

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Immunoglobulines (humaines) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante (HyQvia)

**Indication** : Dans le traitement substitutif du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire chez l'adulte.

**Promoteur** : Takeda Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de HyQvia?

L'ACMTS recommande le remboursement de HyQvia dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

HyQvia doit être remboursé seulement chez les adultes atteints de déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire, selon des modalités semblables à celles des autres traitements de substitution des immunoglobulines actuellement remboursés dans cette indication.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

HyQvia doit être prescrit par un spécialiste possédant une connaissance et une formation suffisantes au sujet du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire, et le coût du traitement par HyQvia ne doit pas dépasser celui du traitement de substitution des immunoglobulines le moins cher actuellement remboursé dans cette indication.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues de deux essais cliniques montrent que le traitement par HyQvia contribue à la prévention des infections bactériennes aiguës graves (p. ex., sepsie, méningite et pneumonie) chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif.
- Selon certains types d'études d'observation, la plupart des patients tolèrent HyQvia. En outre, les patients peuvent s'administrer HyQvia à domicile après avoir reçu la formation appropriée. Le nombre de perfusions par mois pourrait également être moins élevé que celui du traitement classique par des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (IgSC).
- Aucune donnée probante ne montre que HyQvia est meilleur que les autres traitements de substitution des immunoglobulines remboursés dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire. Par conséquent, pour être rentable, HyQvia ne devrait pas coûter plus cher que le traitement de substitution des immunoglobulines le moins cher.
- D'après les prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire triennal du remboursement est de 185 862 568 \$.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire?

Il s'agit d'un trouble du système immunitaire qui fait en sorte qu'il est plus difficile de combattre les infections. Le déficit immunitaire primitif est héréditaire, tandis que le déficit immunitaire secondaire est acquis.

Au Canada, on estime que 1 personne sur 1 200 est atteinte d'un déficit immunitaire primitif. Le déficit immunitaire humoral primitif représente de 50 % à 60 % des cas de déficit immunitaire primitif. On ne connaît pas la prévalence du déficit immunitaire humoral secondaire au Canada, mais on estime qu'il est beaucoup plus fréquent que le déficit immunitaire humoral primitif.

## **Besoins non comblés en contexte de déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire**

Bien qu'il existe des traitements de substitution des immunoglobulines efficaces, un besoin est à combler en matière d'options thérapeutiques supplémentaires qui améliorent l'adhésion thérapeutique, la commodité et la tolérabilité.

## **Combien coûte HyQvia?**

On s'attend à ce que le traitement par HyQvia coûte annuellement environ 54 888 \$ par patient.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement du traitement substitutif par immunoglobulines (humaines) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante (IgHy10) chez l'adulte atteint de déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire, sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

## Justification

Deux essais prospectifs de phase III, non randomisés, à un seul groupe d'intervention et menés en mode ouvert (essai 160603 [N = 89] et sa phase de prolongation, l'essai 160902 [N = 66]) montrent que le traitement substitutif par l'IgHy10 procure un bénéfice clinique aux patients atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP) nécessitant un traitement de substitution des immunoglobulines (Ig). Le taux d'infections bactériennes aiguës graves validées (IBAGV) est inférieur à 1,0 infection par patient par année dans les deux essais ( $P < 0,0001$ ). Il n'existe aucune donnée probante comparative directe entre le traitement par l'IgHy10 et les traitements de substitution des Ig offerts actuellement, ce qui constitue une limite importante des données probantes disponibles, mais les résultats observés concernant les infections concordent avec ceux des autres traitements de substitution des Ig administrés actuellement au Canada. Les patients et les cliniciens experts soulèvent le besoin d'un traitement qui réduirait le nombre d'infections bactériennes et maintiendrait un taux sérique d'immunoglobulines G (IgG) constant, et qui perturberait le moins possible la vie des patients grâce à la capacité d'administrer le traitement moins souvent comparativement aux immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée (IgSC) classiques et ailleurs qu'en milieu hospitalier comme les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV). Selon les données probantes disponibles, dont celles issues d'essais menés après la mise en marché du médicament, le traitement par l'IgHy10 pourrait combler ces besoins chez certains patients. Outre le bénéfice clinique démontré dans l'essai 160603 et l'essai 160902, d'autres données probantes et l'avis d'experts laissent entendre que le traitement par l'IgHy10 exigerait un nombre moins élevé de perfusions que le traitement par les IgSC classiques chez les patients qui peuvent s'administrer le médicament à domicile. On pourrait s'attendre alors à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et de l'adhésion thérapeutique. L'amélioration de la QVLS et la tolérabilité sont d'autres besoins soulevés par les patients. Il n'existe aucune donnée probante qui appuie directement l'amélioration de la QVLS, et seulement de 21 % à 36 % des patients des essais sont en mesure de s'administrer le traitement par l'IgHy10 à domicile et sans aide; toutefois, des études prospectives, postcommercialisation et d'autres études d'observation indiquent que la plupart des patients tolèrent le traitement par l'IgHy10.

Selon le prix indiqué par le promoteur pour l'IgHy10 et les prix accessibles au public pour les autres coûts de médicaments, le traitement par l'IgHy10 coûte plus cher que les traitements par IgIV ou IgSC et est considéré comme étant aussi efficace dans l'analyse de minimisation des coûts. Toutefois, aucune donnée probante directe ou indirecte ne montre que l'IgHy10 est supérieur sur le plan clinique à d'autres IgIV ou IgSC remboursées actuellement dans le traitement du DIP ou du déficit immunitaire secondaire (DIS). Ainsi, l'IgHy10 ne devrait pas coûter plus cher que les IgIV ou les IgSC les moins coûteuses remboursées dans le traitement du DIP ou du DIS.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. L'admissibilité au remboursement de l'IgHy10 repose sur les critères utilisés actuellement pour le remboursement d'autres traitements de substitution des Ig dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.	Il n'existe aucune donnée probante directe ni indirecte indiquant que l'IgHy10 est cliniquement supérieur ou inférieur à d'autres traitements de substitution des Ig remboursés actuellement dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.	—
<b>Renouveau</b>		
2. Les critères de renouvellement de l'IgHy10 reposent sur ceux utilisés actuellement pour d'autres traitements de substitution des Ig remboursés actuellement dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.	Aucune donnée probante ne laisse supposer que les modalités de renouvellement du remboursement de l'IgHy10 devraient être différentes de celles des autres options remboursées.	—
<b>Prescription</b>		
3. L'IgHy10 est prescrit par un spécialiste possédant une connaissance et une formation suffisantes au sujet du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi adéquat du patient atteint d'un déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire pour veiller à ce que l'IgHy10 soit prescrit aux patients chez qui il est le plus approprié. En outre, plusieurs options de traitement de substitution des Ig peuvent être envisagées au moment de choisir le traitement qui convient le mieux, et un immunologue, un rhumatologue ou un hématologue ayant une formation dans ce type de traitement sera le mieux placé pour faire ce choix.	Idéalement, un immunologue ou un spécialiste approprié ayant une formation dans le traitement de substitution des Ig devrait prescrire l'IgHy10. Toutefois, de nombreux patients dans des centres éloignés peuvent ne pas avoir accès immédiatement à ces médecins, par conséquent, il se peut que les prescriptions doivent provenir d'omnipraticiens qui ont consulté des médecins spécialistes. Le médicament doit être prescrit par un spécialiste approprié, mais les patients chez qui l'accès aux soins est difficile (p. ex., les patients vivant en région éloignée) peuvent être suivis par d'autres cliniciens sous la supervision du spécialiste.

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prix</b>		
4. Le prix de l'IgHy10 est négocié de manière à ce que le cout du traitement ne dépasse pas celui du traitement par des IgIV ou des IgSC le moins cher remboursé dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.	Il n'existe aucune donnée probante directe ni indirecte indiquant que le traitement par l'IgHy10 est cliniquement supérieur ou inférieur à d'autres traitements par des IgIV ou des IgSC remboursés actuellement dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire. Ainsi, les données probantes sont insuffisantes pour justifier le paiement d'un surcout pour le traitement par l'IgHy10 contre le déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire par rapport aux IgIV ou aux IgSC les moins chères remboursées.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
5. La faisabilité de l'adoption de l'IgHy10 est abordée.	Au prix soumis, l'impact budgétaire de l'IgHy10 devrait être supérieur à 40 millions de dollars la première, la deuxième et la troisième année. Il faut aussi aborder l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.	—

CCEPP = Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques; Ig = immunoglobulines; IgHy10 = immunoglobulines (humaines) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante; IgIV = immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC = immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

## Points de discussion

- La composante thérapeutique de l'IgHy10, soit les immunoglobulines humaines normales (10 %) (Gammagard Liquid), est analogue à d'autres traitements de substitution des Ig offerts actuellement au Canada pour traiter le DIP et le DIS. En outre, les cliniciens experts mentionnent que le taux d'IBAGV observé dans les essais pivots sur l'IgHy10 est semblable à celui d'autres traitements de substitution des Ig utilisés actuellement au Canada.
- L'IgHy10 peut offrir des bénéfices cliniques secondaires aux patients atteints d'un DIP ou d'un DIS, comme un nombre moins élevé de perfusions que les IgSC classiques, et reconnaît les similitudes avec d'autres traitements de substitution des Ig pour ce qui est du bénéfice clinique de la réduction des infections malgré les limites de l'essai 160603 et de l'essai 160902, dont l'absence de répartition aléatoire et le taux élevé d'abandon des essais.
- Dans l'essai 160603, seulement 20,5 % de toutes les perfusions sont administrées à domicile sans l'intervention d'une infirmière. Dans l'essai 160902, 64 % des patients et 52 % de toutes les perfusions ont nécessité de l'aide et ces patients n'ont pu continuer de s'administrer les perfusions à domicile. D'après les cliniciens experts et les données recueillies après la mise en marché du médicament, dans la pratique, la proportion de patients qui pourraient traiter leur maladie grâce à des perfusions à domicile est

probablement plus grande que celle rapportée dans les essais. En outre, les cliniciens experts indiquent que la capacité de s'administrer avec succès l'IgHy10 à domicile dépend de la capacité de réussir une formation sur la perfusion à domicile, qui doit être prise en considération avec l'utilisation de l'IgHy10, car si les patients ne peuvent réussir cette formation, les IgIV ou les IgSC classiques répondraient peut-être mieux à leurs besoins. L'IgHy10 constitue une option thérapeutique supplémentaire qui pourrait être administrée par le patient à domicile.

- L'admissibilité d'un patient au traitement par l'IgHy10 devrait être déterminée à la discrétion du clinicien traitant et du patient. Aucune documentation ni donnée n'établit qu'une population de patients en particulier tirerait profit de ce traitement.
- Il n'existe aucune donnée probante directe ni indirecte qui compare l'efficacité ou l'innocuité de l'IgHy10 à celle d'autres traitements de substitution des Ig utilisés chez les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire. Le CCEPP juge qu'il s'agit là d'une lacune importante dans les données probantes qui l'empêche d'évaluer l'éventuel bénéfice clinique de l'IgHy10 comparativement à ces traitements. Ainsi, les données probantes n'appuient pas le paiement d'un surcoût par rapport aux traitements de substitution des Ig offerts actuellement dans le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.

## Contexte

Les DIP ou erreurs innées de l'immunité constituent un groupe hétérogène de troubles qui sont déterminés génétiquement, résultant d'anomalies congénitales dans le développement ou le fonctionnement du système immunitaire. Au Canada, on estime que 1 personne sur 1 200 est atteinte d'un DIP, dont plus de 70 % des cas ne sont pas diagnostiqués. Le médicament à l'étude est indiqué dans le traitement des déficits immunitaires humoraux qui résultent d'anomalies des lymphocytes B, entraînant des déficits en anticorps et représentant de 50 % à 60 % des cas de DIP. Vivre avec un DIP prédispose la personne qui en est atteinte à une fréquence et à une gravité accrues des infections, à une auto-immunité et à une inflammation et à une malignité aberrantes. L'apparition des DIP peut survenir à tout âge, et les patients atteints de troubles des lymphocytes B (déficit en anticorps) présentent généralement après l'âge de six mois des infections sinopulmonaires récurrentes et souvent graves comme l'otite moyenne, la sinusite, la pneumonie et les infections gastro-intestinales. La diarrhée, la fatigue, les manifestations auto-immunes (comme la cytopénie auto-immune) et la perte d'audition sont également courantes. Les DIS sont acquis et beaucoup plus fréquents que les DIP. Ils peuvent résulter d'affections systémiques, de traitements immunosuppresseurs ou d'une maladie grave prolongée. En outre, les patients qui sont gravement malades, âgés ou hospitalisés sont prédisposés au déficit immunitaire secondaire ou acquis. Le déficit immunitaire humoral secondaire est un type de DIS qui survient dans toute une variété de maladies et présente divers degrés de prédisposition à l'infection qui peuvent parfois être rétrocedés. On ne peut établir une estimation de la prévalence et de l'incidence du DIS ou du déficit immunitaire humoral secondaire au Canada; toutefois, une étude de Patel et ses collaborateurs (2019) indique que les déficits immunitaires humoraux secondaires sont 30 fois plus fréquents que les déficits immunitaires humoraux primitifs.

Les préparations d'Ig humaines pour administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée, ou traitements de substitution des Ig, sont la pierre angulaire du traitement pour les patients chez qui les déficits immunitaires touchent le système immunitaire humoral. Les cliniciens

experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'il est important de noter que non seulement les patients présentant surtout des déficits en anticorps, mais aussi ceux présentant d'autres formes de DIP, comme des déficits immunitaires combinés ou des erreurs innées de l'immunité, pourraient avoir besoin d'un traitement de substitution des Ig à long terme ou même tout au long de leur vie. Les traitements par des IgIV et des IgSC ont leurs limites, comme les événements indésirables (EI) qui y sont associés. Les EI associés aux IgSC ont tendance à être des réactions locales, tandis que les EI généraux surviennent plus souvent avec les IgIV. L'amélioration de la constance des taux sériques d'IgG (différences moindres entre le taux maximum et le taux résiduel), l'administration du médicament à domicile et l'inutilité d'un accès veineux sont d'autres raisons d'administrer des IgSC. Les désavantages des IgSC par rapport aux IgIV sont la fréquence plus élevée des perfusions, l'exigence de multiples points d'injection et le manque d'observance du traitement chez certains patients. Le traitement par les IgIV permet d'administrer de plus grands volumes d'IgG, d'avoir des contacts directs et plus fréquents avec les professionnels de la santé et d'administrer le médicament moins souvent que dans le cas des IgSC. En plus du traitement de substitution des Ig, un traitement agressif et précoce des infections par des antimicrobiens est essentiel chez les patients atteints de plusieurs formes d'erreurs innées de l'immunité, dont le déficit immunitaire humoral primitif. Les traitements non pharmacologiques des déficits immunitaires humoraux sont l'évitement de certains vaccins vivants et la surveillance étroite et le traitement concomitant des affections comorbides, dont les maladies auto-immunes (cytopénies, entéropathies, maladie céliaque, maladie thyroïdienne, granulomes), l'état et le fonctionnement de l'appareil respiratoire et les tumeurs malignes.

L'IgHy10 est approuvé par Santé Canada comme traitement substitutif du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire chez l'adulte. Il s'agit d'un traitement de substitution des Ig. Les deux composantes de l'IgHy10 sont offertes sous forme de solutions devant être administrées par perfusion sous-cutanée, et la posologie recommandée dans la monographie du produit varie selon les antécédents thérapeutiques. Elle va comme suit :

- Le patient n'ayant jamais été traité par des IgG doit recevoir l'IgHy10 à raison de 300 mg/kg à 800 mg/kg à des intervalles de trois ou quatre semaines après la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique; la posologie est ajustée au besoin en fonction du taux d'IgG et de l'état clinique.
- Le patient ayant déjà été traité par des IgIV ou qui a déjà reçu un traitement par des IgIV et dont on connaît la posologie doit recevoir l'IgHy10 à la même dose et à la même fréquence que celles de son traitement antérieur par des IgIV. Lorsque le patient passe d'un traitement intraveineux à un traitement sous-cutané, l'administration de l'IgHy10 doit commencer d'une à deux semaines après la dernière dose intraveineuse. Si le patient recevait son traitement antérieur toutes les trois semaines, il est possible de prolonger l'intervalle à quatre semaines en conservant l'équivalent hebdomadaire des doses.
- Le patient ayant déjà été traité par des IgSC doit recevoir une dose initiale d'IgHy10 correspondant à celle du traitement antérieur par des IgSC, mais l'administration de la dose peut être ajustée pour un intervalle de trois ou de quatre semaines. La première perfusion de l'IgHy10 doit être administrée une semaine après la dernière dose du traitement antérieur par des Ig.

La dose d'hyaluronidase approuvée par Santé Canada est d'au moins 75 U/g d'IgG.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur deux essais prospectifs non randomisés, à un seul groupe d'intervention et menés en mode ouvert chez des patients atteints d'un DIP qui requiert un traitement de substitution des anticorps;
- les observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients : l'Organisation canadienne des personnes immunodéficientes (CIPO);
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire;
- les commentaires de deux groupes de cliniciens : le Réseau d'immunologie clinique du Canada et le comité consultatif médical et scientifique de la CIPO;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section constitue un résumé des observations des groupes de patients qui ont répondu à l'appel de l'ACMTS et des commentaires des cliniciens experts consultés par l'ACMTS aux fins de cet examen.

### Observations de patients

Les observations de patients transmises par la CIPO ont été recueillies par l'intermédiaire d'un sondage en ligne mené auprès de patients et d'aidants (N = 246) et d'entrevues téléphoniques semi-dirigées effectuées auprès de patients atteints d'un DIP (N = 8). Au total, 233 répondants au sondage (95 %) sont des patients atteints d'un DIP et 13 (5 %) sont des aidants qui ont répondu au nom des patients. Les entrevues téléphoniques ont été menées auprès de patients qui reçoivent actuellement un traitement de substitution des Ig contre le DIP. Aucun des patients interrogés n'a déjà été traité par l'IgHy10.

Les observations transmises par le groupe de patients montrent que la personne atteinte d'un DIP la prédispose à tout un éventail d'infections qui sont souvent graves, chroniques et débilitantes. Selon la CIPO, le traitement de substitution des Ig diminue considérablement la fréquence des infections. Comme de nombreux patients atteints d'un DIP requièrent un traitement à vie, le mode d'administration et l'endroit où le traitement est administré constituent des facteurs importants qui peuvent avoir une grande incidence sur la QVLS. La préférence du patient a une grande importance dans le choix d'un traitement par des IgSC ou par des IgIV, de même que l'efficacité du traitement en particulier.

Selon la CIPO, les patients veulent un traitement qui nuit le moins possible à la carrière ou à la vie personnelle. On note que la réduction de la fréquence d'administration du traitement et du nombre de déplacements vers une clinique de perfusion contribuerait à diminuer la perturbation de la vie quotidienne, de même qu'à réduire le risque de contracter des infections nosocomiales. Les répondants aux entrevues téléphoniques montrent une certaine curiosité par rapport à l'IgHy10, mais souhaitent également que ce traitement donne le même résultat

que les traitements actuels, évoquent des préoccupations par rapport à une expérience négative attribuable au passage d'un traitement à un autre et se demandent si l'IgHy10 serait une option thérapeutique appropriée pour le patient qui cherche un traitement.

## Observations de cliniciens

### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les commentaires qui suivent proviennent de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire chez les adultes et les enfants.

Les traitements contre le déficit immunitaire humoral primitif qui inversent le cours de la maladie sont limités. Les traitements contre le déficit immunitaire humoral secondaire sont également limités, mais certaines étiologies peuvent être inversées. Les options de traitement de substitution des Ig offertes actuellement sont efficaces, mais un besoin est à combler en matière d'options qui améliorent l'adhésion thérapeutique et la commodité. Les traitements actuels sont chronophages et peuvent avoir des répercussions négatives sur le fonctionnement de la personne au quotidien en raison de la durée et de la fréquence d'administration, de même que de la nécessité d'administrer les IgIV en milieu hospitalier. En outre, un besoin est à combler en matière de traitements qui sont mieux tolérés, car les IgIV sont associées à des effets secondaires tels que les céphalées, la myalgie, l'arthralgie et la nausée, et qu'elles exigent une prémédication par des antipyrétiques et des antiémétiques. Certains patients ont connu une insuffisance rénale aiguë transitoire, une méningite aseptique, des effets secondaires thrombotiques et liés à l'hyperviscosité et de la fièvre. Les cliniciens experts mentionnent également que ce ne sont pas tous les patients qui répondent aux traitements par les IgIV et par les IgSC classiques offerts actuellement, et qu'il est difficile d'atteindre les taux cibles d'Ig chez certains patients traités par des IgIV en raison de leur pharmacocinétique (variation plus importante des pics et des creux entre les perfusions), ce qui peut se traduire par une maîtrise clinique sous-optimale de la maladie.

Selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen, l'IgHy10 constituerait une autre option thérapeutique, soit comme traitement de première intention pour les patients chez qui l'on s'attend à ce qu'ils tirent profit des IgSC ou comme traitement de deuxième intention chez ceux qui ne tolèrent pas les IgIV ou les IgSC. Les deux experts estiment que l'IgHy10 pourrait provoquer un changement dans le paradigme thérapeutique actuel, particulièrement en ce qui concerne les traitements par les IgSC, car il y aurait davantage d'options de traitement de substitution des Ig pour les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire.

Les cliniciens experts indiquent que les patients dont on s'attend à ce qu'ils tirent profit d'un traitement par des IgSC ou des IgIV devraient également tirer profit du traitement par l'IgHy10. En outre, les patients qui devraient profiter le plus d'un passage du traitement par des IgIV à celui par l'IgHy10 sont ceux atteints de certaines affections comorbides, qui ont un accès limité aux établissements de soins de santé, qui ont connu des effets indésirables graves en prenant des IgIV, qui ont un accès veineux difficile ou qui préfèrent ne pas s'absenter de l'école ou du travail pour recevoir leur traitement. De plus, les patients susceptibles de tirer profit d'un passage du traitement classique par les IgSC à celui par l'IgHy10 comprennent ceux qui requièrent de fortes doses ou de grands volumes de médicament en raison d'un poids corporel élevé ou d'un besoin d'immunomodulation, qui ont une phobie des aiguilles et veulent éviter les points d'injection multiples, qui veulent des perfusions d'IgSC moins fréquentes ou qui sont incapables de se conformer à des perfusions d'IgSC toutes les semaines.

Les patients cernés par les cliniciens experts comme étant les moins aptes à recevoir le traitement par l'IgHy10 sont ceux qui ont peu ou pas de tissu sous-cutané (très peu de tissu adipeux) ou qui ont des affections de la peau graves qui empêchent l'administration par voie sous-cutanée. Les cliniciens estiment également que ce traitement conviendrait moins aux cas complexes de patients qui exigent une surveillance sur le plan clinique et des Ig et une réévaluation régulière en personne (possiblement coordonnée avec d'autres traitements par voie intraveineuse). Les patients ayant des antécédents de faible adhésion thérapeutique, d'observance inadéquate ou de soutien inapproprié de la part d'un aidant (particulièrement chez les enfants) seraient également moins aptes à recevoir un traitement par l'IgHy10.

On s'attend à ce que les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral primitif ou secondaire qui commencent un traitement par l'IgHy10 et qui sont également atteints d'infections chroniques ou actives répondent au traitement par une amélioration de l'état clinique et une normalisation du taux d'IgG dans le sang (atteinte du taux cible d'IgG). À long terme, les attentes sont que le traitement entraînerait une diminution de la fréquence et de la gravité des infections, qui devrait entraîner une diminution des consultations externes, des visites à l'urgence ou des séjours à l'hôpital pour cause d'infection, des traitements antimicrobiens ou de leur utilisation en prophylaxie et des absences de l'école ou du travail et une amélioration de la santé générale et de la QVLS. On s'attend également à une réduction de la charge globale qui pèse sur les aidants et le système de soins de santé.

Une réponse d'importance clinique comprendrait un maintien du taux sérique résiduel cible à l'état d'équilibre d'IgG (au moins 7 g/l), une diminution du taux d'infection (aucune infection grave ou des infections considérablement moins graves par année), une absence de visites à l'urgence ou d'hospitalisations pour cause d'infections, une diminution importante du nombre de jours d'absence du travail ou de l'école, une amélioration de la survie et de la QVLS et une rémission des maladies auto-immunes et inflammatoires associées à l'erreur innée de l'immunité, le cas échéant. De plus, les cliniciens experts précisent que tous ces résultats sont d'importance clinique lorsqu'ils sont obtenus en l'absence d'événements indésirables graves (EIG).

La réponse au traitement des patients traités par l'IgHy10 devrait être évaluée tous les trois à six mois selon la gravité de la maladie, ce qui correspond à ce que l'on voit actuellement dans la pratique clinique pour les patients atteints d'un DIP ou d'un DIS.

L'abandon du traitement de substitution des Ig serait envisagé en l'absence d'une amélioration du taux d'Ig ou si aucune réponse au traitement (décrite précédemment) n'est obtenue malgré l'administration de doses de plus en plus fortes d'Ig. En outre, des problèmes d'adhésion thérapeutique (définis par l'incapacité de maintenir un taux sérique thérapeutique d'IgG) peuvent entraîner l'abandon du traitement par l'IgHy10, car un traitement par des IgIV répondrait peut-être mieux aux besoins du patient. L'abandon du traitement par l'IgHy10 peut également être envisagé selon la préférence du patient ou chez les patients qui ne montrent aucune amélioration de la QVLS, comme il a été décrit par les cliniciens experts.

Le patient peut s'administrer l'IgHy10 à domicile après avoir reçu une formation appropriée grâce à un programme de soutien aux patients, à l'instar de ce qui se fait actuellement dans la pratique pour d'autres préparations d'IgSC. Cependant, des cas précis peuvent justifier une perfusion de l'IgHy10 dans un établissement de soins de santé (clinique de perfusion, service de consultations externes, unité de médecine de jour), comme lorsque l'aidant ou le patient n'est pas en mesure d'administrer la perfusion. Un spécialiste ayant des connaissances et une formation appropriées en DIP et en DIS devrait intervenir dans le diagnostic et l'amorce

du traitement. Il peut s'agir d'un immunologue, d'un rhumatologue ou d'un hématologue ayant une formation dans les traitements de substitution des Ig.

## Groupe de cliniciens

Deux exposés représentant l'avis de sept cliniciens ont été transmis au nom de deux groupes de cliniciens : le Réseau d'immunologie clinique du Canada et le comité consultatif médical et scientifique de la CIPO. Les commentaires des groupes de cliniciens concordent avec ceux des cliniciens experts consultés par l'ACMTS, sauf en ce qui concerne la place du médicament dans l'ordre d'administration du traitement et l'évaluation de la réponse au traitement, lesquelles diffèrent légèrement. Les groupes de cliniciens estiment que l'IgHy10 serait probablement utilisé comme traitement de deuxième intention (après les IgIV ou les IgSC classiques) dans les cas de déficits immunitaires humoraux primitifs ou secondaires en général, mais qu'il pourrait devenir une option thérapeutique de première intention pour certaines sous-populations de patients chez qui le besoin à combler est le plus important. Ils recommandent que la réponse au traitement soit évaluée au moins tous les 6 à 12 mois, ce qui est moins souvent que les 3 à 6 mois suggérés par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS. De plus, des avantages considérables sont associés à la capacité de traiter les patients à domicile, particulièrement en ce qui a trait aux problèmes grandissants en matière de nombre de lits pour patients hospitalisés et ambulatoires et aux coûts de plus en plus élevés des médicaments.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>Le traitement par l'IgHy10 permet-il d'administrer la même dose que celle des IgIV et une dose potentiellement plus faible que celle des IgSC classiques par patient?</p> <p>Si un patient passe d'un traitement par des IgIV ou des IgSC classiques à celui par l'IgHy10, jusqu'à quel point la posologie devrait-elle être modifiée?</p>	<p>Comme pour les autres produits d'IgSC classiques, la dose d'IgHy10 est calculée de la même façon que pour la posologie des IgIV et administrée de façon similaire toutes les quatre semaines. On ne s'attend pas à une modification de la dose ni de l'intervalle d'administration dans le cas d'un passage du traitement par des IgIV à celui par l'IgHy10.</p> <p>Si l'on passe des IgSC classiques à l'IgHy10, la dose mensuelle serait la même et l'intervalle d'administration des doses serait plus long, soit à toutes les trois ou quatre semaines. Par exemple, un patient suivant une posologie de 40 g par mois d'IgIV recevrait 10 g d'IgSC tous les 7 jours ou 40 g d'IgHy10 tous les 28 jours. Par conséquent, le passage des IgSC classiques à l'IgHy10 ne devrait entraîner aucune modification de la dose mensuelle, mais l'intervalle d'administration serait ajusté comme il est indiqué ci-dessus.</p> <p>Fait à noter, la posologie de l'IgHy10 dans l'essai 160603 et l'essai 160902 correspond à 108 % de la dose des IgIV administrées durant la période 1 de l'essai 160603.</p> <p>Le CCEPP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Comment l'IgHy10 se compare-t-il aux IgSC classiques et aux IgIV sur le plan de l'innocuité?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le promoteur prétend que l'hyaluronidase recombinante permet une meilleure dispersion et une meilleure absorption des Ig dans les tissus. Les points de perfusion de l'IgHy10 sont-ils moins nombreux que ceux des IgSC classiques à cause de la présence d'hyaluronidase recombinante? Cela se traduit-il par moins d'effets secondaires locaux?</li> <li>La variation entre les pics et les creux de l'IgHy10 est moins importante que celle des IgIV et légèrement plus importante que celle des IgSC classiques. Cela se traduit-il par un nombre moins élevé ou plus élevé d'EI généraux?</li> </ul>	<p>Au moment du présent examen, il n'existe aucune donnée probante qui compare l'IgHy10 à d'autres formes de traitement de substitution des Ig (IgSC classiques ou IgIV).</p> <p>À la lumière des résultats présentés dans l'essai 160603 et l'essai 160902, les cliniciens experts estiment que, comme dans le cas des autres produits d'IgSC classiques, l'IgHy10 semble provoquer plus d'EI locaux, mais moins d'EI généraux que ce que l'on constate pour le traitement par des IgIV dans la pratique clinique. En général, le CCEPP appuie les réponses fournies par les cliniciens experts, mais fait également remarquer que l'IgHy10 présente plus d'EI généraux que ce que l'on constate dans la pratique clinique avec d'autres IgSC.</p>
<p>Quel est l'intervalle d'administration des doses d'IgHy10 et en quoi diffère-t-il de celui des IgSC classiques et des IgIV?</p>	<p>Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'ont jamais utilisé l'IgHy10 dans la pratique clinique; toutefois, les IgSC classiques peuvent être administrées à des intervalles atteignant toutes les deux semaines. Le CCEPP est d'accord, mais fait remarquer que généralement, l'intervalle d'administration des doses d'IgSC classiques tend à être toutes les semaines. Il partage également l'avis des cliniciens experts selon lequel, d'après la documentation scientifique, l'intervalle moyen d'administration des doses d'IgHy10 devrait être plus long que celui des IgSC classiques, soit toutes les trois ou quatre semaines. Cela correspond à l'intervalle d'administration des doses d'IgIV observé dans la pratique clinique.</p>
<p>Comment l'IgHy10 se compare-t-il aux autres marques d'Ig sur le plan de la durée des perfusions dans l'ensemble?</p>	<p>On s'attend à ce que la durée de perfusion de l'IgHy10 soit plus courte que celle des IgIV à la même dose et plus longue que celle des IgSC classiques. Cela tient au fait que les volumes d'IgSC classiques perfusés sont plus petits, mais administrés plus souvent. Le CCEPP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question.</p> <p>À titre de référence, dans l'essai 160603, la durée médiane de la perfusion des IgIV est de 2,33 heures (étendue de 0,92 à 6,33 heures) et la durée médiane de perfusion de l'IgHy10 est de 2,08 heures (étendue de 0,83 à 4,68 heures).</p>
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>S'il s'avérait que l'IgHy10 coûte plus cher que les autres marques d'Ig sans pour autant qu'il y ait beaucoup plus d'avantages, il faudrait des critères clairs quant au moment où l'IgHy10 devrait être envisagé plutôt que d'autres marques d'Ig. Par exemple, le patient ayant de la difficulté à se conformer au traitement par les IgSC classiques ou qui ne peut le tolérer devrait-il être admissible au traitement par l'IgHy10? Le patient chez qui l'accès veineux est difficile et qui ne peut utiliser les IgIV devrait-il également être admissible à ce traitement?</p>	<p>Les cliniciens experts indiquent qu'ils envisageraient l'utilisation de l'IgHy10 pour les mêmes patients que ceux chez qui l'utilisation des IgSC classiques serait envisagée. Il s'agirait des patients qui ont un accès veineux difficile, de même que de ceux qui ont de la difficulté à se conformer au traitement par les IgSC classiques ou qui ne peuvent le tolérer. Le CCEPP est d'accord avec la réponse fournie par les cliniciens experts.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prescription</b>	
<p>Quel pourcentage de la population de patients serait en mesure de traiter leur maladie à domicile à une fréquence mensuelle?</p>	<p>Encore une fois, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'ont jamais utilisé l'IgHy10; toutefois, ils s'attendent à ce que la proportion de patients qui sont en mesure de traiter leur maladie à domicile par des IgSC classiques soit la même que celle des patients traités par l'IgHy10 (c'est-à-dire plus de 90 % des patients).</p> <p>Dans l'ensemble, le CCEPP partage l'avis des cliniciens experts sur cette question, mais soulève l'écart entre ce qui est attendu et les résultats des essais cliniques.</p>
<p>L'IgHy10 se présente sous forme d'une unité composée de deux flacons. Sa voie d'administration est la même que celle des IgSC classiques, mais son mode d'administration est différent. De quel niveau de formation spéciale le patient ou l'aidant a-t-il besoin pour se sentir à l'aise d'administrer l'IgHy10?</p>	<p>Un programme de formation spécialisée (comme le programme OnePath pour un autre produit d'IgSC classiques) serait essentiel pour aider les patients à s'administrer l'IgHy10, de même que pour les renseigner sur les EI possibles et leur traitement.</p> <p>Le programme de soutien pourrait également les aider à trouver des solutions à des problèmes d'accès. Il a été recommandé que des renseignements sur le mécanisme d'action de l'IgHy10 en fassent partie. En outre, ce programme devrait être accessible en tout temps pour soutenir les patients traités par l'IgHy10. Le CCEPP mentionne également que le médecin prescripteur devrait être disponible pour soutenir les patients.</p> <p>Les cliniciens experts estiment qu'il ne faudrait probablement pas augmenter la capacité actuelle des programmes de formation sur les produits d'IgSC, mais qu'il s'avérerait probablement nécessaire de prolonger la durée des séances de formation d'environ de 15 à 30 minutes. La perfusion de l'IgHy10 nécessiterait une formation un peu plus longue que celle sur les produits d'IgSC classiques.</p> <p>Les cliniciens experts estiment que plus de 90 % des patients seraient en mesure de réussir la formation pour se sentir à l'aise de s'administrer l'IgHy10 à domicile.</p> <p>Le CCEPP estime que les réponses des cliniciens experts sont raisonnables.</p>
<p>Si un patient amorce un traitement par l'IgHy10, peut-il passer à d'autres marques d'Ig au cours du traitement?</p>	<p>Les cliniciens experts et le CCEPP ne s'attendent pas à ce que ce soit difficile de faire passer des patients traités par l'IgHy10 à d'autres marques de traitement de substitution des Ig. Le CCEPP indique également qu'il ne s'attend pas à ce qu'il y ait des difficultés à faire passer des patients traités par l'IgHy10 à d'autres types de traitement de substitution des Ig; par exemple, les IgIV pourraient s'avérer un traitement plus approprié selon les circonstances qui mènent au désir de changer de traitement.</p>
<b>Prestation de soins</b>	
<p>Une surveillance supplémentaire est-elle nécessaire, ou y a-t-il des préoccupations en matière d'innocuité concernant l'administration de l'hyaluronidase recombinante?</p>	<p>Les cliniciens experts et le CCEPP n'expriment aucune préoccupation en matière d'innocuité ni le besoin d'une surveillance supplémentaire concernant l'administration de l'IgHy10.</p>

CCEPP = Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques; DIP = déficit immunitaire primitif; DIS = déficit immunitaire secondaire; EI = évènement indésirable; Ig = immunoglobulines; IgHy10 = immunoglobulines (humaines) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante; IgIV = immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC = immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

La revue porte sur deux essais prospectifs de phase III, non randomisés, à un seul groupe d'intervention et menés en mode ouvert, tous deux présentés par le promoteur. L'essai pivot, l'essai 160603 (N = 89), évalue l'efficacité et la tolérabilité de l'IgHy10 chez des patients âgés d'au moins deux ans atteints d'un trouble de DIP qui nécessite un traitement de substitution d'anticorps. Les patients doivent également présenter un taux sérique résiduel d'IgG supérieur à 4,5 g/l et recevoir régulièrement un traitement de substitution des Ig depuis au moins trois mois à l'admission à l'essai. L'essai 160902 (N = 66) est une phase de prolongation de l'essai 160603 qui évalue la tolérabilité et l'innocuité à long terme de l'IgHy10. La phase de prolongation sur l'innocuité suit également les patients après l'abandon de l'hyaluronidase attribuable à l'apparition d'effets indésirables différés.

L'essai 160603 comporte deux périodes. Au cours de la période 1, les patients reçoivent des IgIV à 10 % pendant 12 semaines. Des 89 patients recrutés pour la période 1, 87 (98 %) reçoivent le traitement par IgIV. Par la suite, 83 patients (93 %) de la période 1 passent à la période 2 durant laquelle ils reçoivent l'IgHy10 (75 U/g d'hyaluronidase recombinante suivis d'IgSC à 10 %) administré à 108 % de la dose d'IgIV totale mensuelle toutes les 3 ou 4 semaines pendant 14 mois à 18 mois. Le critère d'évaluation principal de l'essai 160603 est le taux d'infections bactériennes aiguës graves, défini comme étant le nombre moyen d'IBAGV par patient par année. Le taux annuel d'infections de tous types, le taux d'IgG, le recours aux antibiotiques, l'utilisation des soins de santé, la productivité, la QVLS, la tolérabilité et l'innocuité sont également évalués.

Les patients de l'essai 160603 exposés au traitement ont un âge médian de 35,0 ans (étendue de 4 à 78 ans), sont surtout de race blanche (91 %) et d'origine ethnique autre qu'hispanique ou latine (91 %), et 51 % sont de sexe masculin. Le diagnostic de DIP le plus fréquent parmi les patients est le déficit immunitaire commun variable (56 %), suivi de l'hypogammaglobulinémie (20 %) et de l'agammaglobulinémie liée à l'IX (7 %). Tous les patients font état d'antécédents médicaux, dont des troubles du système hématopoïétique ou lymphatique, et la majorité d'entre eux mentionnent des problèmes de santé liés aux yeux, aux oreilles, au nez ainsi qu'à la gorge (98 %) et à l'appareil respiratoire (87 %). Le taux sérique résiduel médian d'IgG 6 mois avant l'admission à l'essai est de 10,34 g/l (étendue de 4,05 à 32,00 g/l). On ne remarque aucune différence notable entre les caractéristiques démographiques des patients qui sont passés à l'essai de prolongation 160902 et celle des patients qui n'ont pas poursuivi.

#### Efficacité

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés en se concentrant sur les résultats obtenus au cours de la période 2 de l'essai 160603, soit lorsque les patients sont traités par l'IgHy10. Soulignons que dans l'essai 160603, on ne peut comparer le traitement par l'IgHy10 (période 2) à celui par les IgIV (période 1), car cet essai n'a pas été conçu pour évaluer cette comparaison.

#### Infections

Pour l'analyse du critère d'évaluation principal de l'essai 160603, l'hypothèse nulle est la survenue d'au moins une IBAGV par patient par année et la contrehypothèse est la survenue

de moins d'une IBAGV par patient par année, conformément aux directives réglementaires de la FDA. Aucune comparaison entre l'IgHy10 et d'autres traitements de substitution des Ig ne sont disponibles. Au total, deux IBAGV sont survenues au cours de la période 2 correspondant au traitement par l'IgHy10; ces deux cas sont des pneumonies bactériennes qui ont été traitées par des antibiotiques administrés par voie orale, sans hospitalisation. Cela correspond à un taux de 0,025 IBAGV par année (limite supérieure de l'intervalle de confiance [IC] à 99 % = 0,046). Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen sont d'avis que ce taux est conforme à ce que l'on s'attendrait d'un traitement de substitution des Ig. On ne mentionne aucun taux d'IBAGV durant la période 1 correspondant au traitement par des IgIV. Le taux d'IBAGV par année avant la période de suivi de l'innocuité est semblable parmi les 66 patients qui sont passés à l'essai de prolongation 160902 (0,020; limite supérieure de l'IC à 99 % = 0,045).

Dans l'essai 160603, le taux d'infections de tous types déclarées durant la période 1 correspondant au traitement par les IgIV est de 4,51 infections par année (IC à 95 % de 3,50 à 5,69). Au cours de la période 2 correspondant au traitement par l'IgHy10, le taux d'infections de tous types est de 2,97 infections par année (IC à 95 % de 2,51 à 3,47). Dans l'essai de prolongation 160902, le taux d'infections de tous types au cours du traitement par l'IgHy10 est de 2,86 infections par année (IC à 95 % de 2,36 à 3,43).

En outre, Wasserman et ses collaborateurs (2016) ont effectué une analyse à postériori des patients de l'essai 160603 et de l'essai 160902, de la première administration de l'IgHy10 à la fin du traitement. Le taux annuel d'infections et le taux annuel d'IBAGV durant le traitement par l'IgHy10 sont présentés par groupe d'âge (moins de 18 ans et 18 ans ou plus). Chez les patients de 18 ans ou plus (n = 59), le taux d'infections est de 2,98 par année (IC à 95 % de 2,56 à 3,44) et le taux d'IBAGV est de 0,01 par année (limite supérieure de l'IC à 99 % = 0,02). Le taux d'infections et le taux d'IBAGV concordent avec les résultats présentés dans chacun des essais.

### *Taux d'immunoglobulines*

L'essai pivot et l'essai de prolongation évaluent les taux résiduels d'IgG. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que le taux résiduel d'IgG est évalué régulièrement dans la pratique clinique et utilisé comme indicateur de la capacité à prévenir les infections et les affections comorbides liées à la maladie. D'après des recommandations publiées concernant le traitement de substitution des Ig, le taux résiduel d'IgG devrait dépasser 5 g/l et idéalement être supérieur à 7 g/l. Au début de l'essai 160603, les taux résiduels sériques médians d'IgG sont d'environ 10 g/l. Chez les patients âgés d'au moins 12 ans, le taux résiduel médian d'IgG est de 10,70 g/l (IC à 95 % de 9,46 à 11,80). Les taux résiduels d'IgG pendant la période 2 correspondant au traitement par l'IgHy10 semblent comparables à ceux obtenus pendant la période 1 correspondant au traitement par des IgIV.

Dans l'essai de prolongation 160902, on demande aux patients d'augmenter la fréquence d'administration de l'IgHy10 à un intervalle de deux ou de trois semaines pendant au moins quatre mois pour évaluer l'effet de la variation des intervalles de doses sur le taux d'IgG. En résumé, le taux résiduel d'IgG à l'état d'équilibre se maintient à un taux médian d'au moins 10 g/l à un intervalle d'administration des doses de deux, de trois ou de quatre semaines. Après quatre mois, les patients ont le choix de revenir à leur intervalle d'administration initial ou de maintenir l'intervalle d'administration de deux ou de trois semaines (17 des 66 patients [25,8 %] ont maintenu un intervalle d'administration de deux semaines pendant plus de quatre mois). On mentionne également le rapport entre les taux résiduels d'IgG mesurés à la fin de la période de suivi de l'innocuité et ceux mesurés à la fin du traitement par l'IgHy10,

qui indique que le taux d'IgG se maintient ou augmente après l'arrêt de l'hyaluronidase sur une période d'environ 1,5 an (la durée moyenne du traitement est de 565,9 jours, écart-type [ÉT] = 211,8). Bien que les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que le taux d'IgG est évalué régulièrement et utile comme point de référence, ils font également remarquer que les décisions relatives au traitement reposent principalement sur les évaluations cliniques du patient plutôt que seulement sur les valeurs de laboratoire.

### ***Utilisation d'antibiotiques***

Les critères d'évaluation liés à l'utilisation d'antibiotiques sont importants aux yeux des cliniciens et des patients. L'utilisation d'antibiotiques est rapportée sous forme d'une estimation ponctuelle du nombre de jours par mois que le patient prend des antibiotiques. Sur la base de cette information, on estime que durant le traitement par l'IgHy10 dans l'essai 160603, les patients prennent des antibiotiques 1,68 jour par mois (IC à 95 % de 1,29 à 2,16). Dans l'essai de prolongation (essai 160902), l'estimation ponctuelle du nombre de jours que les patients prennent des antibiotiques est mentionnée par année. Pendant la période du traitement par l'IgHy10, soit avant la période de suivi de l'innocuité, les patients prennent des antibiotiques 64,03 jours par année (IC à 95 % de 45,16 à 87,54). Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent que la fréquence d'utilisation des antibiotiques est plus élevée que celle attendue, soulignant qu'il est rare que les patients prennent des antibiotiques tous les mois. Les patients qui ne peuvent cesser la prise d'antibiotiques en prophylaxie sont exclus des essais, et l'administration concomitante d'antibiotiques en prophylaxie n'est pas permise durant les essais, car cela risque de surestimer l'utilisation des antibiotiques dans les essais; toutefois, l'ampleur de la surestimation est difficile à déterminer, car on ne mentionne pas la proportion de patients qui prenaient des antibiotiques en prophylaxie avant le début de l'essai. Par conséquent, une incertitude importante est associée aux résultats relatifs à l'utilisation d'antibiotiques.

### ***Qualité de vie liée à la santé***

Dans l'essai 160603 et l'essai de prolongation 160902, la QVLS est évaluée à l'aide des questionnaires PEDS-QL et SF-36 et les résultats sont présentés par groupe d'âge (de 2 ans à moins de 7 ans, de 7 ans à moins de 14 ans et 14 ans ou plus). Des données probantes appuient la validité, la fiabilité et la sensibilité des questionnaires PEDS-QL et SF-36, mais pas chez les patients atteints d'un déficit immunitaire. Dans l'essai 160603, les médianes des scores sommaires des composantes mentale et physique du questionnaire SF-36 chez les patients de 14 ans ou plus sont respectivement de 52,2 (étendue de 21,5 à 70,8) et de 44,8 (étendue de 13,1 à 61,1). Ces résultats sur la QVLS sont semblables à ceux de l'essai de prolongation; les médianes des scores sommaires des composantes mentale et physique sont respectivement de 51,0 (étendue de 25,3 à 56,9) et de 48,7 (étendue de 11,6 à 52,9). Bien qu'elles soient limitées par les méthodes d'analyse et la taille de l'échantillon, les données probantes laissent supposer que la QVLS demeure la même après le traitement par l'IgHy10.

### ***Tolérance et adhésion thérapeutique***

Dans l'essai 160603, 77 des 87 patients (89 %) et 350 des 365 perfusions (96 %) n'ont pas nécessité de diminution, d'interruption, ni d'arrêt de la perfusion en raison de problèmes de tolérance pendant l'administration des IgIV au cours de la période 1. Durant le traitement par l'IgHy10 au cours de la période 2, 68 des 81 patients (84 %) et 1 103 des 1 129 perfusions (98 %) n'ont pas nécessité de diminution, d'interruption, ni d'arrêt de la perfusion en raison de problèmes de tolérance. Les résultats obtenus chez les patients recevant le traitement par l'IgHy10 au cours de l'essai de prolongation 160902 sont semblables à ceux constatés dans l'essai 160603.

L'un des principaux avantages attendus de l'IgHy10 est la capacité d'administrer le traitement à domicile, et ce, moins souvent que les IgSC classiques, améliorant ainsi la commodité et limitant les répercussions du traitement sur la vie du patient. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS indiquent qu'ils s'attendent à ce que la majorité des patients (plus de 90 %) puissent s'administrer l'IgHy10 à domicile, tout comme ce qu'ils constatent dans la pratique clinique pour les IgSC classiques. Or, durant la période 2 de l'essai 160603, 282 des 1 129 perfusions (25 %) sont administrées à domicile, dont 231 (82 % des perfusions à domicile ou 20,5 % de toutes les perfusions) sont administrées sans intervention infirmière, et la majorité des perfusions d'IgHy10 (847 des 1,129 ou 75,0 %) sont administrées à un centre participant à l'essai. Les perfusions doivent avoir lieu au centre participant jusqu'à ce qu'au moins deux perfusions administrées à l'intervalle de perfusion maximal soient tolérées, mais les données disponibles ne permettent pas de connaître la proportion des perfusions qui sont soumises à cette exigence. Pendant le traitement par l'IgHy10 (avant la période de suivi de l'innocuité) de l'essai de prolongation 160902, 64 % des patients et 52 % de toutes les perfusions ont nécessité de l'aide pour la perfusion à domicile. Les raisons pour lesquelles les patients n'ont pu continuer de s'administrer les perfusions à domicile sont des raisons d'ordre médical (9 des 63 patients ou 14,3 %), à cause d'un membre de la famille (10 des 63 patients ou 15,9 %) ou pour d'autres raisons (37 des 63 patients ou 58,7 %). Aucune information supplémentaire n'est fournie concernant les raisons pour lesquelles les patients n'ont pu s'administrer les perfusions à domicile. En outre, on ne sait pas si la capacité de s'administrer l'IgHy10 s'améliore au fil du temps.

#### ***Utilisation des soins de santé et productivité***

Les critères d'évaluation liés à l'utilisation des soins de santé et à la productivité sont d'importance pour les cliniciens et les patients. Une estimation ponctuelle du nombre de consultations auprès d'un médecin pour des soins de courte durée, de jours d'hospitalisation et de jours d'hospitalisation à cause d'une infection est présentée par mois dans l'essai 160603 et par année dans l'essai 160902.

Dans l'essai 160603, les patients rapportent une fréquence des consultations auprès d'un médecin pour des soins de courte durée d'environ 0,40 jour par mois (IC à 95 % de 0,32 à 0,49) pendant leur traitement par l'IgHy10. On ne constate aucune différence importante entre la fréquence des consultations auprès du médecin rapportées au cours du traitement par l'IgHy10 (après la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique) et celle des consultations rapportées au cours du traitement par les IgIV durant la période 1 (0,33 jour par mois; IC à 95 % de 0,23 à 0,45). Le nombre de jours par mois d'hospitalisation et d'hospitalisation à cause d'une infection est semblable pour la période 1 et la période 2, les IC des estimations ponctuelles se chevauchant. Le nombre de jours d'hospitalisation par mois est de 0,06 (IC à 95 % de 0,03 à 0,10) pendant le traitement par les IgIV et de 0,02 (IC à 95 % de 0,01 à 0,03) pendant le traitement par l'IgHy10. On ne sait pas si les jours passés à l'hôpital par mois comprennent le temps passé à l'hôpital pour les perfusions. Le nombre de jours par mois d'hospitalisation à cause d'une infection est de 0,03 (IC à 95 % de 0,01 à 0,05) pendant le traitement par les IgIV et de 0 pendant le traitement par l'IgHy10. Ne passer aucune journée à l'hôpital est l'un des objectifs thérapeutiques du patient atteint d'un déficit immunitaire humoral; par conséquent, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS considèrent ces résultats comme étant d'importance clinique. Dans l'ensemble, ces résultats qui décrivent l'utilisation des soins de santé et la productivité laissent supposer que la perturbation de la vie quotidienne des patients est minime, car le nombre de consultations auprès d'un médecin pour des soins de courte durée, de jours d'hospitalisation et de jours d'hospitalisation à cause d'une infection est inférieur à un jour par mois par patient. Des évaluations similaires

effectuées dans l'essai de prolongation donnent des résultats comparables, mais ils sont présentés par année.

Dans l'essai 160603, l'estimation ponctuelle des jours d'absence de l'école ou du travail est inférieure à un jour par mois, à environ 0,28 jour par mois (IC à 95 % de 0,20 à 0,37) au cours du traitement par l'IgHy10 (période 2 après la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique) et à environ 0,23 jour par mois (IC à 95 % de 0,15 à 0,34) au cours du traitement par les IgIV (durant la période 1). Cela laisse supposer que les patients ont connu une perturbation minimale au cours du traitement de substitution des Ig de l'essai sur la base des jours d'absence du travail ou de l'école.

### Innocuité

Le taux global d'EI pendant le traitement par l'IgHy10 est de 13,40 par patient durant la période 2 de l'essai 160603 et de 19,75 par patient avant la phase de suivi de l'innocuité de l'essai de prolongation 160902. À titre de référence, l'exposition moyenne à l'IgHy10 de l'essai 160603 est de 38 jours (ÉT = 10) au cours de la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique, suivie de 368 jours (ÉT = 104) après cette période. Dans l'essai 160902, les patients sont exposés à l'IgHy10 pendant 566 jours (ÉT = 212) en moyenne. Le taux d'EI est de 4,45 par patient au cours du traitement par les IgIV de l'essai 160603 et de 7,78 par patient au cours du suivi de l'innocuité avec les IgIV ou les IgSC sans hyaluronidase durant l'étude de prolongation. L'EI survenu le plus souvent au cours du traitement par l'IgHy10 est la douleur au point de perfusion, qui est survenue à un taux de 1,14 événement par patient; les EI suivants sont survenus à un taux inférieur à un événement par patient : céphalée, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, asthme, nausée, fatigue, myalgie, prurit au point de perfusion et infection virale des voies respiratoires supérieures. Durant l'essai de prolongation sur l'innocuité, l'essai 160902, le taux global d'EI est de 19,75 par patient au cours du traitement par l'IgHy10. Le taux d'EI locaux est de 2,62 par patient et le taux d'EI généraux est de 17,13 par patient (y compris les infections) ou 12,71 par patient (sans les infections).

Par ailleurs, des EI sont survenus au cours de la période 2, après la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique. Dans l'ensemble, 53,1 % des patients font état d'un EI local. Les EI locaux survenus le plus souvent sont la douleur, l'inconfort, l'érythème et le prurit au point de perfusion. À partir des données probantes disponibles sur l'innocuité, on ne peut dire si les EI locaux sont expressément liés à l'hyaluronidase ou aux IgSC. Les EI généraux survenus le plus souvent sont la céphalée (30 % des patients), l'asthme (17 %), la nausée (15 %), la pyrexie (15 %) et la fatigue (15 %); les EI suivants sont survenus chez moins de 15 % des patients : myalgie, vomissements, arthralgie, étourdissements et diarrhée. En outre, une analyse intégrée effectuée à postériori des critères d'évaluation de l'innocuité de l'essai 160603 et de l'essai 160902 rend compte du taux global d'EI généraux et d'EI locaux (sans les infections) par groupe d'âge (moins de 18 ans et 18 ans ou plus). Parmi les adultes (18 ans ou plus), 1 200 EI généraux sont survenus, correspondant à un taux de 8,63 EI par année-patient. Dans le cas des EI locaux, 429 EI sont survenus parmi les adultes, correspondant à un taux de 3,08 EI par année-patient.

Au total, deux décès sont survenus pendant les essais, tous deux au cours de l'essai 160902. Ces décès ont pour cause des effets toxiques liés à divers agents (n = 1) et un arrêt cardiaque (n = 1); aucun de ces décès n'est attribuable aux traitements à l'étude. Peu d'EIG sont survenus; 22 patients ont déclaré un EIG dans l'essai 160603 et dans l'essai 160902. Deux EIG attribuables à une maladie pulmonaire obstructive chronique sont survenus, qui sont les seuls EIG déclarés plus d'une fois.

La majorité des effets néfastes notables relevés dans le protocole de la revue systématique sont représentés dans la déclaration normalisée des résultats relatifs à l'innocuité. Au cours du traitement par l'IgHy10 de l'essai 160603, les effets généraux inclus dans les effets néfastes notables sont survenus à un taux inférieur à un EI par patient, comme il est décrit précédemment dans le cas de l'ensemble des EI. La douleur au point de perfusion est l'EI lié à la perfusion survenu le plus souvent (1,14 EI par patient) et les autres événements liés à la perfusion sont survenus à un taux inférieur à un EI par patient. Dans le cas des réactions locales, l'enflure ou l'œdème et la dermatite de contact sont survenus à un taux inférieur à un EI par patient, tout comme l'hypersensibilité au point de perfusion et les thromboses. Aucun cas d'hypersensibilité, d'anaphylaxie, de thrombocytopénie, d'insuffisance rénale aiguë ou de méningite aseptique n'est survenu chez les patients recevant l'IgHy10 au cours de la période 2.

### Évaluation critique

Les données probantes visant à établir l'innocuité et l'efficacité de l'IgHy10 reposent sur deux essais ouverts à un seul groupe d'intervention. Aucun groupe témoin historique ni groupe de comparaison simultané n'est utilisé; par conséquent, il n'y a pas de contrôle des facteurs de confusion potentiels. En outre, il est impossible d'établir un lien de causalité pour les critères d'évaluation présentés dans les essais, comme le taux annuel d'infections, qui manque de contexte ou d'un point de référence pour l'évaluation. Le devis à un seul groupe d'intervention est également un problème particulier dans l'évaluation de l'innocuité, sans oublier les résultats rapportés sous la forme d'un taux par patient ou par perfusion. Bien que cela puisse expliquer en partie la durée variable du traitement dans chacune des périodes d'observation, on ne connaît pas la proportion de patients qui subit un EI particulier, sauf dans le cas des EI signalés souvent au cours du traitement par l'IgHy10 de l'essai 160603. Le devis ouvert des essais ne devrait pas avoir eu une incidence sur la plupart des critères d'évaluation d'intérêt de cet examen, y compris le critère d'évaluation principal de l'essai pivot; toutefois, les résultats rapportés par les patients, comme ceux liés à la QVLS, à la tolérabilité et à l'adhésion thérapeutique, et les résultats relatifs à l'innocuité peuvent avoir été influencés sur la base des croyances du patient par rapport à l'IgHy10. Le risque de biais d'attrition est une source de préoccupations en raison du taux global d'abandon de l'essai 160603, où 21 % des patients ont abandonné l'essai en raison surtout d'une demande du patient ou d'EI. De plus, 43 % des patients âgés entre 2 ans et moins de 12 ans (N = 14) de l'essai 160603 ont abandonné l'essai en raison soit d'une demande de retrait (29 %) ou d'EI (14 %). Par conséquent, les résultats de l'essai sont probablement biaisés à l'avantage de l'IgHy10, car les données analysées reposent en grande partie sur les patients qui n'ont pas abandonné l'essai. Bien que le choix des mesures des critères d'évaluation des essais soit jugé pertinent sur le plan clinique, les méthodes d'analyse entravent la capacité d'interpréter de façon valable les résultats. Des analyses statistiques ne sont utilisées que pour le critère d'évaluation principal de l'essai 160603; par conséquent, la multiplicité ne constitue pas un problème. Les variations à l'intérieur des groupes ne sont généralement pas déclarées, car les résultats sont analysés sous forme de taux ou résumés au moyen de données statistiques descriptives.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'ont aucune crainte concernant la généralisabilité des données probantes aux groupes de patients exclus des essais (comme les femmes enceintes, les patients atteints d'un déficit en IgA, les patients qui doivent prendre des antibiotiques à action générale en prophylaxie ou les patients atteints de certaines affections préexistantes) ou au patient canadien en particulier, même si seulement un centre canadien participe aux essais. Ils n'ont également aucune crainte concernant la généralisabilité aux patients atteints d'un déficit immunitaire humoral secondaire, aux

patients qui n'ont jamais suivi un traitement de substitution des Ig ou aux patients chez qui le taux sérique d'IgG est faible. L'administration concomitante d'antibiotiques en prophylaxie et les médicaments utilisés avant l'administration des IgIV ou des IgSC sont évités, si possible, durant les essais, mais leur usage est courant dans la pratique clinique. D'après les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen, un système de soutien et de formation à domicile serait mis en œuvre pour faciliter l'administration de l'IgHy10 à domicile, mais la surveillance dans les essais est plus intensive que ce que l'on constaterait dans la pratique clinique. L'IgHy10 n'est également pas étudié chez les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral secondaire, malgré une proposition d'indication et une demande de remboursement pour cette population de patients. Toutefois, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS sont à l'aise d'extrapoler les données probantes relatives à l'efficacité chez les patients atteints d'un déficit immunitaire humoral primitif aux patients atteints d'un déficit immunitaire humoral secondaire.

### Données probantes indirectes

Aucune donnée probante indirecte qui concorde avec les critères d'inclusion et d'exclusion du présent examen n'a été soumise par le promoteur ni relevée dans la revue de la documentation de l'ACMTS.

### Autres données probantes pertinentes

#### Essai soumis par le promoteur dans lequel des adultes passent des IgSC classiques à l'IgHy10 (NCT02881437)

##### *Description de l'étude*

L'essai NCT02881437 est un essai prospectif de phase IV non randomisé, à un seul groupe d'intervention et mené en mode ouvert qui comble une lacune importante concernant la comparaison entre les IgSC classiques et l'IgHy10. Il vise principalement à examiner chez des adultes (18 ans ou plus) atteints d'un DIP nécessitant un traitement de substitution des Ig la différence entre le taux résiduel d'IgG à l'état d'équilibre au cours du traitement par des IgSC classiques (principalement une fois par semaine) et le taux résiduel d'IgG à l'état d'équilibre après le passage à l'administration de l'IgHy10 toutes les deux semaines à des doses équivalentes. Parmi les 22 patients recrutés, l'âge médian est de 45,0 ans (écart interquartile [EIQ] de 32,0 à 54,0) et 68,2 % sont des femmes.

Cet essai commence par une phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique d'une semaine (IgHy10 administré par voie sous-cutanée au quart de la dose mensuelle habituelle des IgSC classiques) commençant une semaine après la dernière perfusion d'IgSC classiques avant le début de l'essai. Par la suite, les perfusions d'IgHy10 par voie sous-cutanée ont lieu toutes les deux semaines à la moitié de la dose mensuelle initiale des IgSC classiques, et on effectue des mesures de suivi au troisième et au sixième mois.

##### *Résultats*

La variation moyenne du taux résiduel des IgG à l'état d'équilibre lors du passage des IgSC classiques à l'IgHy10 est de -0,30 g/l (ÉT = 1,54) après trois mois et de -0,29 g/l (ÉT = 1,35) après six mois (n = 16). Au total, 11 patients sur 19 (57,9 %) ont connu au moins une infection au cours des trois premiers mois du suivi, cette proportion étant de 8 patients sur 17 (47,1 %) au cours de la période entre le troisième et le sixième mois du suivi. La variation moyenne du score sommaire de la composante physique du questionnaire SF-36 est de -0,90 (ÉT = 4,37) du début de l'essai au troisième mois et de -2,67 (ÉT = 5,17) du troisième au sixième mois (n = 12); la variation moyenne du score sommaire de la composante mentale est de

-2,67 (ÉT = 5,17) du début de l'essai au troisième mois et de 1,33 (ÉT = 5,13) du troisième au sixième mois (n = 14).

Au total, 21 des 22 patients (95,5 %) ont connu au moins un EI local et tous ont connu au moins un EI général entre le début de l'essai et le troisième mois du suivi; 12 des 22 patients (66,7 %) ont connu au moins un EI local et 16 des 22 patients (88,9 %) ont connu au moins un EI général entre le troisième et le sixième mois du suivi. Les EI signalés souvent sont semblables à ceux survenus au cours des essais pivots.

### *Évaluation critique*

Plusieurs préoccupations relatives à la validité interne limitent la certitude des conclusions qui peuvent être tirées, les principales étant qu'il n'y a aucun groupe témoin et que l'on ne tient pas compte des facteurs de confusion. Par conséquent, aucun lien causal ne peut être établi. Bien que les critères d'inclusion et d'exclusion soient clairs, certains détails relatifs à la répartition des participants sont limités (c.-à-d. nombre de patients soumis à la sélection par rapport à ceux choisis). Le devis ouvert est susceptible d'avoir teinté d'un biais les critères d'évaluation subjectifs (sens du biais ambigu). On compte beaucoup de pertes au suivi (6 patients sur 22, soit 37 %), ce qui réduit la fiabilité des résultats relatifs à la QVLS. Les analyses statistiques n'ont fait l'objet d'aucun ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples.

Malgré certaines différences relatives au contexte (tous les centres participant à l'essai sont en France) et une population admissible plus restreinte que ce que l'on constaterait dans la pratique clinique, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'expriment aucune réserve quant à la possibilité de généraliser les données probantes aux adultes canadiens. L'applicabilité de ces résultats aux enfants est moins claire. L'exposition aux traitements à l'étude semble concorder avec la monographie du produit, mise à part la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique (non décrite dans la monographie). Les critères d'évaluation sont pertinents sur le plan clinique, bien que les cliniciens experts indiquent qu'ils ne se fieraient pas uniquement au taux résiduel d'IgG dans la prise de décision clinique. Il se peut que la taille de l'échantillon et la durée du suivi soient insuffisantes pour faire ressortir des effets néfastes rares ou à long terme.

### **Essai soumis par le promoteur sur l'innocuité de l'IgHy10 chez des femmes enceintes et leur enfant (essai de registre 161301)**

#### *Description de l'étude*

L'essai 161301 est un essai de registre qui fournit des données sur l'innocuité de l'IgHy10 chez des femmes qui ont déjà été traitées ainsi que leur nouveau-né – une population exclue des essais pivots. Toutes les femmes enceintes qui ont déjà été traitées par l'IgHy10 sont admissibles à l'un des deux groupes de l'essai : poursuite du traitement par l'IgHy10 pendant la grossesse (groupe de l'IgHy10) ou passage à un autre traitement de substitution des Ig ou à un autre traitement (groupe du changement de produit). Neuf femmes enceintes ont été recrutées; leur âge médian est de 34,0 ans (EIQ de 32,0 à 36,0), elles sont principalement d'origine ethnique autre qu'hispanique ou latine (8 des 9 patientes, 88,9 %) et elles sont toutes de race blanche. Au total, sept enfants ont été recrutés dans l'essai. Les patientes consultent leur médecin et sont traitées selon la pratique médicale courante. L'essai présente des données sur le traitement par l'IgHy10 pour six mères (85,7 %) du groupe de l'IgHy10. Parmi ces patientes, le nombre médian de perfusions est de 4 (EIQ de 1,5 à 5,75), administrées à un intervalle de trois ou de quatre semaines.

### Résultats

Parmi les 9 mères, 4 (44,4 %) ont connu au moins un EI : 3 (42,9 %) dans le groupe de l'IgHy10 et 1 (50,0 %) dans celui du changement de produit. Aucun EI local ou immunologique n'est survenu. Une mère (11,1 %) du groupe de l'IgHy10 a connu un EIG. Aucun EI menant au décès ni abandon pour cause d'EI n'est survenu. Quatre mères (44,4 %) (deux dans chaque groupe) ont subi un dépistage des anticorps anti-rHuPH20 (contre l'hyaluronidase humaine recombinante); le résultat est négatif dans tous les cas (titre inférieur à 160). Huit mères (88,9 %) ont fourni des données sur l'issue de la grossesse; tous les enfants sont nés vivants et un accouchement par césarienne est survenu dans le groupe de l'IgHy10.

Les enfants sont nés après une durée médiane de 38,0 semaines de grossesse (EIQ de 37,0 à 40,0); le poids, la longueur et le périmètre crânien sont dans les limites de la normale dans tous les cas. Deux enfants (40,0 %) du groupe de l'IgHy10 présentent des malformations congénitales. Au cours de la période de suivi, six enfants (85,7 %) ont connu au moins un EI : cinq (100 %) dans le groupe de l'IgHy10 et un (50,0 %) dans celui du changement de produit. Deux enfants (40,0 %) du groupe de l'IgHy10 ont connu un EIG. Aucun EI menant au décès ni abandon pour cause d'EI n'est survenu.

### Évaluation critique

Plusieurs préoccupations relatives à la validité interne limitent la certitude des conclusions qui peuvent être tirées, les principales étant qu'il n'y a aucun groupe témoin et que l'on ne tient pas compte des facteurs de confusion. Par conséquent, aucun lien causal ne peut être établi. Aucune vérification d'hypothèse statistique n'a été réalisée. Un biais de sélection est possible, car le nombre de mères recrutées dans l'essai est très peu élevé ( $n = 9$ ) et on ne sait pas avec certitude si des femmes provenant de différents centres seraient systématiquement différentes. Comme il s'agit d'un essai mené en mode ouvert, les critères d'évaluation subjectifs peuvent être teintés d'un biais; toutefois, le sens du biais n'est pas clair. La plupart des données ont été recueillies rétrospectivement, ce qui peut avoir une incidence négative sur la qualité et l'exhaustivité. Dans le groupe de l'IgHy10, 29 % des mères ont été perdues de vue au cours du suivi, ce qui peut biaiser les données relatives aux EI à l'avantage de l'IgHy10.

Malgré certaines différences relatives au contexte (tous les centres participant à l'essai sont en Europe ou aux États-Unis) et une population admissible plus restreinte que ce que l'on constaterait dans la pratique clinique, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS n'expriment aucune réserve quant à la possibilité de généraliser les données probantes aux patients vivants au Canada. La posologie et l'administration de l'IgHy10 semblent en conformité avec celles approuvées par Santé Canada; toutefois, les femmes enceintes ne sont pas l'une des populations visées par l'indication figurant dans la monographie du produit. Les résultats relatifs aux effets néfastes semblent être d'importance clinique, mais aucun résultat relatif à l'efficacité n'a été recueilli. La taille de l'échantillon et la durée du suivi sont probablement insuffisantes pour faire ressortir des effets néfastes rares ou à long terme.

### Essais d'innocuité postautorisation et essai de registre de patients

Les résultats de deux essais d'innocuité postautorisation, Global PASS (NCT02593188) et EU PASS (EUPAS5812), et d'un essai de registre de patients, FIGARO (NCT03054181), ont été soumis par le promoteur comme données probantes à l'appui. L'essai Global PASS ( $N = 264$ ), mené aux États-Unis, et l'essai EU PASS ( $N = 106$ ), mené en Europe, sont des essais d'innocuité postautorisation non interventionnels, ouverts, sans comparateur, prospectifs et multicentriques qui évaluent l'innocuité à long terme de l'IgHy10 dans des conditions cliniques normales. L'essai Global PASS a été mené entre 2015 et 2021 et a

recruté des patients atteints d'un DIP. L'essai EU PASS a été mené entre 2014 et 2021 et a recruté des patients chez qui l'on a prescrit un traitement contre un DIP ou un DIS. L'essai Global PASS indique que 56 % des 909 perfusions ont été administrées par les patients à domicile. L'essai EU PASS fait état de la proportion des traitements qui ont été administrés dans un centre de soins cliniques et à domicile, par année depuis le premier traitement facilité de substitution des Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSCf). Au cours de la première année, 91,2 % (n = 83 patients, 909 perfusions) des traitements ont été administrés à domicile, cette proportion étant de 93,2 % (n = 556 patients, 600 perfusions) la deuxième année, de 93,2 % (n = 28 patients, 237 perfusions) la troisième année et de 85,2 % (n = 12 patients, 54 perfusions) après la troisième année. L'essai FIGARO est un essai d'observation à long terme sur l'utilisation et les résultats de l'IgHy10 dans des conditions de pratique clinique de tous les jours. Il a été mené en Europe entre 2016 et 2021 et a recruté 156 patients atteints d'un DIP ou d'un DIS. Les données disponibles proviennent de 154 patients, dont 13 sont des enfants (moins de 18 ans), 120 sont des adultes (de 18 ans à 64 ans) et 21 sont des personnes âgées (au moins 65 ans); les résultats sont analysés par groupe d'âge. L'essai FIGARO indique que 81,7 % des adultes et 57,1 % des personnes âgées se sont administré le traitement à domicile.

D'après les résultats fournis par le promoteur concernant les perfusions administrées à domicile dans les essais Global PASS, EU PASS et FIGARO, la capacité de s'administrer le traitement à domicile est meilleure en situation réelle d'utilisation que dans le contexte d'un essai clinique. Toutefois, la généralisabilité de ces données probantes aux patients traités dans la pratique clinique canadienne demeure inconnue. En outre, l'interprétation de ces données probantes supplémentaires devrait tenir compte des limites associées aux essais fournissant des données probantes du monde réel.

### Analyse effectuée à postériori

Une analyse effectuée à postériori de trois essais par Wasserman et ses collaborateurs (2021), comprenant un sous-ensemble de patients atteints d'un déficit immunitaire primitif qui ont participé à trois essais cliniques sans comparateur ouverts consécutifs sur un traitement par IgG, a été soumise par le promoteur comme données probantes à l'appui. Deux de ces trois essais sont l'essai 160603 et l'essai 160902, qui ont servi à la revue systématique concernant HyQvia effectuée par l'ACMTS. L'analyse rétrospective effectuée à postériori comprend 30 patients qui ont reçu au moins une perfusion de chaque type de traitement (c.-à-d. IgIV, IgSC classique et IgSC facilité) et vise à évaluer l'efficacité (taux d'infections) et la tolérabilité des trois voies d'administration des IgG. La durée de l'exposition, le nombre total de perfusions et la dose moyenne d'IgG reçue durant une période de quatre semaines diffèrent entre les trois traitements. Comme il est indiqué dans la publication de Wasserman et coll. (2021), les limites de l'essai sont la petite taille de l'échantillon, le biais de sélection attribuable à une participation volontaire à l'essai et les variations d'une année à l'autre en ce qui concerne les infections extrahospitalières et autres facteurs qui varient au fil du temps et dont on ne peut tenir compte dans un devis d'essai séquentiel. L'analyse effectuée à postériori permet de conclure que dans les trois modes de traitement (IgIV, IgSC classique et IgSC facilité), les taux annualisés respectifs d'IBAGV (0; 0,09; 0,04) et d'infections de tous types (4,17; 3,68; 2,42) sont tous faibles.

## Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des couts
Population cible	Adultes atteints d'un DIP ou d'un DIS vivant au Canada, conformément à l'indication prévue de Santé Canada.
Traitement	Immunoglobulines humaines et hyaluronidase humaine recombinante (IgHy10)
Prix indiqué	91,8751 \$/g d'Ig à 10 % Offert dans les formats suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 g/25 ml et 200 unités/1,25 ml; 229,69 \$</li> <li>• 5 g/50 ml et 400 unités/2,5 ml; 459,37 \$</li> <li>• 10 g/100 ml et 800 unités/5 ml; 918,75 \$</li> <li>• 20 g/200 ml et 1 600 unités/10 ml; 1 837,50 \$</li> <li>• 30 g/300 ml et 2 400 unités/15 ml; 2 756,25 \$</li> </ul>
Cout du traitement	Au prix indiqué, le cout annuel de l'IgHy10 est estimé à 54 888 \$ par patient atteint d'un DIP ou d'un DIS.
Comparateurs	IgIV (mélange de comparateurs, dont Gamunex, IGIVnex, Gammagard Liquid, Gammagard S/D, Octagam, Panzyga et Privigen) IgSC (mélange de comparateurs, dont Cutaquig, Cuvitru, Hizentra et Xembify)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Horizon temporel	Un an
Principales sources de données	Essai 160603 (essai pivot) et essai 160902 (essai de prolongation) : essais de phase III, non randomisés, à un seul groupe d'intervention et menés en mode ouvert
Couts pris en compte	Couts d'acquisition des médicaments, couts d'hospitalisation, couts du matériel pour les perfusions et couts liés à la SCS
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'hypothèse d'une efficacité clinique semblable pour l'IgHy10, les IgIV et les IgSC utilisée pour appuyer la présentation d'une AMC est très incertaine. Les données probantes cliniques disponibles sur l'IgHy10 reposent sur deux essais non randomisés à un seul groupe d'intervention et menés en mode ouvert. Aucun de ces essais ne fournit de données probantes qui comparent l'efficacité et l'innocuité de l'IgHy10 par rapport à celles des IgIV et des IgSC; par conséquent, on ne connaît pas l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'IgHy10 par rapport aux IgIV et aux IgSC.</li> <li>• L'analyse du promoteur repose sur une population visée par une indication dépassée qui remonte à avant l'émission de l'avis de conformité.</li> <li>• Les prix des comparateurs IgIV et IgSC utilisés dans l'AMC sont très incertains et probablement surestimés.</li> <li>• Dans une AMC, les parts de marché ne devraient pas être utilisées pour agréger et établir la moyenne des couts des comparateurs IgIV et IgSC. Par ailleurs, ces parts de marché ne reflètent peut-être pas la répartition de ces traitements chez les populations visées par l'indication.</li> <li>• On suppose que la dose administrée aux patients atteints d'un DIP est différente de celle administrée à ceux atteints d'un DIS; en outre, l'administration d'une dose plus faible pour chaque produit IgIV et IgSC ne correspond pas à la dose administrée généralement dans la pratique clinique canadienne, ce qui sous-estime probablement le calcul des couts du médicament.</li> <li>• Les couts liés à la formation sur l'administration de l'IgHy10 ne font pas partie de l'AMC, ce qui sous-estime probablement les couts pertinents selon le point de vue d'un système public de soins de santé.</li> </ul>

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses qui comprennent l'exclusion des enfants atteints d'un DIP ou d'un DIS, la modification du prix de chacun des comparateurs IgIV et IgSC pour mieux refléter les prix du marché canadien, l'évaluation du cout différentiel de chaque comparateur IgIV et IgSC (plutôt que la pondération des classes de médicaments IgIV et IgSC) et la révision des hypothèses relatives à la posologie pour tenir compte des commentaires des cliniciens experts.</li> <li>• D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS :             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ chez les patients atteints d'un DIP ou d'un DIS, l'IgHy10 est associé à un cout différentiel par patient allant de 14 731 \$ à 35 250 \$ par rapport aux produits IgIV et à un cout différentiel par patient allant de 16 061 \$ à 22 821 \$ par rapport aux produits IgSC, sur un horizon temporel d'un an;</li> <li>◦ pour que le prix de l'IgHy10 soit comparable à celui du comparateur le moins cher dans le traitement du DIP et du DIS, une réduction de prix de 73 % de l'IgHy10 est nécessaire.</li> </ul> </li> <li>• L'ACMTS n'a pas été en mesure de lever l'incertitude associée à l'efficacité et à l'innocuité comparatives de l'IgHy10 par rapport aux IgIV et aux IgSC. Ainsi, une AMC est probablement inappropriée pour évaluer le rapport cout/efficacité de l'IgHy10, et ce rapport demeure inconnu.</li> </ul>

AMC = analyse de minimisation des couts; DIP = déficit immunitaire primitif; DIS = déficit immunitaire secondaire; IgHy10 = immunoglobulines (humaines) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante; IgIV = immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; IgSC = immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée; SCS = Société canadienne du sang

## Impact budgétaire

L'ACMTS soulève les limites clés suivantes dans l'analyse du promoteur : le scénario de référence soumis par le promoteur repose sur une population visée par une indication dépassée qui remonte à avant l'émission de l'avis de conformité; les prix des comparateurs IgIV et IgSC utilisés dans l'analyse d'impact budgétaire sont très incertains et probablement surestimés; il subsiste une incertitude importante concernant la part de marché dans le scénario de référence et dans le scénario du nouveau médicament; l'utilisation d'une dose plus faible pour chacun des produits IgIV et IgSC chez les patients atteints d'un DIP et chez ceux atteints d'un DIS ne correspond pas aux doses administrées généralement dans la pratique clinique canadienne chez ces deux populations de patients; plusieurs paramètres utilisés pour calculer la taille de la population admissible au traitement par l'IgHy10 sont incertains, dont la prévalence du DIP, la proportion de patients traités par des Ig et l'incidence annuelle du DIP; le taux d'abandon est probablement surestimé.

L'ACMTS a effectué de nouvelles analyses qui comprennent l'exclusion des enfants atteints d'un DIP ou d'un DIS, la modification du prix de chacun des comparateurs IgIV et IgSC pour mieux refléter les prix du marché canadien, la révision des estimations des parts de marché dans le scénario du nouveau médicament, la supposition que la dose administrée chez les patients atteints d'un DIP et ceux atteints d'un DIS serait la même, la révision de la dose pour chaque produit IgIV et IgSC et la modification du taux d'abandon.

Bien que le promoteur estime l'impact budgétaire de l'IgHy10 à 786 819 \$ sur trois ans, d'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire de l'introduction de ce médicament serait plutôt de 43 636 227 \$ la première année, de 62 188 520 \$ la deuxième année et de 80 037 821 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 185 862 568 \$.

## Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Andrew Shih et Peter Zed, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

**Date de la réunion (premier examen) :** Le 25 novembre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 28 avril 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.