulnérables aux infections et dépendants d'un traitement substitutif par des immunoglobulines, comme c'est le cas de nombreux DIP.

Profil pharmacodynamique

Les immunoglobulines humaines normales contiennent principalement des immunoglobulines G (IgG) avec un large spectre d'anticorps spécifiques d'agents infectieux. Les immunoglobulines humaines normales contiennent les anticorps IgG présents dans la population normale. Elles possèdent une distribution de sous-classes d'immunoglobulines G étroitement proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Des doses adéquates de CUVITRU peuvent rétablir des taux anormalement bas d'immunoglobulines G à leur valeur normale.

Profil pharmacocinétique

Étude européenne pivot :

L'étude clinique pivot sur CUVITRU menée en Europe visait à évaluer les taux résiduels d'immunoglobulines chez les 48 sujets traités, ainsi que les paramètres pharmacocinétiques (PK) complets chez 31 sujets âgés de 12 ans et plus [voir la section ESSAIS CLINIQUES, Partie II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES pour en savoir plus sur l'étude n° 170903].

Pendant la période 2 de l'étude avec traitement par CUVITRU, les taux résiduels d'IgG sont restés semblables à ceux mesurés pendant la période 1 (12 semaines de traitement par des IgIV à 10 % ou des IgSC à 16 %). Après la dernière perfusion de CUVITRU une fois par semaine, les taux d'IgG totales étaient de 8,26 g/L (médiane, IC à 95 % : 7,30-8,96). Pendant le traitement par CUVITRU, on a effectué des mesures du taux résiduel de tous les taux résiduels d'IgG totales disponibles (mesurés une fois par semaine pendant 6 semaines consécutives) était de 8,48 g/L (IC à 95 % : 7,94-9,90; n = 46) dans tous les groupes d'âge. Pendant le traitement par CUVITRU, on a observé des taux résiduels comparables à ceux de la période 1, ce qui indique que le remplacement des IgIV à 10 % ou des IgSC à 16 % par CUVITRU peut être effectué à raison de la même dose sans altérer les taux résiduels d'IgG.

Les données de l'essai clinique sur CUVITRU montrent que les taux résiduels sériques d'IgG peuvent être maintenus par des schémas posologiques de 0,3 à 1,0 g/kg de poids corporel/4 semaines. Les sujets ont obtenu des taux résiduels maintenus (médiane : 8,26 g/L) sur

une période de 52 semaines lorsqu'ils recevaient des doses hebdomadaires médianes de 0,125 g/kg.

Le tableau suivant présente les paramètres pharmacocinétiques obtenus chez 31 sujets âgés de 12 ans et plus :

Tableau I-7 Paramètres pharmacocinétiques	
Paramètre	Médiane (IC à 95 %), n = 31
ASC [g*jours/L]	62,52 (57,16 à 68,86)
ASC / (dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)]	589,49 (448,40 à 638,81)
Clairance apparente [mL/kg/jour]	1,70 (1,57 à 2,23)
C _{max} [g/L]	9,80 (9,31 à 10,62)
C _{min} [g/L]	8,04 (7,30 à 8,99)
T _{max} [heures]	73,92 (69,82 à 120,08)

Nous voyons d'après le tableau ci-dessus que pendant l'administration de CUVITRU, l'ASC médiane des IgG était de 62,52 g*jours/L dans tous les groupes d'âge (n = 31), et que l'ASC corrigée en fonction de la « dose ajustée selon le poids » était de 589,49 (g*jours/L)/(g/kg). Suivant l'administration sous-cutanée de CUVITRU, les taux sériques maximaux sont atteints après environ 3 jours. Lors de cette étude, la biodisponibilité mesurée avec l'ASC a montré que le rapport des moyennes géométriques des IgSC à 20 % sur les IgIV à 10 % a été estimé à 82 % (IC à 90 % : 77 %-88 %). Les paramètres pharmacocinétiques des IgSC à 20 % n'étaient pas significativement différents entre les groupes d'âge.

Étude nord-américaine pivot :

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de CUVITRU administré par voie sous-cutanée ont été évalués chez 60 sujets présentant un déficit immunitaire primaire (DIP) lors d'une étude clinique menée en Amérique du Nord [voir section ESSAIS CLINIQUES, Partie II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES au sujet de l'étude n° 170904]. Pendant cette étude pivot, on a déterminé un facteur d'adaptation posologique du traitement par des immunoglobulines sous-cutanées (de manière à atteindre une ASC équivalente, comme cela est exigé pour les essais cliniques sur les IgSC cités dans les demandes soumises à la *Food and Drug Administration*). Initialement, les sujets ont été traités par voie intraveineuse pendant 13 semaines au moyen d'un agent de comparaison [GAMMAGARD LIQUID, immunoglobulines (humaines), 10 %], puis ils ont été permutés à des perfusions sous-cutanées

hebdomadaires de CUVITRU. Initialement, les sujets ont été traités jusqu'à 12 à 16 semaines à raison d'une dose sous-cutanée qui équivalait à 145 % de la dose intraveineuse. Une comparaison entre l'aire sous la courbe (ASC) des perfusions sous-cutanées et celle des perfusions intraveineuses a été effectuée auprès de 15 sujets âgés de 12 ans et plus. Par la suite, tous les sujets ont reçu cette dose pendant 12 semaines, après quoi la dose a été personnalisée chez tous les sujets à partir des taux résiduels d'IgG.

Après environ 4 mois de traitement à raison de cette dose sous-cutanée (période 4 de l'étude), une évaluation PK a été effectuée. Les paramètres pharmacocinétiques de CUVITRU ont été évalués auprès de 60 sujets âgés de 2 ans et plus. Le Tableau I-8 ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques de CUVITRU administré par voie sous-cutanée.

Tableau I-8 Paramètres pharmacocinétiques	
Paramètre	Médiane (IC à 95 %), n = 60
ASC [g*jours/L]	115,11 (110,10 à 120,66)
ASC / (dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)] [[[(g*jours/L)/(g/kg)]]	536,43 (466,83 à 582,14)
Clairance apparente [mL/kg/jour]	1,86 (1,80 à 2,17)
C _{max} [mg/dL]	1809 (1745 à 2068)
C _{min} [mg/dL]	1477 (1323 à 1535)
T _{max} [heures]	104,93 (71,27 à 119,02)

Pendant le traitement par voie sous-cutanée par CUVITRU, les taux maximaux médians d'IgG étaient inférieurs (1 809 mg/dL, IC à 95 % : 1 745 à 2 068 mg/dL) à ceux obtenus avec les IgIV à 10 % (2 602 mg/dL, IC à 95 % : 2 304 à 3 043 mg/dL pour les intervalles de 3 semaines, et 2 521 mg/dL, IC à 95 % : 2 326 à 2 666 mg/dL pour les intervalles de 4 semaines), ce qui correspond à la dose hebdomadaire inférieure à la dose administrée toutes les 3 ou 4 semaines par voie intraveineuse. En revanche, les taux résiduels de la moyenne géométrique étaient plus élevés avec CUVITRU (1 474 mg/dL, IC à 95 % : 1 403 à 1 548 mg/dL), comparativement à ceux obtenus avec l'administration intraveineuse (1 158 mg/dL, IC à 95 % : 1 036 à 1 294 mg/dL pour les intervalles de 3 semaines, et 1 019 mg/dL, IC à 95 % : 955 à 1 088 mg/dL pour les intervalles de 4 semaines), ce qui s'explique par la dose mensuelle plus élevée et les administrations plus fréquentes. Le taux maximal d'IgG s'est produit à une moyenne géométrique de 78,68 (IC à 95 % : 65,37 à 94,70) heures après l'administration de CUVITRU par voie sous-cutanée. Avec cette adaptation posologique, le rapport des moyennes géométriques de l'ASC pour l'administration de CUVITRU par voie sous-cutanée par rapport aux immunoglobulines intraveineuses à 10 % était de 108,55 % (limite de confiance à 90 % : 103,94 à 113,36). Les paramètres pharmacocinétiques de CUVITRU n'étaient pas significativement différents entre les groupes d'âge.

Modélisation et simulation pharmacocinétiques

Administrations une fois par semaine, aux deux semaines ou plus fréquentes (2-7 fois par semaine)

La caractérisation pharmacocinétique des administrations de CUVITRU aux deux semaines ou plus fréquentes a été effectuée à partir d'une modélisation et d'une simulation reposant sur une population d'étude de la pharmacocinétique. Les données sur les concentrations sériques d'IgG portaient sur 2 056 échantillons provenant de 102 sujets uniques adultes ou enfants atteints d'un DIP dans le cadre de deux études cliniques menées en Amérique du Nord et en Europe. Comparativement à l'administration une fois par semaine, la modélisation et la simulation pharmacocinétiques ont permis de prévoir que l'administration de CUVITRU une fois toutes les deux semaines à raison du double de la dose hebdomadaire entraîne une exposition comparable aux IgG (moyenne chevauchante d'IgG, concentrations dans les 5^e et 95^e percentiles dans tout le profil des concentrations en fonction du temps). De plus, la modélisation et la simulation pharmacocinétiques ont permis de prévoir qu'à raison de la même dose hebdomadaire totale, les perfusions de CUVITRU administrées 2-7 fois par semaine (administrations fréquentes) produisaient des expositions aux IgG comparables à celles obtenues avec l'administration hebdomadaire (concentrations chevauchantes d'IgG [moyenne : 5^e et 95^e percentiles]) pendant tout l'intervalle de deux semaines.

Facteur d'adaptation posologique pour les renseignements thérapeutiques des É.-U

Afin de déterminer l'ASC comparable conformément à la réglementation des États-Unis, une modélisation et simulation pharmacocinétiques ont été effectuées. D'après les données de l'analyse regroupée de deux études cliniques, les résultats des simulations du modèle ont démontré que les schémas d'administration hebdomadaires ou bimensuels de CUVITRU selon un facteur d'adaptation de la dose d'IgIV:IgSC de 1:1,30 permettent le maintien d'une exposition adéquate aux IgG (rapports médians de l'ASC_{0-28 jours} : 96,0 % pour l'administration hebdomadaire et 95,8 % l'administration bimensuelle) comparativement à l'administration d'IgIV toutes les 4 semaines.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C pendant un maximum de 36 mois ou
- À une température ambiante ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 24 mois à partir de la date de fabrication.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

- Avant l'administration, faire une inspection visuelle du produit en recherchant la présence de particules ou d'une couleur anormale. CUVITRU est une solution claire et incolore, jaune pâle ou brun clair, exempte de particules. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou turbide ni si elle contient des particules.
- Ne pas mélanger CUVITRU avec d'autres produits.
- Ne pas diluer.
- Ne pas remettre CUVITRU au réfrigérateur après l'avoir mis à la température ambiante.

- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.
- Conserver les fioles dans la boîte afin de les protéger de la lumière.
- Jeter tout produit inutilisé.
- Ne pas employer après la date de péremption.

Si le produit est conservé au réfrigérateur, les fioles non ouvertes doivent être laissées à la température ambiante pendant au moins 90 minutes avant d'être utilisées, et doivent être maintenues à la température ambiante pendant l'administration. Éviter d'utiliser des dispositifs chauffants, y compris des fours à micro-ondes.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CUVITRU est une solution de protéines à 200 mg/mL (20 %) pour perfusion sous-cutanée.

CIVUTRU est présenté en fioles à usage unique de 5, 10, 20, 40 ou 50 mL (verre de type I) contenant la quantité étiquetée d'IgG fonctionnellement actives, fermées à l'aide de bouchons en caoutchouc butyle bromé. Les composantes utilisées dans l'emballage de CUVITRU ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

Les formes posologiques suivantes de CUVITRU sont offertes :

Volume	Protéines
5 mL	1,0 g
10 mL	2,0 g
20 mL	4,0 g
40 mL	8,0 g
50 mL	10,0 g

Autres ingrédients :

- Glycine
- Eau pour injection

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Immunoglobulines (humaines)

Nom chimique : Immunoglobulines (humaines)

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet

Formule développée : L'ingrédient actif de CUVITRU est l'immunoglobuline G (IgG) humaine polyvalente. Les immunoglobulines sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques, comprenant deux chaînes légères identiques de poids moléculaire de 25 kD environ, et deux chaînes lourdes identiques de poids moléculaire de 50 kD environ. Les quatre chaînes forment une structure tridimensionnelle en forme de Y, comme le montre la radiocristallographie. Des groupes glucidiques sont fixés par des liaisons covalentes à des positions distinctes des chaînes lourdes. La masse moléculaire globale des molécules d'IgG est de 150 kD environ. Chacune des quatre chaînes dispose d'une région variable au niveau du N-terminal, contribuant au site de liaison des antigènes, et d'une région constante. La région constante des chaînes lourdes détermine l'isotype de l'anticorps (classe des chaînes lourdes). Les régions variables et constantes sont divisées en une série de domaines homologues comportant des séquences d'acides aminés similaires, se pliant chacun en une structure globulaire distincte.

Les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par des liaisons non covalentes et par des liaisons disulfures. Les régions variables des chaînes légères et lourdes sont appariées pour former deux sites identiques de liaison des antigènes, situés au niveau du N-terminal des bras du Y (dans la région Fab) et conférant à l'anticorps sa spécificité. Le tronc du Y, ou fragment Fc (fragment cristallisable), est constitué des deux extrémités carboxyliques des deux chaînes lourdes. Les régions charnières flexibles relient les segments Fab et Fc de l'immunoglobuline. Le fragment Fc et les régions charnières diffèrent dans les anticorps ayant des isotypes différents, déterminant ainsi leurs propriétés fonctionnelles.

L'immunoglobuline G correspond à la classe d'immunoglobuline la plus courante, avec un taux de 9 g à 12 g par litre de plasma, et représentant environ 75 % du total des immunoglobulines dans le plasma des individus sains. L'immunoglobuline G est ensuite divisée en sous-classes constituées des différents isotypes de chaînes lourdes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄.

Dans le procédé de fabrication de CUVITRU, la structure d'origine des anticorps IgG, la vaste diversité d'anticorps, ainsi que la distribution de sous-classes d'IgG sont assurées lors de l'enrichissement en IgG à partir de plasma humain.

Propriétés physicochimiques : Les immunoglobulines sont les molécules qui représentent l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Elles ont deux fonctions distinctes : l'une consiste à se lier de façon précise à l'antigène de l'agent pathogène ayant provoqué la réponse immunitaire grâce à leur zone de liaison à l'antigène, et l'autre consiste à engager les fonctions d'effecteur du système immunitaire, qui vont éliminer l'antigène grâce à leur région Fc constante.

Les immunoglobulines ont une capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques, de trois façons différentes :

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.
- Lorsque les agents pathogènes ou les particules étrangères sont recouvertes par des immunoglobulines, un processus, appelé opsonisation, fait que la portion Fc de l'anticorps attire des récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires, ce qui entraîne l'élimination et la destruction de l'agent pathogène.
- La portion Fc des complexes antigène-anticorps peut activer un complément qui renforce l'engloutissement des agents pathogènes par les phagocytes ou qui détruit directement certaines bactéries.

CUVITRU est une préparation purifiée d'IgG isolée à partir de pools de plasma humain à l'aide d'une procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée, et encore purifiée par des étapes de chromatographie d'échange de cations faibles (CM-Sépharose à débit rapide) et de chromatographie d'échange d'anions faibles (ANX-Sépharose à pH 4 à débit rapide, à faible substitution). Le procédé de fabrication dans sa totalité ne compromet pas la structure d'origine ni la fonction des molécules d'IgG. Les IgG sont isolées sans aucune modification chimique ni enzymatique, les portions Fc et Fab sont laissées intactes, et les IgG n'activent pas de compléments ni la prékallitréine de façon non spécifique. Par conséquent, le produit conserve le large spectre de spécificités des anticorps ainsi que la distribution en sous-classes; le produit exerce toutes les activités biologiques critiques des molécules d'anticorps polyvalents présentes dans le plasma humain. La distribution en sous-classes des IgG présentes dans le produit est comparable à celle que l'on trouve dans du sérum normal.

Caractéristiques du produit

CUVITRU a une pureté de ≥ 98 % d'IgG et un pH compris entre 4,6 et 5,1. CUVITRU contient 200 mg/mL de protéines. La concentration maximale d'immunoglobulines A (IgA) est de 280 $\mu\text{g/mL}$. CUVITRU contient un large spectre d'anticorps IgG dirigés contre des agents bactériens et viraux. La glycine (0,25 M) sert d'agent stabilisant et de tampon; aucun sucre, sodium, ni agent de conservation n'a été ajouté.

CUVITRU est fabriqué à partir de larges pools de plasma humain. Les préparations d'IgG sont purifiées à partir de pools de plasma par fractionnement à froid à l'éthanol selon une méthode modifiée de Cohn-Oncley, ainsi que par chromatographie échangeuse de cations et d'anions.

CUVITRU fait partie du groupe de pharmacothérapie des sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines humaines normales; code ATC : J06BA01. L'ingrédient actif de CUVITRU est l'IgG humaine polyvalente. Le procédé de fabrication dans sa totalité ne compromet pas la structure d'origine ni la fonction des molécules d'IgG. Le produit conserve donc la même distribution en sous-classes et le large spectre de spécificités des anticorps présents dans le plasma humain, et exerce toutes les activités biologiques critiques des molécules d'anticorps polyvalent. Le mode d'action exact dans les indications autres que le traitement substitutif n'est pas entièrement élucidé, mais comprend des effets immunomodulateurs.

Inactivation virale

La matière première utilisée pour la fabrication de CUVITRU est le plasma. CUVITRU peut être fabriqué à partir de plasma source ou de plasma récupéré, obtenu aux États-Unis. Le plasma est du plasma humain destiné à la fabrication de substituts sanguins.

Le plasma source, tel que défini par la réglementation 21 CFR Partie 640, est la portion liquide du sang humain collectée par plasmaphérèse manuelle ou automatique, et destinée à être utilisée en tant que matière première dans la fabrication d'un produit. Le plasma source est congelé à une température inférieure ou égale à -20 °C dans les 30 minutes suivant le don.

Le plasma récupéré est défini comme étant du plasma humain obtenu à partir d'une seule poche de sang entier et destiné uniquement à être utilisé dans la fabrication d'un produit. Le plasma récupéré est séparé du sang entier et congelé dans les 24 heures suivant le don. Le plasma récupéré est conforme aux normes décrites dans la réglementation 21 CFR, Partie 640,34 (a), Plasma récupéré.

Le plasma récupéré portant la mention « Plasma récupéré après 24 heures (24 H+) » peut également servir à la fabrication de CUVITRU et appartient à l'une des deux catégories suivantes :

- Catégorie 19804 de plasma récupéré – préparé à partir de plasma récupéré frais congelé par un processus de congélation-décongélation rapide consistant à éliminer les cryoprécipités par centrifugation. La poche de plasma dépourvu de cryoprécipités est recongelée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou plus froid pour sa conservation. C'est ce qu'on appelle « Plasma récupéré 24 H+ sans cryoprécipités ».
- Catégorie 19861 de plasma récupéré – préparé à partir de sang entier qui a été conservé de 24 à 72 heures avant la centrifugation destinée à récupérer le plasma, avant d'être congelé (à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou plus froid). C'est ce qu'on appelle « Plasma récupéré 24 H+ riche en cryoprécipités ».

Sélection du plasma

La recherche d'agents potentiellement infectieux débute pendant le processus de sélection des donneurs, et se poursuit jusqu'au prélèvement et à la préparation du plasma. Chaque don individuel de plasma qui entre dans la fabrication de CUVITRU est recueilli uniquement dans des établissements de traitement du sang approuvés par la FDA; il est soumis à des tests sérologiques agréés par la FDA pour le dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), ainsi que des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1/VIH-2) et du virus de l'hépatite C (VHC), conformément aux exigences réglementaires des États-Unis. Comme mesure de sécurité additionnelle, des mini-pools de plasma sont soumis à des analyses de dépistage du VIH-1 et du VHC au moyen de tests d'acide nucléique (TAN) homologués par la FDA, dont les résultats doivent être négatifs.

Afin d'améliorer la marge d'innocuité, des étapes validées d'inactivation/élimination virales ont été intégrées dans les procédés de fabrication et de préparation, notamment : le traitement par solvant/détergent (S/D)¹³, la nanofiltration à 35 nm et l'incubation à pH faible et à des températures élevées (30 à 32 °C). Le traitement par S/D consiste en une incubation avec un mélange organique composé de tri(n-butyl) phosphate, d'octoxynol 9 et de polysorbate 80 entre 18 et 25 °C pendant au moins 60 minutes. Le traitement par S/D inactive les virus à enveloppe lipidique étudiés pour qu'ils soient présents à des titres inférieurs aux limites quantifiables en quelques minutes¹³. Le procédé de fractionnement à l'éthanol est une étape additionnelle d'élimination des virus.

Des études d'inoculation virale *in vitro* ont servi à valider la capacité du procédé de fabrication d'inactiver et d'éliminer les virus. Afin d'établir la capacité minimale de clairance virale applicable du procédé de fabrication, ces études de clairance virale ont été effectuées dans des conditions extrêmes (p. ex., au minimum des concentrations de S/D, de la durée d'incubation et de la température du traitement par S/D).

Le Tableau II-1 résume les études de clairance virale effectuées avec CUVITRU conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

Tableau II-1
Trois étapes indépendantes consacrées à l'inactivation/élimination virales
Facteurs^a de réduction (FR) en log₁₀ moyens pour chaque virus et chaque étape de la fabrication

Type de virus	Enveloppé ARN			ADN, enveloppé	Non enveloppé ARN		Non enveloppé ADN
	Famille	Rétroviridés	Flaviviridés	Herpesviridés	Picornaviridés	Parvoviridés	
Virus	VIH-1	BVD	VNO	VPR	VHA	EMC	VMS
Fractionnement	> 5,1	1,3	> 6,1	> 4,9	3,9	4,2	4,9
Traitement par S/D	> 4,5	> 6,2	s.o.	> 4,8	N.E.	N.E.	n.d.
Nanofiltration à 35 nm	> 4,5	> 5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,4	2,0
Traitement à faible pH	> 5,8	> 5,5	> 6,0	> 6,5	n.d. ^b	> 6,3	3,1
Facteur de réduction en log global (FRG)	> 19,9	> 18,1	> 18,3	> 21,8	9,6^b	> 11,9	10,1

Abréviations : VIH-1, virus de l'immunodéficience humaine de type 1; BVD, virus de la diarrhée virale des bovins (modèle pour le virus de l'hépatite C et d'autres virus à ARN avec enveloppe lipidique); VNO, virus du Nil occidental; VPR, virus pseudo-rabique (modèle pour les virus à ADN avec enveloppe lipidique, y compris le virus de l'hépatite B); EMC, virus de l'enchéphalomyocardite (modèle pour les virus à ARN avec enveloppe non lipidique, y compris le virus de l'hépatite A [VHA]); VMS, virus minute de la souris (modèle pour virus à ADN avec enveloppe non lipidique, y compris le virus B19 [VB19]); N.E. (non effectué), s.o. (sans objet).

- a) Pour le calcul de ces FR à partir des rapports d'étude de la clairance virale, on a utilisé les conditions de fabrication applicables. Les FR en log₁₀ de l'ordre de 4 ou plus sont considérés comme efficaces pour la clairance virale d'après les lignes directrices du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, anciennement CPMP).
- b) Aucun FR obtenu en raison de la neutralisation immédiate du VHA par les anticorps anti-VHA présents dans le produit.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

Le sommaire des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques 170904 et 170903 portant sur le déficit immunitaire primaire (DIP) et le déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) est fourni dans le tableau I-1 de la partie 1 de la monographie du produit.

Tableau II-2 – Sommaire des caractéristiques démographiques des patients de l'essai de soutien 160601.

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude de soutien : 160601	Phase II/III Prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique	<p>– <u>Période 1</u> : IgIV à 10 % à raison de la dose avant l'étude (0,3-1,0 g/kg de poids corporel/4 semaines) une fois toutes les 3 ou 4 semaines, pendant 3 mois.</p> <p>– <u>Période 2</u> : IgSC à 10 % une fois par semaine, à 130 % de l'équivalent de la dose hebdomadaire utilisée durant la phase 1, pendant 3 mois</p> <p>– <u>Période 3 (a et b)</u> : IgSC à 10 % une fois par semaine, à raison de la dose ajustée selon l'ASC déterminée pendant la période 1 et la période 2 ou selon les taux résiduels d'IgG mesurés pendant la période 3a; durée : 4,5 mois</p> <p>– <u>Prolongation</u> : IgSC à 10 % une fois par semaine, à raison de la même dose que pendant la période 3 b, jusqu'à 5 mois.</p>	49 ^a	Sujets âgés de 2 ans et plus, avec DIP	F/M

a) Lors de l'étude de soutien 160601, 49 sujets ont été traités par l'un des produits expérimentaux; 47 sujets ont reçu des IgSC à 10 %.

PC = poids corporel; PK = pharmacocinétique; DIP = déficit immunitaire primaire; SC = sous-cutané;
IV = intraveineux

Caractéristiques démographiques de la population à l'étude

Étude n° 170904

Sur les 77 sujets traités (51,9 % d'hommes, 48,1 % de femmes), la majorité était de race blanche/caucasienne (90,9 %), et n'était ni hispanique ni d'Amérique latine (93,5 %). L'âge médian des sujets traités était de 36,0 ans (intervalle : 3-83 ans). Le poids médian était de 68,20 kg (intervalle : 13,20-161,80 kg), et la taille médiane était de 164,60 cm (intervalle : 106,50-195,6 cm).

Étude n° 170903

Sur les 49 sujets traités (61,2 % d'hommes, 38,8 % de femmes), la majorité (98,0 %) était de race blanche/caucasienne. L'âge médian était de 17 ans (intervalle : 2-67 ans). Le poids médian était de 63,00 kg (intervalle : 12,85-140,00 kg), et la taille médiane était de 165,00 cm (intervalle : 88,50-187,00 cm).

Étude de soutien n° 160601

Parmi tous les sujets traités, 44,9 % (22/49) étaient des femmes, et 55,1 % (27/49) étaient des hommes. Dans le groupe d'âge des 2 à < 12 ans, le rapport femmes-hommes était de 42,9 % (6/14) et 57,1 % (8/14), respectivement; dans le groupe d'âge des 12 ans et plus, ce rapport était de 45,7 % (16/35) et 54,3 % (19/35), respectivement. Parmi les sujets traités, 93,9 % (46/49) étaient caucasiens, 4,1 % (2/49) étaient de race noire et 2,0 % (1/49) étaient d'origine hispanique. L'âge médian des sujets était de 20 ans (intervalle : 3 à 77 ans). La taille médiane des sujets était de 164 cm (intervalle : 99 à 191 cm). Le poids médian des sujets était de 61 kg (intervalle : 18 à 133 kg).

Résultats de l'étude

Étude n° 170904

Une étude clinique prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique a été menée en Amérique du Nord afin de déterminer l'efficacité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de CUVITRU chez 77 sujets adultes et enfants atteints d'un DIP. L'efficacité a été déterminée chez 53 adultes de 16 ans ou plus, 6 adolescents de 12 à < 16 ans, et 15 enfants de 2 à < 12 ans. CUVITRU a été administré à 74 sujets pendant une durée médiane de traitement de 380,5 jours (intervalle : 30-629 jours) et une moyenne (\pm É.-T.) de $413,1 \pm 116,5$ jours. La durée médiane du traitement ne variait pas significativement entre les groupes d'âge. L'exposition totale à CUVITRU était de 83,70 années-sujets, et de 4 327 perfusions.

Initialement, les sujets ont reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 10 % toutes les 3 ou 4 semaines, à raison d'une dose mensuelle équivalente à celle reçue avant l'étude, pendant

13 semaines. L'objectif de la période 1 de l'étude était de déterminer l'ASC_{IV} des IgG totales suivant l'administration d'IgIV. Pendant la période 2 de l'étude, les sujets ont reçu CUVITRU par voie sous-cutanée à raison d'une dose ajustée équivalant à 145 % de la dose d'IgIV. L'objectif de la période 2 était de déterminer l'ASC_{SC} des IgG totales suivant l'administration hebdomadaire de CUVITRU, et de calculer une dose ajustée à utiliser pendant la période 3. Le facteur d'adaptation posologique a été établi à 145 % de la dose d'IgIV à 10 % en comparant l'ASC_{SC} avec l'ASC_{IV}, 0- τ (normalisée à 1 semaine) de la période 1 chez les 15 premiers sujets qui ont terminé la période 2. Les sujets qui ont terminé la période 1 après cette évaluation sont passés directement à la période 3. Pendant la période 3 de l'étude, les sujets ont été traités une fois par semaine pendant 12 semaines à raison de la dose ajustée.

Les rapports des taux résiduels sériques d'IgG des périodes 1 et 3 ont été comparés avec le taux résiduel prévu calculé pendant la période 2 afin d'établir la dose adaptée individuellement pour la période 4 pour chaque sujet. Pendant la période 4 de l'étude, les sujets ont reçu une perfusion hebdomadaire de CUVITRU à raison de la dose adaptée individuellement pendant 40 semaines. Pendant la période 4, une évaluation pharmacocinétique additionnelle a été effectuée.

Une infection bactérienne aiguë grave (IBAG), une pneumonie, a été rapportée chez un sujet âgé de 78 ans, qui présentait un déficit en anticorps spécifiques pendant le traitement par CUVITRU. L'estimation ponctuelle du taux annualisé d'IBAG était de 0,012 (limite supérieure de l'IC à 99 % : 0,024) pendant le traitement par CUVITRU. Ce taux annuel d'IBAG était inférieur à 1,0 IBAG/an ($p < 0,0001$), le seuil désignant une preuve d'efficacité considérable.

Le Tableau II-3 est un sommaire des infections et des événements associés pendant le traitement sous-cutané par CUVITRU.

Tableau II-3. Sommaire des infections et des effets associés

Nombre de sujets	74
Nombre total d'années-sujets sous traitement	83,70
Taux annuel de toute infection (par année-sujet)	2,41 (IC à 95 % : 1,89 à 3,03)
Jours sous antibiotiques (taux par année-sujet)	57,59 (IC à 95 % : 40,71 à 78,59)
<i>Journées d'absence du travail/de l'école/journées d'incapacité à effectuer les activités quotidiennes habituelles en raison d'une maladie ou d'une infection (taux par année-sujet)</i>	1,16 (IC à 95 % : 0,70 à 1,79)
Nombre d'hospitalisations à cause d'infections (taux par année-sujet)	0,012 (IC à 95 % : 0,006 à 0,022)
Nombre de jours à l'hôpital à cause d'infections (taux par année-sujet)	0,06 (IC à 95 % : 0,03 à 0,11)

Lors de l'étude clinique, le débit de perfusion maximal médian était de 60 mL/h/point d'administration dans tous les groupes d'âge. Ce débit de perfusion a été atteint dans 57,3 % (2 480/4 327) des perfusions de CUVITRU terminées. Le débit de perfusion de 60 mL/h/point d'administration a été atteint chez 28,6 % (6/21) des sujets pédiatriques (âgés de 2 ans à < 16 ans), chez 88,7% (47/53) des sujets adultes (âgés de 16 ans et plus) et chez 71,6% (53/74) de tous les sujets traités. Pour plus de la moitié des perfusions de CUVITRU (2 393/4 327), un volume de 30 à 39 mL (1 096/4 327 perfusions) ou de 40 à 49 mL (1 297/4 327 perfusions) a été perfusé dans chaque point d'administration. Pour 320 perfusions/4 327 de CUVITRU, un volume d'au moins 60 mL/point d'administration a été perfusé. Les paramètres liés à la perfusion faisaient état d'une médiane de deux points de perfusion (intervalle : 1 à 4) par administration de CUVITRU. Pendant le traitement par CUVITRU, 84,9 % (3 662/4 314) des perfusions ont été administrées dans un point de perfusion (18,5 %; 798/4 314) ou deux points de perfusion (66,4 %; 2 864/4 314), dans tous les groupes d'âge. La durée médiane des perfusions était inférieure à 1 heure (0,95 h; intervalle : 0,2-6,4 heures). Pendant toutes les périodes de traitement, 99,8 % des perfusions ont été effectuées sans réduction, interruption ou arrêt de l'administration pour des motifs de tolérabilité. Les caractéristiques de la perfusion n'étaient pas significativement différentes entre les sujets adultes et enfants.

Pendant toutes l'étude, la qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire PEDS-QL (*Pediatric Quality of Life Inventory*TM)¹⁴ (sujets enfants) ou du questionnaire abrégé auto-administré-36¹⁵ (sujets adultes). La qualité de vie a été analysée séparément pour les groupes d'âge de 2 à 4 et de 5 à 7 ans (PEDS-QL, observateur : parent), de 8 à 12 ans et de 13 ans (PEDS-QL, observateur : sujet) et de 14 ans et plus (SF-36, observateur : sujet). La satisfaction à l'égard du traitement a été mesurée au moyen du questionnaire LQI (*Life Quality Index*)^{16,17} et du questionnaire TSQM-9 (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*)¹⁸. L'indice LQI mesurant la qualité de vie a été évalué chez le groupe d'âge des 2 ans à 12 ans (observateur : parent) et le groupe d'âge des 13 ans et plus (observateur : sujet) dans trois domaines : interférence du traitement, problèmes liés au traitement et paramètres du traitement. Le questionnaire TSQM-9 a été utilisé chez les sujets âgés de 2 à 12 ans (observateur : parent) et de 13 ans et plus (observateur : sujet) pour mesurer trois domaines : efficacité, commodité et satisfaction globale.

Les différences entre les scores pendant la phase du traitement par voie intraveineuse et la phase du traitement par voie sous-cutanée à 20 % ont été calculées pour des domaines sélectionnés des outils de mesure (Tableau II-4).

Tableau II-4. Critères d'évaluation sélectionnés rapportés par les patients : Différences entre le traitement par voie intraveineuse et celui par voie sous-cutanée

Échelle	Différence	Valeur <i>P</i>
Score de la composante physique SF-36	0,89	0,067
Score de la composante mentale SF-36	1,31	0,976
Score total (PedsQL)	1,09	0,449
Interférence du traitement (LQI)	1,50	0,008
Commodité (TSQM-9)	11,11	< 0,001

Étude n° 170903

Une étude prospective, ouverte, non contrôlée et multicentrique a été menée dans 16 centres européens afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et les paramètres PK de CUVITRU auprès de sujets atteints d'un DIP, âgés de 2 ans et plus au moment de la sélection. L'étude comprenait deux périodes. Lors de la période 1 de l'étude, les sujets ont reçu des IgSC à 16 % pendant 12 semaines ou des IgIV à 10 % pendant 13 semaines. L'administration, la fréquence posologique et la dose dépendaient du traitement que recevaient les patients avant l'étude. Toutefois, l'intervalle posologique devait être compris entre 0,3 et 1,0 g/kg PC/4 semaines. Pendant la période 2 de l'étude, les sujets ont reçu CUVITRU une fois par semaine par perfusion, pendant 51 semaines, à raison de la dose utilisée pendant la période 1 de l'étude, ajustée à raison d'une dose équivalente hebdomadaire si nécessaire. Les évaluations PK ont été effectuées avant la fin de la période 1 et après environ 5 mois pendant la période 2, chez les sujets âgés de ≥ 12 ans. Chez les sujets plus jeunes (de 2 à < 12 ans), seuls les taux résiduels d'IgG ont été évalués afin de leur éviter des prises de sang multiples. Les paramètres PK humains et de la population pour CUVITRU ont été calculés à partir des taux d'immunoglobulines G (IgG) mesurés pendant chaque période de l'étude 170903.

CUVITRU ont été administrées à raison de la même dose équivalente hebdomadaire que celle des Ig utilisées antérieurement [moyenne (\pm É.-T.) : $0,125 \pm 0,042$ g/kg/semaine]. CUVITRU administrées à cette dose se sont avérées efficaces chez les sujets atteints de DIP, âgés d'au moins 2 ans, car le principal critère d'évaluation de l'étude a été atteint.

Un cas d'infection bactérienne aiguë grave (IBAG), une pneumonie, a été signalé chez un sujet âgé de 12 ans atteint d'une forme plus grave d'hypogammaglobulinémie (XLA) qui recevait CUVITRU. L'estimation ponctuelle du taux annualisé d'IBAG a été de 0,022 (limite supérieure de l'IC à 99 % : 0,049) pendant le traitement par CUVITRU. Le taux annuel d'IBAG validées avec CUVITRU (0,022 IBAGV/ par année, Période 2) et les IgIV à 10 % et IgSC à 16 %

combinées (0,083 IBAGV/ par année, Période 1) était inférieur de manière statistiquement significative à 1,0 IBAG validée/an ($p < 0,0001$) le seuil désignant une preuve d'efficacité considérable.

Le Tableau II-5 résume les infections et les événements associés pendant le traitement sous-cutané par CUVITRU.

Tableau II-5. Sommaire des infections et des événements associés

Nombre de sujets	48
Taux annuel ^a de toute infection (taux par année-sujet)	4,38 (IC à 95 % : 3,38 à 5,56)
Jours sous antibiotiques (taux par année-sujet)	18,11 (IC à 95 % : 13,01 à 24,41)
Journées d'absence du travail/de l'école/journées d'incapacité à effectuer les activités quotidiennes habituelles en raison d'une maladie ou d'une infection (taux par année-sujet)	15,55 (IC à 95 % : 10,06 à 22,75)
Nombre d'hospitalisations à cause d'infections (taux par année-sujet)	0,04 (IC à 95 % : 0,02 à 0,08)
Nombre de jours à l'hôpital à cause d'infections (taux par année-sujet)	0,11 (IC à 95 % : 0,05 à 0,21)

a) Taux = nombre d'infections divisé par le nombre total d'années-sujets sous traitement

Les scores de la qualité de vie (QdV) et de satisfaction à l'égard du traitement, mesurés au moyen du questionnaire PEDS-QL ou SF-36 et EQ-5D Health, se situaient dans la partie supérieure de l'intervalle possible des scores, ce qui indique une satisfaction à l'égard du traitement. La majorité des sujets (42/48) ont affirmé qu'ils préféraient CUVITRU, et qu'ils continueraient ce traitement; un sujet préférait le traitement par un autre produit à base d'IgSC, et cinq préféraient l'administration i.v.

Étude de soutien n° 160601

Une étude prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique, de phase II/III, visait à évaluer la tolérabilité des IgI à 10 % administrées par voie s.c. à des sujets atteints d'un DIP, âgés de 2 ans et plus. Les autres objectifs de l'étude étaient d'évaluer les paramètres PK et l'efficacité (pour ce qui était des infections bactériennes aiguës graves). La PK des IgSC à 10 % a été comparée avec la PK des IgIV à 10 % chez des sujets âgés de ≥ 12 ans. Au total, 49 patients ont reçu le traitement lors de l'étude et 47 patients ont été traités par IgSC à 10 %. L'étude comprenait trois périodes plus une période de prolongation facultative. Pendant la période 1, les sujets ont reçu des IgIV à 10 %. L'administration, la fréquence posologique et la dose pendant la période 1 devaient concorder avec celles du traitement antérieur à l'étude; toutefois, l'intervalle

posologique devait être compris entre 0,3 et 1,0 g/kg PC/4 semaines. Pendant la période 2, la période 3 et la période de prolongation, les sujets ont reçu des IgSC à 10 %. Pendant la période 2, les sujets ont reçu 130 % de la dose équivalente hebdomadaire de la période 1, une fois par semaine. Pendant la période 3a et b, les sujets ont reçu des IgSC à 10 % une fois par semaine, à raison d'une dose ajustée en fonction de l'ASC calculée pendant les périodes 1 et 2 (période 3a) ou en fonction des taux résiduels d'IgG mesurés pendant la période 3a (période 3 b). Pendant la période de prolongation facultative, les sujets continuaient de recevoir des IgSC à 10 % à raison de la même dose et du même schéma que ceux de la période 3 b. La durée de la participation de chaque sujet à l'étude, de la période I à la période 3, était d'environ 10 mois; la durée de la période de prolongation facultative était variable.

Dans l'ensemble, les taux d'infections annuels estimés étaient similaires entre la période de traitement par les IgIV à 10 % et celle par des IgSC à 10 %. Les taux annuels estimés de jours sous antibiotiques et les issues rapportées par les patients n'ont pas montré d'avantage constant d'une voie d'administration par rapport à l'autre.

Un total de 3 sujets ont présenté des infections bactériennes aiguës graves pendant le traitement par les IgSC à 10 %. Les 3 infections étaient des pneumonies bactériennes. Aucune infection bactérienne aiguë grave n'a été rapportée pendant la période de 12 semaines de traitement par des IgIV à 10 %. Le taux annualisé d'infections bactériennes aiguës graves pendant le traitement par les IgSC à 10 % était de 0,067 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % : 0,134).

Le Tableau II-6 résume les infections et les événements associés pendant le traitement sous-cutané par IgSC à 10%.

Tableau II-6. Sommaire des infections et des événements associés

Nombre de sujets	47
Taux annuel ^a de toute infection (taux par année-sujet)	4,1 (IC à 95 % : 3,2 à 5,1)
Jours sous antibiotiques (taux par année-sujet)	50,19 (IC à 95 % : 33,35 à 71,91 ^b)
Journées d'absence du travail/de l'école/journées d'incapacité à effectuer les activités quotidiennes habituelles en raison d'une maladie ou d'une infection (taux par année-sujet)	3,99 (IC à 95 % : 2,46 à 6,06)
Nombre d'hospitalisations à cause d'infections (taux par année-sujet)	-
Nombre de jours à l'hôpital à cause d'infections (taux par année-sujet)	0,05 (IC à 95 % : 0,02 à 0,09)

a) Taux = nombre d'infections divisé par le nombre total d'années-sujets sous traitement

b) Paramètre = jours de traitement par des antibiotiques à action générale; « L'utilisation d'antibiotiques » inclut les antibactériens, les antimycotiques et les antiviraux.

Tableau sommaire des résultats des études cliniques

Le Tableau II-7 présente les objectifs, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats des 3 études cliniques.

Tableau II-7. Objectifs, critères d'évaluation principaux et résultats de l'efficacité des trois études cliniques

N° de l'étude	Objectifs de l'étude	Critère(s) d'évaluation principal(-aux)	Résultat du ou des critères d'évaluation principaux
170904	<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité des IgSC à 20 % dans la prévention des IBAGV chez les sujets atteints de DIP ● Innocuité et tolérabilité des IgSC à 20 % ● Caractéristiques PK des IgSC à 20 % ● Qualité de vie et satisfaction à l'égard du traitement ● Proportion de sujets qui ont eu besoin d'ajustements posologiques 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le taux d'IBAGV était défini comme le nombre annuel moyen d'IBAG par sujet dans la population en ITT. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le taux annualisé d'IBAGV (0,012) pendant le traitement par les IgSC à 20 % (période 2 à période 4) était inférieur de manière statistiquement significative à 1,0 IBAGV/an ($p < 0,0001$). Une IBAGV, une pneumonie, a été signalée pendant le traitement par les IgSC à 20 % de la période 4 chez un sujet qui présentait un déficit en anticorps spécifiques. ● Aucune IBAGV n'est survenue pendant le traitement par les IgIV à 10 % (période 1). ● Pendant toutes les périodes combinées, le taux annualisé d'IBAGV était de 0,010.

Tableau II-7. Objectifs, critères d'évaluation principaux et résultats de l'efficacité des trois études cliniques

N° de l'étude	Objectifs de l'étude	Critère(s) d'évaluation principal(-aux)	Résultat du ou des critères d'évaluation principaux
170903	<ul style="list-style-type: none"> ● Efficacité des IgSC à 20 % en particulier pour ce qui est des IBAGV ● Innocuité et tolérabilité des IgSC à 20 % ● Caractéristiques PK des IgSC à 20 % ● Ajustements posologiques, aspects liés à la qualité de vie, satisfaction à l'égard du traitement et préférence liée au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le taux d'IBAGV était défini comme le nombre annuel moyen d'IBAGV par sujet dans la population en ITT. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Le taux annualisé d'IBAGV pour les IgSC à 20 % (0,022) et le taux annualisé d'IBAGV pour les IgIV à 10 % ou les IgSC à 16 % combinées (0,083) étaient inférieurs de manière statistiquement significative à 1,0 IBAGV/an ($p < 0,0001$). ● Deux IBAGV, des pneumonies bactériennes, ont été rapportées chez les sujets présentant une agammaglobulinémie liée à l'X (ALX) : l'une pendant l'administration d'IgSC à 16 %; l'autre pendant le traitement par des IgSC à 20 %.

Tableau II-7. Objectifs, critères d'évaluation principaux et résultats de l'efficacité des trois études cliniques

N° de l'étude	Objectifs de l'étude	Critère(s) d'évaluation principal(-aux)	Résultat du ou des critères d'évaluation principaux
Étude de soutien 160601	<ul style="list-style-type: none"> ● Tolérabilité des IgSC à 10 % ● Efficacité quant aux infections ● Paramètres PK des IgSC à 10 % ● Comparaison des paramètres PK des IgSC à 10 % avec ceux des IgIV à 10 % 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chez les sujets de ≥ 12 ans, la biodisponibilité des IgG après l'administration d'IgIV à 10 %, à raison d'une dose ajustée/individuellement adaptée, mesurée à partir de l'aire sous la courbe des concentrations d'IgG en fonction du temps ($ASC_{0-\tau}$)/semaine. ● Chez des sujets de 2 à < 12 ans, biodisponibilité des IgG après l'administration d'IgIV à 10 %, à raison d'une dose ajustée/individuellement adaptée, mesurée à partir des taux résiduels d'IgG. 	<ul style="list-style-type: none"> ● L'équivalence de la dose d'IgG, mesurée par l'$ASC_{0-\tau}$/semaine suivant l'administration d'IgIV à 10 % et d'IgSC à 10 % a été établie à une dose s.c. ajustée/individuellement adaptée de 137,3 % chez les sujets âgés de 12 ans et plus atteints d'un DIP. ● Dans tous les groupes d'âge, les taux résiduels (médians) étaient plus élevés pendant l'administration hebdomadaire d'IgSC substitutives à 10 % que pendant le traitement par des IgIV à 10 %. Des taux résiduels médians légèrement supérieurs ont aussi été observés chez les sujets qui avaient reçu des IgIV à 10 % à des intervalles de 3 semaines comparativement à ceux qui en avaient reçu à des intervalles de 4 semaines.

$ASC_{0-\tau}$ = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, durant un intervalle posologique;
 IgIV = immunoglobulines administrées par voie intraveineuse;
 IgSC = immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée; ITT = intention de traiter; DIP = déficit immunitaire primaire; PK = pharmacocinétique;
 IBAGV = infection bactérienne aiguë grave validée

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

Le profil PK des IgSC à 20 % chez des patients adultes et enfants atteints d'un DIP a été caractérisé lors des études **170904** (Amérique du Nord) et **170903** (Europe). Les données provenant de l'étude de soutien **160601** (États-Unis) qui visait à évaluer les paramètres PK des IgG totales suivant l'administration d'IgSC à 10 %, à raison de 130 % de la dose administrée pendant le traitement par des IgIV à 10 %, corroborent l'analyse PK sur les IgSC à 20 %.

Lors de l'étude 170904, les paramètres PK réels des IgG totales ont été évalués auprès de sujets de 12 ans et plus pendant la période 1 (IgIV à 10 % à raison de la dose antérieure à l'étude, intervalle de 3 semaines, n = 16; intervalle de 4 semaines, n = 38) et la période 2 (IgSC à 20 % à raison de 145 % de la dose d'IgIV à 10 %; n = 18). Pendant la période 4, les évaluations PK ont été effectuées chez tous les sujets (IgSC à 20 % à raison de la dose personnalisée, n = 60).

Lors de l'étude 170903, les paramètres PK réels des IgG totales ont été établis chez des sujets de 12 ans et plus à partir des taux d'IgG mesurés à la fin de chaque période de l'étude, et pendant les 6 semaines consécutives de traitement par des IgSC à 20 %. La dose administrée était la même que la dose antérieure à l'étude (intervalle : 0,3-1,0 g/kg PC/4 semaines). Seules les données provenant de sujets pour lesquels on disposait d'au moins 3 mesures PK pendant le traitement par des IgSC à 20 % (n = 31) ont été incluses dans cette analyse.

Une **analyse PK à l'échelle d'une population** a été effectuée *a posteriori* sur l'ensemble des données concernant les taux résiduels d'IgG totales obtenus lors des études 170904 et 170903. Un total de 102 sujets – pour lesquels on disposait de renseignements fiables sur la posologie et la date et l'heure des prélèvements, au moins 2 concentrations mesurables d'IgG pour le produit inclus dans le modèle et des concentrations d'IgG résultant du traitement par des IgSC à 20 % – ont été inclus dans l'analyse (n = 32 pour l'étude 170903 et n = 70 pour l'étude 170904).

Étude 170904

Le Tableau II-8 résume les paramètres PK humains chez des sujets atteints d'un DIP, calculés à partir des données sur les concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 170904 :

Tableau II-8. Paramètres pharmacocinétiques pour les IgG totales pendant l'étude 170904

Période du traitement (DIP)	Période 1 IgIV à 10 %				Période 2 IgSC à 20 % 145 % d'IgIV à 10 %		Période 4 IgSC à 20 % individualisée	
	3 semaines (n = 16)		4 semaines (n = 38)		1 semaine (n = 18)		1 semaine (n = 60)	
Paramètre [unité]	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %
ASC (g*jours/L)	360,33	296,16 à 426,71	408,15	385,67 à 447,54	107,66	93,71 à 125,59	115,11	110,10 à 120,66
ASC / (dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)]	572,14	505,26 à 748,32	783,49	735,15 à 933,12	515,01	367,06 à 562,02	536,43	466,83 à 582,14
CL/F [mL/kg/jours]	1,75	1,42 à 2,21	1,28	1,07 à 1,36	1,94	1,78 à 2,72	1,86	1,80 à 2,17
C _{max} (g/L)	26,02	23,04 à 30,43	25,21	23,26 à 26,66	16,73	14,21 à 22,04	18,09	17,45 à 20,68
C _{min} (g/L)	12,77	10,67 à 14,73	10,02	9,23 à 12,30	14,69	11,51 à 15,48	14,77	13,23 à 15,35
T _{max} (h)	3,75	2,92 à 24,83	2,84	2,58 à 4,17	72,37	23,70 à 117,73	104,93	71,27 à 119,02

Remarque : Périodes 1 et 2, données provenant de sujets âgés de 12 ans et plus; période 4, données provenant de sujets âgés de 2 ans et plus.

La **biodisponibilité** des IgSC à 20 % – à raison de la dose personnalisée estimée à partir du rapport des moyennes géométriques de l'ASC/semaine pour les IgG totales pendant le traitement hebdomadaire par des IgSC à 20 % durant la période 4 (une fois par semaine) comparativement à des IgIV à 10 % (intervalle de 3 ou 4 semaines normalisé à 1 semaine) – était de 1,0855 (IC à 90 % : 1,0394 à 1,1336, n = 49).

Étude 170903

Le Tableau II-9 résume les paramètres PK humains des IgSC à 20 %, calculés à partir des concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 170903 :

Tableau II-9. Paramètres pharmacocinétiques pour les IgG totales pendant l'étude 170903

Période du traitement DIP, intervalle posologique	Période 1 IgIV à 10 %, 4 semaines (n = 16)		Période 2 IgSC à 20 %, 1 semaine (n = 31)	
	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %
Intervalle entre les traitements				
ASC (g*jours/L)	278,94	252,39-327,03	62,52	57,16-68,86
ASC / (dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)]	703,64	546,84-806,18	589,49	448,40 – 638,81
CL/F [mL/kg/jours]	1,42	1,34-1,89	1,70	1,57-2,23
C _{max} (g/L)	15,37	14,92-17,24	9,80	9,31-10,62
C _{min} (g/L)	6,59	5,98-7,60	8,04	7,30-8,99
T _{max} (h)	4,58	2,27-26,53	73,92	69,82-120,08

Remarque : IgSC à 20 % administrées à raison de la même dose hebdomadaire équivalente que celle du produit à base d'Ig utilisé antérieurement. Données provenant de sujets de 12 ans et plus.

La **biodisponibilité** des IgSC à 20 % – à raison de la même dose hebdomadaire équivalente que celle de la dose du produit antérieur à base d'Ig, estimée à partir du rapport des moyennes géométriques de l'ASC/semaine des IgG totales pendant un traitement hebdomadaire par des IgSC à 20 % (une fois par semaine, n = 31) par rapport à un traitement par des IgIV à 10 % (intervalle de 3 ou 4 semaines, n = 16) – était de 82,07 % (IC à 90 % : 76,71-87,80).

Étude 160601

Le Tableau II-10 résume les paramètres PK humains des IgSC à 10 %, calculés à partir des concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 160601 :

Tableau II-10. Paramètres pharmacocinétiques des IgG totales pendant le traitement par des IgSC à 10 % administrées une fois par semaine

Période de l'étude	Paramètre	Médiane	IC à 95 % pour la médiane
2 ^e partie de l'étude (n = 31)	C _{max} [g/L]	14,5	12,3 – 16,4
	T _{max} [jours]	4,8	3,0 – 4,9
	C _{min} [g/L]	12,5	11,3 – 14,2
	ASC [g*jours/L]	94,2	83,8 – 106,3
	Clairance [mL/kg/jour]	1,86	1,61 – 2,04
Partie 3B de l'étude (n = 32)	C _{max} [g/L]	14,1	12,5 – 16,3
	T _{max} [jours]	2,9	1,2 – 3,2
	C _{min} [g/L]	12,6	10,6 – 14,0
	ASC [g*jours/L]	94,6	80,4 – 106,9
	Clairance [mL/kg/jour]	2,00	1,84 – 2,12

Remarque : Période 2 : IgSC à 10 % à raison de 130 % de la dose de la période I; période 3 b : IgSC à 10 % à raison de la dose ajustée ou personnalisée. Les données proviennent de sujets âgés de 12 ans et plus.

La simulation reposant sur un modèle de l'administration d'IgSC à 20 % indique que la perfusion hebdomadaire d'IgSC à 20 % ou la perfusion bimensuelle d'IgIV à 10 %/IgSC à 20 % à raison d'un facteur d'adaptation posologique de 1:1,30, procurent des expositions analogues compte tenu des rapports médians et moyens de l'ASC supérieurs à 95 %.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) à 20 % sont comparables aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 10 %, à l'exception de l'ultrafiltration/diafiltration, et d'une préparation renfermant une concentration plus élevée destinée à une administration s.c. Les IgSC à 20 % conservent les mêmes caractéristiques du produit, incluant le spectre d'anticorps, la répartition de la taille des molécules et la distribution en sous-classes. Compte tenu du vaste programme non clinique mené avec les IgI à 10 % dans différents modèles animaux, on a eu recours à une approche par suppléance avec les IgSC à 20 % dans laquelle seules les études traitant des préoccupations pouvant résulter de la concentration de 20 % ont été effectuées.

Le profil d'innocuité des IgI à 10 % a été testé chez la souris, le rat et le lapin. Les études de toxicité aiguë des IgI à 10 % administrées par voie i.v. à des souris et à des rats ont révélé un niveau sans effet indésirable observé de 5 000 mg/kg chez la souris et de 2 000 mg/kg chez le rat.

Les études sur la tolérance locale menées chez le lapin ont révélé des résultats similaires entre des IgI à 10 %, GAMMAGARD S/D, et Gamimune N à 10 %², après une injection i.v., intra-artérielle et paraveineuse. Aucun changement comportemental n'a été noté et aucune irritation locale n'était visible au point d'injection après le traitement s.c. par des IgI à 10 %.

Étant donné que les IgSC à 20 % sont censées avoir le même profil d'innocuité que les IgI à 10 %, seules des études de tolérance locale ont été effectuées avec les IgSC à 20 % (voir Tableau II-11). Ces études portaient sur l'administration s.c., qui est la voie d'administration clinique prévue. De plus, la tolérabilité des IgI à 10 % ou des IgSC à 20 % préparées avec l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) après l'administration s.c. à des pourceaux miniatures du Yucatán a été évaluée.

Tableau II-11. Résultats des études de tolérance locale

Espèces/ souche	Produit à l'étude	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations notables
Lapin/NZW	IgI à 10 %	intraveineuse/ intra-artérielle/ paraveineuse	500 10/10/0,5 mL par animal	Bien toléré après perfusion intraveineuse, légère irritation après l'administration intra-artérielle ou paraveineuse
Lapin/NZW	IgI à 10 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée légère à modérée après une seule application ou des applications répétées d'Ig à 10 %, qui est considérée comme une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et donc de faible pertinence pour l'évaluation clinique. Tolérabilité locale.
Lapin/NZW	IgSC à 20 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée minime à modérée qui est considérée une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et donc de faible pertinence pour l'évaluation clinique. Tolérabilité locale.
Lapin/NZW	IgSC à 20 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée légère à modérée avec œdème, considérés comme une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et ainsi de faible pertinence pour l'évaluation de la tolérabilité locale clinique.
Pourceau miniature du Yucatán	IgSC à 20 %	sous-cutanée	Volume total de 50 mL	Les IgSC à 20 % administrées par voie sous-cutanée à des pourceaux miniatures ont été bien tolérées, et accompagnées de faibles signes d'inflammation.

Toxicité d'une dose unique

Trois études sur les IgI à 10 % ont été menées chez la souris et le rat afin de comparer la toxicité aiguë des IgI à 10 % avec celle de GAMMAGARD S/D (2 500, 5 000 et 10 000 mg/kg pour les souris et 2 000 mg/kg pour les rats) après une seule injection par voie i.v.

Tableau II-12. Résultats des études de toxicité d'une seule dose

Espèces/ souche	Produit à l'étude	Dose (mg/kg)	Dose maximale non létale observée (mg/kg)	Observations notables
Souris/ NMRI	IgI à 10 %	2 500; 5 000; 10 000	5 000	Dépression comportementale initiale, dyspnée, mortalité liées au produit testé, à la dose la plus élevée
Souris/ NMRI	IgI à 10 %	2 500; 5 000; 10 000	5 000	Une dépression comportementale avec ou sans dyspnée a été observée avec la dose la plus élevée. Aucun changement histopathologique lié au traitement dans les poumons, le cœur ou les reins n'a été observé.
Rat/ Sprague Dawley	IgI à 10 %	2 000	2 000	Aucune

Toxicité de doses répétées

Les études de toxicité de doses répétées n'ont pas été menées avec les IgI à 10 % ou les IgSC à 20 % en raison de la production provoquée d'anticorps contre des protéines hétérogènes, et de l'interférence causée par ces anticorps. L'expérience clinique avec les IgI à 10 % a démontré l'innocuité du produit utilisé à long terme.

Génotoxicité

Aucun effet génotoxique n'est prévu pendant le traitement substitutif par une immunoglobuline humaine native. Un test de mutagenicité *in vitro* a été effectué avec les IgI à 10 % afin d'élucider les effets possibles des réactifs du solvant/détergent résiduels. Un test classique d'Ames sur des souches de *Salmonella* (OEFZS-UL-0159) n'a démontré aucune augmentation statistiquement significative de la fréquence des mutations avec une concentration pouvant atteindre 100 microlitres par plaque. L'activation métabolique n'a pas modifié ces résultats. Aucune autre étude de génotoxicité n'a été menée avec les IgSC à 20 %.

Carcinogénicité

Étant donné que l'expérience clinique ne fournit aucune preuve du risque de carcinogénicité des immunoglobulines, aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée sur des espèces hétérogènes avec des IgI à 10 % ou des IgSC à 20 %.

RÉFÉRENCES

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson Jr. RP, Patel DD, Secord E, Sorenson RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C, Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S525-53.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, *et coll.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(suppl 1):S1-63.
3. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev.* 2003;17:241-251.
4. Dantal J. Intravenous immunoglobulins : in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-84.
5. Katz U, Sheonfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* 2005;14:802-8.
6. Ramírez E, Romero-Garrido JA, López-Granados E, Borobia AM, Pérez T, Medrano N, Rueda C, Tong HY, Herrero A, Frías J. Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. *Thromb Res.* Juin 2014;133(6):1045-51.
7. Wilson JR, Bhoopalam N, Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20:1142-1145.
8. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
9. Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, *et coll.* Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin : a case series analysis. *Transfusion.* 2008; 48:1598-601.
10. Copelan EA, Strohm PL, Kennedy MS, Tuschka PJ, Hemolysis following intravenous immune globuline therapy. *Transfusion* 1986;26:410-412.
11. 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 Jul;55 Suppl 2:S36-46.
12. Kahwaji J, et al; Acute hemolysis after High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Highly HLA Sensitized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol;* 2009 (4):1993-97.
13. Kreil TR, Berting A, Kistner O, Kindermann J. West Nile virus and the safety of plasma derivatives: verification of high safety margins, and the validity of predictions based on model virus data. *Transfusion* 2003;43:1023-1028.
14. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med.Care* 1999;37:126-139.
15. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med.Care* 1992;30:473-483.
16. Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH *et coll.* Home-based immunoglobulin infusion therapy: quality of life and patient health perceptions. *Ann.Allergy* 1991;67:504-510.

17. Nicolay U, Haag S, Eichmann F *et coll.* Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Qual.Life Res.* 2005;14:1683-1691.
18. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ *et coll.* Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual.Life Outcomes* 2009;7:36.
19. Turecek PL. Minimizing Procoagulant Impurities in IVIG Products, Baxter's Approach, Risk Mitigation Strategies to Address Procoagulant Activity in Immune Globulin Products. Presented at: TETF;17-18 mai, 2011; Gaithersburg, MD.
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM260772.pdf>. Site Web consulté le 8 février 2012.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

CUVITRU

Solution d'immunoglobulines (humaines) pour injection sous-cutanée à 20 %

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CUVITRU** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CUVITRU**.

Importantes mises en garde et précautions

CUVITRU peut causer les réactions graves suivantes :

- Réactions allergiques graves causant des difficultés respiratoires ou des éruptions cutanées.
- Diminution de la fonction rénale ou insuffisance rénale.
- Caillots sanguins dans le cœur, le cerveau, les poumons ou ailleurs dans l'organisme.
- Maux de tête intenses, somnolence, fièvre, mouvements oculaires douloureux ou nausées et vomissements.
- Urine foncée, enflure, fatigue ou difficulté à respirer.

Pourquoi CUVITRU est-il utilisé?

CUVITRU est un médicament liquide prêt à être utilisé, qui contient des anticorps immunoglobulines G (IgG), qui protègent l'organisme contre les infections. CUVITRU est utilisé pour traiter les patients atteints de déficits immunitaires primaires (DIP) et de déficits immunitaires humoraux secondaires (DIS).

CUVITRU contient l'anticorps immunoglobulines G (IgG), qui est présent dans le sang des personnes en bonne santé pour combattre les microbes comme les bactéries et les virus. Étant donné qu'elles aident l'organisme à se débarrasser des bactéries et des virus, les IgG sont importantes pour lutter contre les maladies et les affections.

« Les personnes comme vous atteintes d'un déficit immunitaire peuvent contracter de nombreuses infections. CUVITRU aide à diminuer le nombre d'infections que vous pourriez contracter. »

Comment CUVITRU agit-il?

Il existe de nombreuses formes de DIP. Les types les plus courants de DIP et de DIS empêchent l'organisme de fabriquer de très importants types de protéines appelées « anticorps », qui aident l'organisme à lutter contre les infections causées par des bactéries ou des virus. CUVITRU est fabriqué à partir de plasma humain provenant de dons de personnes en bonne santé. CUVITRU

contient des anticorps prélevés chez ces personnes en bonne santé, lesquels remplacent les anticorps manquants chez les patients atteints de DIP et de DIS.

Quels sont les ingrédients de CUVITRU?

Ingrédients médicinaux : Immunoglobulines humaines

Ingrédients non médicinaux : glycine, eau pour injection.

CUVITRU est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution stérile pour administration sous-cutanée

N'utilisez pas CUVITRU si :

N'utilisez pas CUVITRU si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave aux immunoglobulines ou à d'autres produits sanguins. Si cela vous est déjà arrivé, consultez votre professionnel de la santé pour déterminer si CUVITRU peut vous être administré. Faites savoir à votre professionnel de la santé si vous êtes atteint d'une affection appelée « déficit sélectif » (ou grave) en immunoglobulines A (IgA).

Consultez votre professionnel de la santé avant l'administration de CUVITRU, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez un risque accru d'atteinte rénale, notamment une insuffisance rénale préexistante, quelle qu'en soit la gravité;
- si vous êtes diabétique;
- si vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- si vous êtes déshydraté;
- si vous présentez une infection généralisée;
- si vous avez une teneur anormale en protéines dans le sang; ou
- si vous recevez des médicaments qui affectent la fonction rénale.

Pour ces personnes en particulier, les produits à base d'immunoglobulines devront être administrés à la concentration la plus basse possible et à une vitesse aussi lente que possible. Les cas de maladie rénale et d'insuffisance rénale signalés ont été associés à l'emploi de nombreuses préparations d'IgIV homologuées, mais les préparations contenant du saccharose étaient responsables d'une large part de ces cas.

CUVITRU ne contient PAS de saccharose.

Les états suivants augmentent le risque de caillots sanguins dans les veines ou les artères : hypertension, diabète sucré, antécédents de maladies des vaisseaux sanguins ou de caillots, augmentation acquise ou héréditaire du nombre ou de l'activité des plaquettes qui aident le sang à coaguler, immobilisation prolongée, comme l'alitement, augmentation de l'activité des protéines qui permettent la coagulation du sang, affections, obésité, âge avancé, utilisation

d'œstrogènes, utilisation à long terme de cathéters dans une veine centrale et autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec CUVITRU :

CUVITRU peut rendre les vaccins (comme ceux contre la rougeole/les oreillons/la rubéole ou les vaccins contre la varicelle) inefficaces pour vous. Avant de vous faire vacciner, faites savoir à votre professionnel de la santé que vous êtes traité par CUVITRU.

Faites savoir à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.

Comment utiliser CUVITRU :

N'utilisez pas CUVITRU chez vous avant d'avoir reçu des directives et une formation de la part de votre professionnel de la santé. Chaque fois que vous vous administrez CUVITRU à la maison, une autre personne responsable doit être présente pour aider à traiter les effets secondaires ou pour obtenir de l'aide si vous avez une réaction indésirable grave. Demandez à votre professionnel de la santé si vous devriez avoir des médicaments de secours, comme des antihistaminiques ou de l'épinéphrine.

Préparez la ou les fioles de CUVITRU :

- Sortez CUVITRU de sa boîte. Laissez les fioles atteindre la température ambiante. Cela peut prendre jusqu'à 90 minutes.
- Ne pas appliquer de chaleur ni mettre au four à micro-ondes.
- Ne pas agiter la ou les fioles.

1. Vérifier la ou les fioles :

- Ne pas employer après la date de péremption.
- Ne pas utiliser si le capuchon protecteur est manquant ou brisé.
- Vérifiez la couleur : le liquide doit être limpide et incolore à jaune pâle ou brun clair.
- Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules.

2. Rassembler toutes ces fournitures :

- Les articles incluent : une ou des fioles de CUVITRU, des fournitures pour la perfusion : un système d'aiguille pour injection sous-cutanée, un ou des dispositifs de transfert, une ou des seringues, des capuchons pour embouts stériles, des pansements transparents stériles, du ruban, des gazes, un contenant pour objets pointus, une pompe à perfusion, un carnet pour consigner les perfusions.
- Nettoyez la surface de travail.
- Programmez la pompe à perfusion avec les débits de perfusion prescrits et les directives du fabricant.
- Lavez-vous les mains soigneusement et laissez-les sécher.
- Ouvrez les fournitures comme vous l'a montré votre professionnel de la santé.

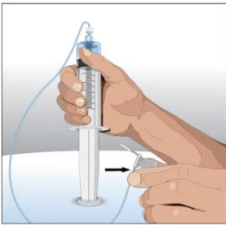
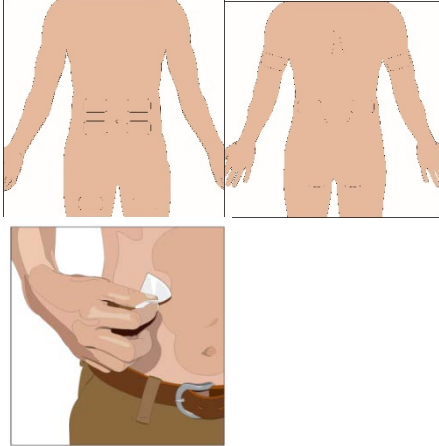
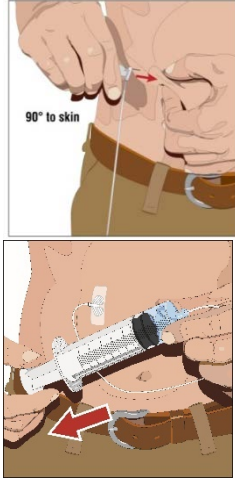


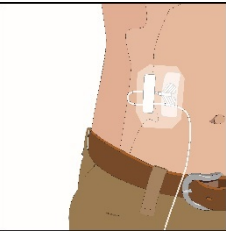
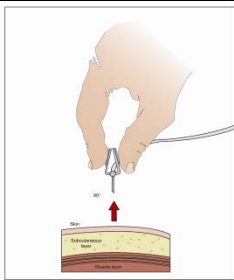
3. Préparer la ou les seringues :

- Retirez le capuchon de la fiole.
- Essuyez chaque bouchon avec un tampon d'alcool stérile et le laissez sécher.
- Reliez une seringue stérile à un perforateur avec prise d'air.
- Insérez le perforateur avec prise d'air au centre de la fiole d'IgG.
- Retournez la fiole à l'envers et tirez sur le piston afin d'aspirer les Ig dans la ou les seringues.
- Si vous utilisez plus d'une fiole pour administrer la dose souhaitée, recommencez ces étapes.
- Commencez la perfusion sans tarder après avoir aspiré CUVITRU dans la ou les seringues. Il est suggéré d'effectuer l'administration en moins de 2 heures.

Si vous utilisez une aiguille stérile : Reliez une seringue stérile à l'aiguille stérile et tirez sur le piston de la seringue pour la remplir d'air, à raison d'un volume égal à celui de la solution que vous allez prélever de la fiole. Insérez l'aiguille au centre du bouchon, et injectez-y de l'air. Tirez sur le piston pour aspirer le volume souhaité.



<p>4. Préparer la pompe à perfusion et la tubulure :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les directives du fabricant pour remplir la tubulure et utiliser la pompe. • Reliez la seringue contenant CUVITRU au système d'aiguille. • Dirigez l'embout de la seringue vers le haut et poussez délicatement sur le piston de la seringue pour ôter l'air et remplir le système d'aiguille jusqu'à l'embout de l'aiguille. 	
<p>5. Préparer le ou les points de perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sélectionnez le nombre de points de perfusion en fonction du volume de la dose totale. • Choisissez un ou des points de perfusion : partie supérieure des bras, abdomen, cuisses ou bas du dos. • Évitez : les zones osseuses, les vaisseaux sanguins visibles, les cicatrices et toute zone d'inflammation (irritation) ou d'infection. • Perfusez CUVITRU dans 1 à 4 points de perfusion en même temps. • Espacez les points de perfusion d'au moins 10 centimètres (4 pouces). • Effectuez une rotation des points d'administration entre chaque perfusion. • Essuyez le ou les points de perfusion avec un tampon d'alcool stérile en commençant par le centre de chaque point de perfusion, et en s'éloignant progressivement en effectuant un mouvement circulaire. Laissez le ou les points de perfusion sécher (au moins 30 secondes). 	
<p>6. Insérer et fixer le système d'aiguille pour injection sous-cutanée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon de l'aiguille. Tenez fermement et pincez au moins 2,5 cm (un pouce) de peau entre deux doigts. • Insérez l'aiguille en la dirigeant rapidement directement dans la peau, à un angle de 90 degrés. Fixez l'aiguille en place avec du ruban stérile (inclus sur les pansements transparents). • Si plus d'un point de perfusion est utilisé, répétez ces étapes. • Vérifiez que l'aiguille est bien mise en place en tirant sur le piston de la seringue pour vérifier si 	

<p>du sang remonte dans la tubulure du système d'aiguille.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si du sang est observé dans la tubulure, ôtez l'aiguille sous-cutanée et jetez-la, et recommencez les étapes 4, 5 et 6 avec une nouvelle aiguille pour administration sous-cutanée et un nouveau point de perfusion. • Fixez le système d'aiguille en place en appliquant un pansement protecteur stérile au-dessus du ou des points d'administration. 	
<p>7. Commencer la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivez les directives du fabricant pour démarrer la pompe et commencer la perfusion. • Vérifiez le ou les points de perfusion de temps en temps pendant toute la perfusion. 	
<p>8. Retirer la ou les aiguilles à administration sous-cutanée du ou des points de perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlevez le système d'aiguille en décollant le pourtour du ruban adhésif. • Tirez les ailettes des aiguilles vers le haut pour les enlever. • Appuyez délicatement contre le point d'injection de l'aiguille avec un petit morceau de gaze et recouvrez-le d'un pansement. • Jetez la ou les aiguilles dans le contenant pour objets pointus. 	
<p>9. Consigner la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlevez l'étiquette détachable de la ou des fioles, sur laquelle figurent le numéro de lot du produit et la date de péremption, et apposez-la sur votre dossier du traitement/registre des perfusions. • Inscrivez la date, l'heure, la dose, le ou les points de perfusion (pour vous souvenir des points de perfusion au moment de faire une rotation), et toute réaction survenue après chaque perfusion. • Jetez les fournitures jetables, les fioles et tout produit inutilisé comme l'a recommandé votre professionnel de la santé. 	

Dose habituelle :

CUVITRU s'administre sous la peau (par voie sous-cutanée). Il s'administre par votre médecin ou par vous-même. La posologie pourra varier en fonction de votre état et de votre poids. Votre professionnel de la santé doit personnaliser votre dose en fonction de votre réponse clinique au traitement par CUVITRU et de vos taux résiduels sériques d'immunoglobulines G.

Les doses peuvent être ajustées au fil du temps de manière à obtenir la réponse clinique et les taux sériques d'IgG souhaités.

Surdosage :

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

Si vous croyez avoir trop pris de CUVITRU, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Faites savoir à votre médecin si vous avez oublié d'administrer une dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CUVITRU?

En prenant CUVITRU, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

La ou les réactions possibles suivantes peuvent se produire au point de perfusion. Celles-ci disparaissent généralement en quelques heures, et sont moins susceptibles de se reproduire après les premières perfusions.

- Douleur légère ou modérée
- Rougeur
- Démangeaisons

Les effets secondaires les plus courants de CUVITRU sont :

- Céphalée
- Nausée
- Fatigue
- Diarrhée
- Vomissements

Si l'un des problèmes suivants se produit après le début du traitement par CUVITRU, arrêtez immédiatement la perfusion et communiquez avec votre professionnel de la santé, ou avec les services d'urgence. Il pourrait s'agir de signes d'un problème grave.

- Urticaire, enflure de la bouche ou de la gorge, démangeaisons, difficulté à respirer, respiration sifflante, évanouissement ou étourdissements. Ils pourraient être des signes d'une réaction allergique grave.
- Maux de tête intenses avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière. Ils pourraient être des signes d'une irritation de la paroi entourant le cerveau.

- Diminution de la miction, gain pondéral soudain ou enflure aux jambes. Ils pourraient être des signes d'un problème rénal.
- Douleur, enflure, chaleur, rougeur ou masse aux jambes ou aux bras. Elles pourraient être des signes d'un caillot sanguin.
- Urine de couleur brune ou rouge, accélération du rythme cardiaque, coloration jaune de la peau ou des yeux. Ils pourraient être des signes d'un problème de foie ou d'un problème sanguin.
- Douleur à la poitrine ou difficulté à respirer, ou coloration bleue des lèvres ou des membres. Ils pourraient être les signes d'un problème grave au cœur ou aux poumons.
- Fièvre de plus de 37,8 °C (100 °F). Elle pourrait être le signe d'une infection.

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document, d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes ou de tout effet secondaire qui vous incommode ou qui ne disparaît pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait contribuer à identifier de nouveaux effets secondaires et à modifier les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789,
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez CUVITRU au réfrigérateur ou à la température ambiante.

- Vous pouvez conserver CUVITRU au réfrigérateur (2 à 8 °C) jusqu'à 36 mois; ou
- Vous pouvez conserver CUVITRU à la température ambiante (pas plus de 25 °C) jusqu'à 24 mois à partir de la date de fabrication.
- Ne pas remettre CUVITRU au réfrigérateur après l'avoir mis à la température ambiante.
- Ne pas congeler.

- Ne pas agiter.
- Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la boîte et de la fiole. Ne pas employer CUVITRU après la date de péremption.
- Protéger de la lumière. Vous pouvez utiliser les contenants originaux de CUVITRU pour le protéger de la lumière.
- Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de CUVITRU :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant au <http://www.shirecanada.com>, ou on peut se le procurer en téléphonant 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Shire Pharma Canada ULC
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : Le 10 février 2020