

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

CUVITRU

Immunoglobulines normales (humaines)

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

Monographie officinale

Traitement de substitution des déficits immunitaires



Takeda Canada Inc.  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date d'approbation initiale :  
16 février 2017

Date de révision :  
26 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 256720

CUVITRU<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.

TAKEDA<sup>MC</sup> et le logo TAKEDA<sup>MD</sup> sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2021-03
---------------------------------	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	11
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>11</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>12</b>
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	23
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>25</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	25

9.4	Interactions médicament-médicament .....	25
9.5	Interactions médicament-aliment .....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	26
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>32</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>32</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....</b>	<b>33</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....</b>	<b>33</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>37</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	37
14.2	Résultats de l'étude .....	40
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>45</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>45</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>49</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

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

#### **1.1 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de CUVITRU n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 2 ans. Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient semblables à ceux observés chez les sujets adultes. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en pédiatrie pour obtenir les taux sériques souhaités d'IgG (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée chez un petit groupe de patients de 65 ans et plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction d'hypersensibilité générale grave à l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines humaines.
- Les patients présentant un déficit grave en IgA et des antécédents d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines.

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par des immunoglobulines ont été signalés, notamment un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde. Ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.
- Une thrombose peut survenir avec des immunoglobulines, y compris avec CUVITRU. Les facteurs de risque des accidents thromboemboliques comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation prolongée, hypovolémie grave, états

hypercoagulables, utilisation d'œstrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. Pour plus d'information, veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Accidents thrombotiques.

- Le médecin traitant doit discuter avec le patient des avantages et des risques de ce produit. Pour les patients présentant un risque de thrombose, CUVITRU doit être perfusé à la dose minimale et au débit le plus faible possible. Veiller à ce que les patients soient adéquatement hydratés avant l'administration. Il faut surveiller les signes et les symptômes de thrombose et mesurer la viscosité du sang chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**Pour administration sous-cutanée seulement.**

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

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

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

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le schéma posologique doit permettre d'obtenir une concentration minimale d'IgG (mesurée avant la perfusion subséquente) d'au moins 5 à 6 g/L et une cible qui se situe dans les valeurs de référence de l'IgG pour l'âge. Une dose d'attaque d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (de 1 à 2,5 mL/kg) de poids corporel peut être requise. Il peut être nécessaire de la fractionner en doses quotidiennes maximales de 0,1 à 0,15 g/kg échelonnées sur plusieurs jours. Une fois que les concentrations d'IgG ont atteint l'état d'équilibre, les doses d'entretien sont administrées à intervalles répétés jusqu'à l'obtention d'une dose mensuelle cumulative de l'ordre de 0,3 à 1,0 g/kg. Chaque dose doit être injectée à un point anatomique distinct.

Il est recommandé d'utiliser un débit d'administration initial de 10 mL/h/point de perfusion. Si CUVITRU est bien toléré (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)), le débit d'administration peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 20 mL/h/point de perfusion pour les deux premières perfusions. Il est possible d'utiliser plus d'une pompe à la fois. La quantité de produit perfusée dans un point donné est variable. Chez les nourrissons et les enfants, le point de perfusion peut être changé tous les 5 à 15 mL. Chez les adultes, les doses de plus de 30 mL peuvent être divisées selon la préférence du patient.

#### Patients traités auparavant par des immunoglobulines (humaines) intraveineuses (IgIV)

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

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

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

Pour les adaptations posologiques, voir la section intitulée Adaptation posologique ([Tableau 1](#)).

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

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

- Pour convertir la dose (en grammes) en millilitres (mL), multiplier la dose calculée (en grammes) par 5.

### **Adaptation posologique**

Afin d'orienter l'adaptation posologique, calculer la différence entre le taux sérique minimal cible d'IgG du patient et le taux résiduel d'IgG pendant le traitement par voie sous-cutanée. Repérer cette différence au [Tableau 1](#) et l'augmentation (ou la diminution) correspondante (en mL) de la dose hebdomadaire/bimensuelle selon le poids corporel du patient. Si la différence entre les taux résiduels mesurés et cibles est inférieure à 100 mg/dL, aucune adaptation n'est nécessaire. **Cependant, la réponse clinique du patient doit être le principal facteur à prendre en considération au moment d'effectuer une adaptation posologique.**

**Tableau 1 : Changement du volume à administrer une fois par semaine/une fois toutes les deux semaines pour obtenir le changement souhaité du taux résiduel d'IgG<sup>a</sup>**

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

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

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

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

#### **Pour les patients présentant un risque d'exposition à la rougeole :**

Si un patient a été exposé à la rougeole, veuillez consulter les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sup>1</sup> concernant la prophylaxie post-exposition contre la rougeole.

#### **4.4 Administration**

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

**Tableau 2 : Volume et débit de la perfusion\***

Paramètres liés à la perfusion	2 premières perfusions		Perfusions subséquentes	
	Patients pesant moins de 40 kg	Patients pesant au moins 40 kg	Patients pesant moins de 40 kg	Patients pesant au moins 40 kg
Volume (mL/point d'administration)	≤ 20	≤ 60	≤ 60	
Débit (mL/h/point d'administration)	de 10 à 20		≤ 60	

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

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

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

**Débit de perfusion :** Pour les deux premières perfusions de CUVITRU, le débit de perfusion recommandé est de 10 à 20 mL/h/point d'administration. Pour les perfusions suivantes, le débit de perfusion peut être augmenté à 60 mL/h/point d'administration, selon la tolérance (p. ex., 60 mg/h/point ×

---

<sup>1</sup> Tunis, MC *et coll.* Updated NACI recommendation for measles post-exposure prophylaxis. *CCDR*. 6 septembre 2018. Volume 44-49.

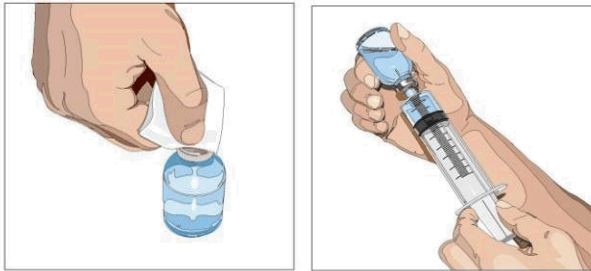


2 points = 120 mL/h). Pour les patients utilisant 4 points d'administration, le débit de perfusion maximal pour tous les points combinés est de 240 mL/h.

**Directives pour l'administration :**

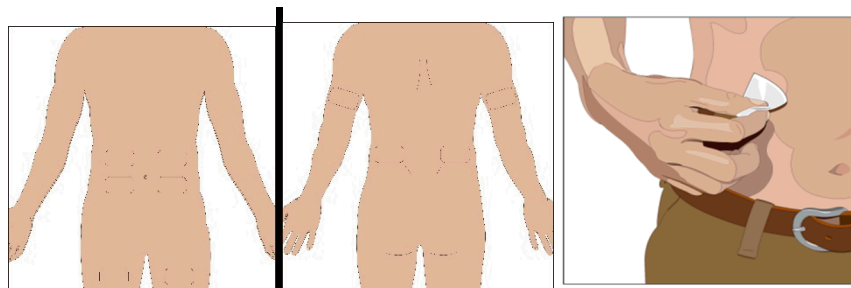
Utiliser une technique aseptique pendant la préparation et l'administration de CUVITRU par perfusion.

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



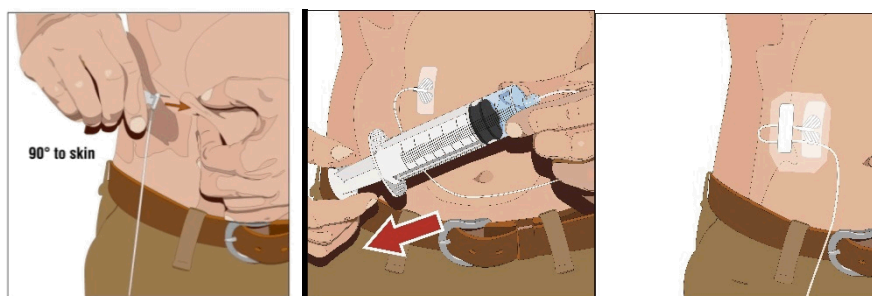
4. *Préparer la pompe à perfusion et la tubulure :*
  - Suivre les directives du fabricant pour amorcer la tubulure et utiliser la pompe.
  - Relier la seringue contenant CUVITRU au système d'aiguille.
  - Amorcer le système d'aiguille jusqu'à l'embout de l'aiguille.
5. *Préparer le ou les points de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

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



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

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



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

8. *Retirer la ou les aiguilles à administration sous-cutanée du ou des points de perfusion :*

À la fin de la perfusion, retirer le système d'aiguille et recouvrir d'un pansement protecteur. Jeter toute fiole partiellement utilisée et les fournitures jetables en suivant les exigences locales.

9. *Consigner la perfusion :*

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

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

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

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

Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques ne doivent pas recevoir de perfusions sous-cutanées à la maison avant que plusieurs traitements aient été administrés sous supervision médicale et tolérés (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, administrer la dose oubliée dès que possible, puis reprendre les traitements programmés le cas échéant.

## 5 SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition		Ingrédients non médicinaux
	Volume	Protéines	
Sous-cutanée	5 mL	1,0 g	Eau pour injection, glycine

	10 mL	2,0 g	
	20 mL	4,0 g	
	40 mL	8,0 g	
	50 mL	10,0g	

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

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

Pour connaître les présentations disponibles de CUVITRU, voir le [Tableau 3](#).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 [ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Ce produit médicamenteux est préparé à partir d'échantillons de plasma humain regroupés (pool plasmatique). Par conséquent, des agents étiologiques de maladies virales ou de cause indéterminée pourraient être présents.

### Généralités

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

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

## Cardiovasculaire

### *Accidents thrombotiques*

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

Envisager une première mesure de la viscosité du sang chez les patients présentant un risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun ou des taux élevés de triacylglycérols (triglycérides) à jeun, ou des gammopathies monoclonales. Pour les patients présentant un risque de thrombose, administrer CUVITRU à raison de la dose minimale et du débit de perfusion le plus faible possible. Veiller à ce que les patients soient adéquatement hydratés avant l'administration. Il faut surveiller les signes et les symptômes de thrombose et mesurer la viscosité du sang chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le procédé de fabrication actuel de Takeda est associé à la production d'agents ayant une faible activité procoagulante, comme cela a été mesuré par divers tests *in vitro* et *in vivo*.

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

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

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

## Hématologique

### *Hémolyse*

CUVITRU contient des anticorps propres aux groupes sanguins susceptibles d'agir comme hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des immunoglobulines sur les globules rouges, ce qui risque d'entraîner une réaction positive au test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs direct). Une anémie hémolytique différée peut se produire après un traitement par CUVITRU en raison d'une séquestration

accrue dans les globules rouges; on a signalé des cas d'hémolyse aiguë, correspondant à une hémolyse intravasculaire.

Les facteurs de risque suivants pourraient être liés à l'apparition d'une hémolyse : doses élevées (p. ex.,  $\geq 2$  g/kg, administration unique ou en doses fractionnées sur plusieurs jours) et groupe sanguin autre que O. La présence d'un état inflammatoire sous-jacent chez un patient peut augmenter le risque d'hémolyse, mais son rôle est incertain.

Surveiller la présence de signes et de symptômes cliniques d'hémolyse, notamment chez les patients présentant les facteurs de risque susmentionnés. Envisager de commander les analyses de laboratoire adéquates chez les patients présentant un risque accru, y compris la mesure du taux d'hémoglobine ou de la valeur de l'hématocrite avant la perfusion, ainsi que dans les 36 à 96 heures environ suivant la perfusion.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

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

### *Interférence avec les tests de laboratoire*

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

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

### **Neurologique**

#### *Syndrome de méningite aseptique (SMA)*

Des cas de SMA associés à l'utilisation d'immunoglobulines y compris CUVITRU ont été signalés (voir

8 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché**). Ce syndrome se manifeste généralement de quelques heures à deux jours après le traitement par des immunoglobulines. Le SMA peut être plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

Le SMA se caractérise par les signes et les symptômes suivants : céphalées intenses, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, douleurs accompagnant les mouvements oculaires, nausées et vomissements. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle souvent une pléocytose pouvant toucher plusieurs milliers de cellules (appartenant principalement à la lignée granulocytaire) par mm<sup>3</sup>, ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par décilitre, mais des résultats négatifs dans les cultures. Effectuer un examen neurologique approfondi, y compris des analyses du LCR, chez les patients présentant de tels signes et symptômes, afin d'écartier les autres causes de méningite. L'interruption du traitement par IgIV a produit une rémission du SMA sans séquelles en quelques jours.

### **Rénal**

Une dysfonction/insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale, une néphrose osmotique et le décès peuvent survenir pendant l'emploi d'un traitement par des immunoglobulines, en particulier avec ceux contenant du saccharose. CUVITRU ne contient pas de saccharose. Il faut vérifier que le patient n'est pas hypovolémique avant d'amorcer la perfusion de CUVITRU. Chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale, et ceux présentant des antécédents d'insuffisance rénale ou une prédisposition à l'insuffisance rénale aiguë (comme en cas de diabète sucré, d'un âge supérieur à 65 ans, d'hypovolémie, de septicémie, de paraprotéïnémie ou de patients recevant des médicaments néphrotoxiques), il faut surveiller la fonction rénale, envisager une dose inférieure et des administrations plus fréquentes (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients prédisposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Évaluer la fonction rénale, y compris le dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie, avant la première perfusion de CUVITRU et à intervalles appropriés par la suite. Si la fonction rénale se détériore, envisager d'arrêter le traitement par CUVITRU (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

CUVITRU n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction chez les animaux (voir 7.1.1 **Femmes enceintes**).

### **Respiratoire**

#### *Atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion*

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

Surveiller les réactions pulmonaires indésirables chez les patients. Si l'on soupçonne une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion, effectuer les tests qui s'imposent pour dépister la présence

d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA aussi bien dans le produit que dans le sérum du patient. Les patients qui présentent une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion peuvent être pris en charge par oxygénothérapie avec assistance respiratoire adéquate.

## **Sensibilité/résistance**

### *Hypersensibilité*

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

CUVITRU contient des traces d'IgA (tout au plus 280 mcg/mL avec une concentration moyenne de 80 mcg/mL). Les patients porteurs d'anticorps dirigés contre les IgA présentent un risque accru de réactions d'hypersensibilité potentiellement graves, y compris l'anaphylaxie, pendant l'administration de CUVITRU (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

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

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

### **7.1.2 Allaitement**

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de CUVITRU chez les femmes qui allaitent.

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

### **7.1.3 Enfants**

CUVITRU a été évalué auprès de 39 sujets pédiatriques (âgés de 2 à moins de 16 ans) atteints de DIP dans le cadre de deux études cliniques multicentriques. Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient



semblables à ceux observés chez les sujets adultes. Aucun ajustement posologique n'a été nécessaire en pédiatrie pour obtenir les taux sériques souhaités d'IgG.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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

Surveiller les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée, et perfuser au débit le plus faible possible (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

CUVITRU a été administré par voie sous-cutanée dans le cadre de deux études cliniques pivots prospectives, ouvertes, non contrôlées et multicentriques visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du médicament auprès de sujets présentant un déficit immunitaire primaire (DIP). Une étude pivot a été menée en Amérique du Nord (170904), et une autre en Europe (170903). Le [Tableau 13](#) présente un résumé des caractéristiques démographiques des sujets et de la méthodologie des deux études.

Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables (définis par des effets indésirables survenant durant ou dans les 72 heures suivant la perfusion, ou tout effet ayant un lien de causalité avec le produit, survenu pendant la période de l'étude) apparus le plus souvent lors des deux essais cliniques pivots. Les effets indésirables locaux les plus fréquents sont énumérés au [Tableau 5](#).

**Tableau 4 : Effets indésirables<sup>a</sup> signalés chez des sujets traités par des IgSC à 20 % (études 170903 et 170904)**

Effet indésirable	Étude pivot de phase III Amérique du Nord (170904)		Étude pivot de phase III Europe (170903)	
	Selon le sujet n (%) <sup>b</sup> N = 74	Selon la perfusion n (taux) <sup>c</sup> N = 4 327	Selon le sujet n (%) <sup>b</sup> N = 48	Selon la perfusion n (taux) <sup>c</sup> N = 2 349
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	9 (12,2 %)	16 (0,004)	2 (4,2 %)	2 (< 0,001)
Diarrhée	5 (6,8 %)	5 (0,001)	9 (18,8 %)	58 (0,025)
Vomissements	4 (5,4 %)	5 (0,001)	1 (2,1 %)	1 (< 0,001)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Réactions locales	23 (31,1 %)	96 (0,022)	18 (37,5 %)	176 (0,075)

· Douleur au point de perfusion (y compris l'inconfort au point de perfusion et la douleur au point d'injection)	15 (20,3 %)	36 (0,008)	10 (20,8 %)	34 (0,014)
· Érythème au point de perfusion (y compris l'érythème au point d'injection)	8 (10,8 %)	23 (0,005)	10 (20,8 %)	54 (0,023)
· Prurit au point de perfusion (y compris le prurit au point d'injection)	4 (5,4 %)	8 (0,002)	7 (14,6 %)	30 (0,013)
· Enflure au point de perfusion	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	4 (8,3 %)	46 (0,020)
Fatigue	6 (8,1 %)	9 (0,002)	6 (12,5 %)	8 (0,003)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	10 (13,5 %)	50 (0,012)	14 (29,2 %)	59 (0,025)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Douleur oropharyngée	3 (4,1 %)	3 (< 0,001)	3 (6,3 %)	3 (0,001)
Toux	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	5 (10,4 %)	7 (0,003)

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

<sup>b</sup> Nombre total de sujets affectés divisé par le nombre total de sujets en traitement.

<sup>c</sup> Nombre total d'EI divisé par le nombre total de perfusions pendant le traitement.

**Tableau 5 : Effets indésirables locaux les plus fréquents<sup>a</sup> rapportés chez les sujets traités par des IgSC à 20 % (études 170903 et 170904)**

	Étude pivot de phase III Amérique du Nord (170904)				Étude pivot de phase III Europe (170903)			
	Nombre total d'effets indésirables				Nombre total d'effets indésirables			
	Léger	Modéré	Selon le sujet n (%) <sup>b</sup> N = 74	Selon la perfusion n (taux) <sup>c</sup> N = 4 327	Léger	Modéré	Selon le sujet n (%) <sup>b</sup> N = 48	Selon la perfusion n (taux) <sup>c</sup> N = 2349
<b>Effet indésirable</b>								
Douleur au point de perfusion (y compris l'inconfort au point de perfusion et la douleur au point d'injection)	33	3	15 (20,3 %)	36 (0,008)	34	0	10 (20,8 %)	34 (0,014)
Érythème au point de perfusion (y compris l'érythème au point d'injection)	22	1	8 (10,8 %)	23 (0,005)	54	0	10 (20,8 %)	54 (0,023)
Prurit au point de perfusion (y compris le prurit au point d'injection)	7	1	4 (5,4 %)	8 (0,002)	30	0	7 (14,6 %)	30 (0,013)
Enflure au point de perfusion	1	0	1 (1,4 %)	1 (< 0,001)	46	0	4 (8,3 %)	46 (0,020)

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

<sup>b</sup> Nombre total de sujets affectés divisé par le nombre total de sujets en traitement.

<sup>c</sup> Nombre total d'EI divisé par le nombre total de perfusions pendant le traitement.

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

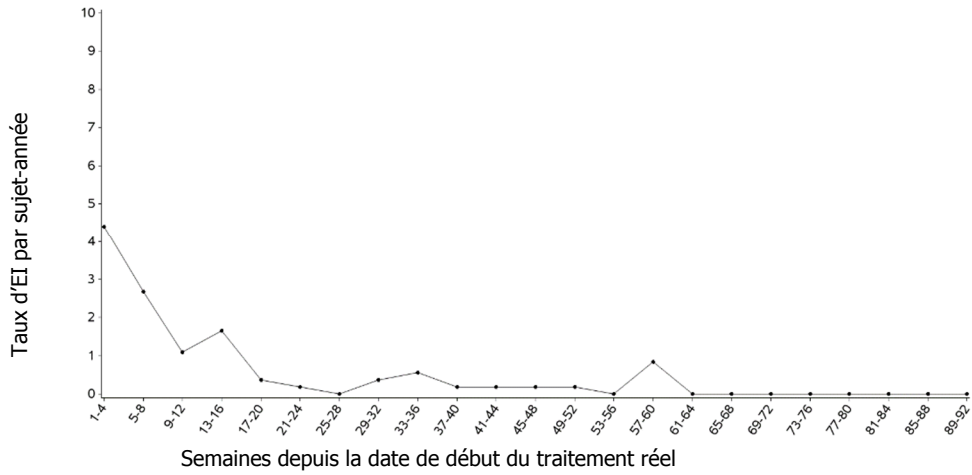
Pendant le traitement par CUVITRU, l'efficacité et l'innocuité ont été évaluées auprès de 74 sujets dans le cadre d'un essai clinique pivot mené en Amérique du Nord. CUVITRU a été administré pendant une durée médiane de traitement de 380,5 jours (intervalle : de 30 à 629 jours) et une moyenne ( $\pm$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

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

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

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

Figure 1 : Effets indésirables locaux non graves liés au traitement, par périodes mensuelles



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

## Étude pivot de phase II/III menée en Europe :

L'efficacité et l'innocuité du traitement par CUVITRU ont été évaluées auprès de 48 sujets lors de l'essai clinique pivot mené en Europe. CUVITRU a été administré pendant une durée médiane de traitement de 358 jours (intervalle : de 127,0 à 399 jours) et une moyenne ( $\pm$  É.-T.) de  $347,4 \pm 47,9$  jours.

L'administration sous-cutanée du traitement a été bien acceptée dans tous les groupes d'âge, comme l'ont montré les faibles taux d'abandon du traitement par des IgSC à 20 % : 45 sujets sur les 48 traités par des IgSC à 20 % ont terminé l'étude, incluant 23 sujets sur les 25 âgés de 2 à moins de 18 ans, ce qui indique que le traitement par les IgSC à 20 % n'a pas perturbé les activités quotidiennes des adultes et des enfants.

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

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

#### *Pharmacovigilance des produits à base d'immunoglobulines*

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

**Tableau 6 : Effets indésirables identifiés lors de la pharmacovigilance des produits à base d'immunoglobulines administrés par voie sous-cutanée**

<b>Classification par système organique</b>	<b>Terme privilégié par le MedDRA</b>
<b>Troubles cardiaques</b>	Tachycardie
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>	Réaction au point d'injection (comme l'induration et la chaleur) et inconfort thoracique
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Réaction anaphylactique
<b>Troubles du système nerveux</b>	Syndrome de méningite aseptique, tremblements et paresthésie
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Dyspnée et laryngospasme



## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

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

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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

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

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

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

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

## 10.3 Pharmacocinétique

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

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

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

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

### Étude 170904

Les paramètres PK de CUVITRU administré par voie sous-cutanée ont été évalués chez 60 sujets présentant un déficit immunitaire primaire (DIP) lors d'une étude clinique menée en Amérique du Nord (voir 14 ESSAIS CLINIQUES et Partie II : INFORMATION SCIENTIFIQUE au sujet de l'étude n° 170904). Pendant cette étude pivot, on a déterminé un facteur d'adaptation posologique du traitement par des immunoglobulines sous-cutanées (de manière à atteindre une aire sous la courbe [ASC] équivalente, comme cela est exigé pour les essais cliniques sur les IgSC cités dans les demandes soumises à la Food and Drug Administration [FDA]). Initialement, les sujets ont été traités par voie intraveineuse pendant 13 semaines au moyen d'un agent de comparaison (GAMMAGARD LIQUID, immunoglobulines [humaines], 10 %), puis ils ont été permutés à des perfusions sous-cutanées hebdomadaires de CUVITRU. Initialement, les sujets ont été traités pendant une période maximale de 12 à 16 semaines à raison d'une dose sous-cutanée qui équivalait à 145 % de la dose intraveineuse. Une comparaison entre l'ASC des perfusions sous-cutanées et celle des perfusions intraveineuses a été effectuée auprès de 15 sujets âgés de 12 ans et plus. Par la suite, tous les sujets ont reçu cette dose pendant 12 semaines, après quoi la dose a été personnalisée chez tous les sujets à partir des taux résiduels d'IgG.

Après environ 4 mois de traitement à raison de cette dose sous-cutanée (période 4 de l'étude), une évaluation PK a été effectuée. Les paramètres PK de CUVITRU ont été évalués auprès de 60 sujets âgés de 2 ans et plus. Le [Tableau 7](#) ci-dessous présente les paramètres PK de CUVITRU administré par voie sous-cutanée.

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques**

Paramètre	Médiane (IC à 95 %), N = 60
ASC (g*jours/L)	115,11 (de 110,10 à 120,66)
ASC/(dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)] [(g*jours/L)/(g/kg)]	536,43 (de 466,83 à 582,14)
Clairance apparente (mL/kg/jour)	1,86 (de 1,80 à 2,17)
C <sub>max</sub> (mg/dL)	1 809 (de 1 745 à 2 068)
C <sub>min</sub> (mg/dL)	1 477 (de 1 323 à 1 535)
T <sub>max</sub> (h)	104,93 (de 71,27 à 119,02)

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

aux immunoglobulines intraveineuses à 10 % était de 108,55 % (limite de confiance à 90 % : de 103,94 à 113,36). Les paramètres PK de CUVITRU n'étaient pas significativement différents entre les groupes d'âge.

Le [Tableau 8](#) résume les paramètres PK humains chez des sujets atteints d'un DIP, calculés à partir des données sur les concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 170904.

**Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques pour les IgG totales pendant l'étude 170904**

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

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

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

N = 49).

### Étude 170903

L'étude clinique pivot sur CUVITRU menée en Europe visait à évaluer les taux résiduels d'immunoglobulines chez les 48 sujets traités, ainsi que les paramètres PK complets chez 31 sujets âgés de 12 ans et plus (voir 14 [ESSAIS CLINIQUES](#) et [PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE](#) pour en savoir plus sur l'étude n° 170903).

Pendant la période 2 de l'étude avec traitement par CUVITRU, les taux résiduels d'IgG sont restés semblables à ceux mesurés pendant la période 1 (12 semaines de traitement par des IgIV à 10 % ou des IgSC à 16 %). Après la dernière perfusion de CUVITRU une fois par semaine, les taux d'IgG totales étaient de 8,26 g/L (médiane, IC à 95 % : de 7,30 à 8,96). Dans le cadre du traitement par CUVITRU on a mesuré, durant 6 semaines consécutives, soit de la semaine 21 à la semaine 27 (période 2) les concentrations minimales de tous les taux résiduels d'IgG totales disponibles. La valeur médiane obtenue était de 8,48 g/L (IC à 95 % : de 7,94 à 9,90; N = 46) dans tous les groupes d'âge. Pendant le traitement par CUVITRU, on a observé des taux résiduels comparables à ceux de la période 1, ce qui indique que le remplacement des IgIV à 10 % ou des IgSC à 16 % par CUVITRU peut être effectué à raison de la même dose sans altérer les taux résiduels d'IgG.

Les données de l'essai clinique sur CUVITRU montrent que les taux résiduels sériques d'IgG peuvent être maintenus par des schémas posologiques de 0,3 à 1,0 g/kg de poids corporel/4 semaines. Les sujets ont obtenu des taux résiduels maintenus (médiane : 8,26 g/L) sur une période de 52 semaines lorsqu'ils recevaient des doses hebdomadaires médianes de 0,125 g/kg.

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

**Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques**

Paramètre	Médiane (IC à 95 %), N = 31
ASC (g*jours/L)	62,52 (de 57,16 à 68,86)
ASC/(dose/poids) [(g*jours/L)/(g/kg)]	589,49 (de 448,40 à 638,81)
Clairance apparente (mL/kg/jour)	1,70 (de 1,57 à 2,23)
C <sub>max</sub> (g/L)	9,80 (de 9,31 à 10,62)
C <sub>min</sub> (g/L)	8,04 (de 7,30 à 8,99)
T <sub>max</sub> (h)	73,92 (de 69,82 à 120,08)

Nous voyons d'après le tableau ci-dessus que pendant l'administration de CUVITRU, l'ASC médiane des IgG était de 62,52 g\*jours/L dans tous les groupes d'âge (N = 31), et que l'ASC corrigée en fonction de la « dose ajustée selon le poids » était de 589,49 (g\*jours/L)/(g/kg). Suivant l'administration sous-cutanée de CUVITRU, les taux sériques maximaux sont atteints après environ 3 jours. Lors de cette étude, la biodisponibilité mesurée avec l'ASC a montré que le rapport des moyennes géométriques des IgSC à

20 % sur les IgIV à 10 % a été estimé à 82 % (IC à 90 % : de 77 % à 88 %). Les paramètres PK des IgSC à 20 % n'étaient pas significativement différents entre les groupes d'âge.

Le [Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques pour les IgG totales pendant l'étude 170903](#) résume les paramètres PK humains des IgSC à 20 %, calculés à partir des concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 170903.

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques pour les IgG totales pendant l'étude 170903**

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

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

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

### Étude 160601

Le [Tableau 11](#) résume les paramètres PK humains des IgSC à 10 %, calculés à partir des concentrations sériques d'IgG recueillies pendant l'étude 160601.

**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques des IgG totales pendant le traitement par des IgSC à 10 % administrées une fois par semaine**

Période de l'étude	Paramètre	Médiane	IC à 95 % pour la médiane
Partie 2 de l'étude (N = 31)	C <sub>max</sub> (g/L)	14,5	de 12,3 à 16,4
	T <sub>max</sub> (jours)	4,8	de 3,0 à 4,9

	$C_{\min}$ (g/L)	12,5	de 11,3 à 14,2
	ASC (g*jours/L)	94,2	de 83,8 à 106,3
	Clairance (mL/kg/jour)	1,86	de 1,61 à 2,04
Partie 3b de l'étude (N = 32)	$C_{\max}$ (g/L)	14,1	de 12,5 à 16,3
	$T_{\max}$ (jours)	2,9	de 1,2 à 3,2
	$C_{\min}$ (g/L)	12,6	de 10,6 à 14,0
	ASC (g*jours/L)	94,6	de 80,4 à 106,9
	Clairance (mL/kg/jour)	2,00	de 1,84 à 2,12

Remarque : Période 2 : IgSC à 10 % à raison de 130 % de la dose de la période 1; période 3b : IgSC à 10 % à raison de la dose ajustée ou personnalisée. Les données proviennent de sujets âgés de 12 ans et plus.

### **Modélisation et simulation pharmacocinétiques**

Administrations une fois par semaine, toutes les deux semaines ou plus fréquentes (de 2 à 7 fois par semaine)

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

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

### Facteur d'adaptation de la dose pour l'administration sous-cutanée

Afin de déterminer l'ASC comparable conformément à la réglementation des États-Unis, une modélisation et simulation pharmacocinétiques ont été effectuées. D'après les données de l'analyse regroupée de deux études cliniques, les résultats des simulations du modèle ont démontré que les schémas d'administration hebdomadaires ou bimensuels de CUVITRU selon un facteur d'adaptation de la dose d'IgIV:IgSC de 1:1,30 permettent le maintien d'une exposition adéquate aux IgG (rapports

médians de l'ASC<sub>0-28 jours</sub> : 96,0 % pour l'administration hebdomadaire et 95,8 % l'administration bimensuelle) comparativement à l'administration d'IgIV toutes les 4 semaines.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

- Avant l'administration, faire une inspection visuelle du produit en recherchant la présence de particules ou d'une couleur anormale. CUVITRU est une solution claire et incolore, jaune pâle ou brun clair, exempte de particules. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou turbide ni si elle contient des particules.
- Ne pas mélanger CUVITRU avec d'autres produits.
- Ne pas diluer.
- Ne pas remettre CUVITRU au réfrigérateur après l'avoir mis à la température ambiante.
- Ne pas congeler.
- Ne pas agiter.
- Conserver les fioles dans la boîte afin de les protéger de la lumière.
- Jeter tout produit inutilisé.
- Ne pas employer après la date de péremption.

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



## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Immunoglobulines (humaines)

**Nom chimique :** Immunoglobulines (humaines)

**Formule moléculaire et masse moléculaire :** Sans objet

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

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

L'immunoglobuline G correspond à la classe d'immunoglobuline la plus courante, avec un taux de 9 g à 12 g par litre de plasma, et représentant environ 75 % du total des immunoglobulines dans le plasma des individus sains. L'immunoglobuline G est ensuite divisée en sous-classes constituées des différents isotypes de chaînes lourdes : IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> et IgG<sub>4</sub>.

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

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

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

- En liant les immunoglobulines à l'antigène, son accès aux cellules est bloqué, c'est-à-dire que l'antigène est neutralisé.

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

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

#### **Caractéristiques du produit :**

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

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

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

---

<sup>2</sup> Le pH est mesuré après dilution de la solution à 1 % de protéines dans une solution saline. La plage de pH s'étend de 4,6 à 5,1, ce qui correspond à une plage de 4,4 à 4,9 lorsque la solution est mesurée non diluée. La

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

### **Inactivation virale**

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

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

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

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

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

### **Sélection du plasma**

La recherche d'agents potentiellement infectieux débute pendant le processus de sélection des donneurs, et se poursuit jusqu'au prélèvement et à la préparation du plasma. Chaque don individuel de plasma qui entre dans la fabrication de CUVITRU est recueilli uniquement dans des établissements de

---

mesure de la solution non diluée a été effectuée au cours du développement du procédé et de la formulation, et elle sera effectuée de façon régulière en cours de fabrication afin de contrôler le procédé.

traitement du sang approuvés par la FDA; il est soumis à des tests sérologiques agréés par la FDA pour le dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), ainsi que des anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1/VIH-2) et du virus de l'hépatite C (VHC), conformément aux exigences réglementaires des États-Unis. Comme mesure de sécurité additionnelle, des mini-pools de plasma sont soumis à des analyses de dépistage du VIH-1 et du VHC au moyen de tests d'acide nucléique (TAN) homologués par la FDA, dont les résultats doivent être négatifs.

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

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

Le [Tableau 12](#) résume les études de clairance virale effectuées avec CUVITRU conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

**Tableau 12 :**  
**Trois étapes indépendantes consacrées à l'inactivation/élimination virales**

**Facteurs<sup>a</sup> de réduction (FR) en log<sub>10</sub> moyens pour chaque virus et chaque étape de la fabrication**

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

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

<sup>a</sup> Pour le calcul de ces FR à partir des rapports d'étude de la clairance virale, on a utilisé les conditions de fabrication applicables. Les FR en log<sub>10</sub> de l'ordre de 4 ou plus sont considérés comme efficaces pour la clairance virale d'après les lignes directrices du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP, anciennement appelé *Committee for Proprietary Medicinal Products* [CPMP]).

<sup>b</sup> Aucun FR obtenu en raison de la neutralisation immédiate du VHA par les anticorps anti-VHA présents dans le produit.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Le Tableau 14 résume les données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur le déficit immunitaire primaire (DIP) et le déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) [études pivot 170904 et 170903; étude de soutien 160601].

**Tableau 13 : Résumé des études cliniques portant sur les déficits immunitaires**

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

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

Abréviations : DIP = déficit immunitaire primaire; SC = sous-cutané; IV = intraveineux

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

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

<sup>c</sup> Lors de l'étude de soutien 160601, 49 sujets ont été traités par l'un des produits expérimentaux; 47 sujets ont reçu des IgSC à 10 %.

#### Étude n° 170904

L'étude 170904 visait à évaluer ce qui suit : l'efficacité des IgSC à 20 % dans la prévention des infections bactériennes aiguës graves validées (IBAGV) chez les sujets atteints d'un DIP, l'innocuité et la tolérabilité des IgSC à 20 %, les paramètres PK des IgSC à 20 %, la qualité de vie du sujet et son degré de satisfaction à l'égard de son traitement, ainsi que la proportion de sujets ayant nécessité un ajustement posologique. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux d'IBAGV, lequel était défini comme le nombre annuel moyen d'IBAGV par sujet dans la population en intention de traiter.

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

#### Étude n° 170903

L'étude 170903 visait à évaluer ce qui suit : l'efficacité des IgSC à 20 %, particulièrement, en ce qui concerne les infections bactériennes aiguës graves validées (IBAGV), l'innocuité et la tolérabilité des IgSC à 20 %, les paramètres PK des IgSC à 20 %, les ajustements posologiques, certains aspects liés à la qualité de vie, ainsi que la satisfaction et les préférences du sujet à l'égard de son traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux d'IBAGV, lequel était défini comme le nombre annuel moyen d'IBAGV par sujet dans la population en intention de traiter.

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

#### Étude de soutien n° 160601

- L'étude 160601 visait ce qui suit : évaluer la tolérabilité des IgSC à 10 %, l'efficacité des IgSC à 10 % en ce qui concerne les infections, ainsi que les paramètres PK des IgSC à 10 %, et comparer entre eux les paramètres PK des IgSC à 10 % et des IgIV à 10 %. Les principaux critères d'évaluation de l'étude étaient les suivants : Chez les sujets âgés de 12 ans et plus, la biodisponibilité des IgG après l'administration d'IgIV à 10 %, à raison d'une dose ajustée/individuellement adaptée, mesurée à partir de l'ASC des concentrations d'IgG en fonction du temps (ASC- $\tau$ )/semaine.
- Chez des sujets âgés de 2 à moins de 12 ans, biodisponibilité des IgG après l'administration d'IgIV à 10 %, à raison d'une dose ajustée/individuellement adaptée, mesurée à partir des taux résiduels d'IgG.

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

## **14.2 Résultats de l'étude**

#### Étude n° 170904

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



pas significativement entre les groupes d'âge. L'exposition totale à CUVITRU était de 83,70 sujets-années, et de 4 327 perfusions.

Initialement, les sujets ont reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 10 % toutes les 3 ou 4 semaines, à raison d'une dose mensuelle équivalente à celle reçue avant l'étude, pendant 13 semaines. L'objectif de la période 1 de l'étude était de déterminer l'ASC<sub>IV</sub> des IgG totales suivant l'administration d'IgIV. Pendant la période 2 de l'étude, les sujets ont reçu CUVITRU par voie sous-cutanée à raison d'une dose ajustée équivalant à 145 % de la dose d'IgIV. L'objectif de la période 2 était de déterminer l'ASC<sub>SC</sub> des IgG totales suivant l'administration hebdomadaire de CUVITRU, et de calculer une dose ajustée à utiliser pendant la période 3. Le facteur d'adaptation posologique a été établi à 145 % de la dose d'IgIV à 10 % en comparant l'ASC<sub>SC</sub> avec l'ASC<sub>IV</sub>, 0-τ (normalisée à 1 semaine) de la période 1 chez les 15 premiers sujets qui ont terminé la période 2. Les sujets qui ont terminé la période 1 après cette évaluation sont passés directement à la période 3. Pendant la période 3 de l'étude, les sujets ont été traités une fois par semaine pendant 12 semaines à raison de la dose ajustée.

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

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

Le [Tableau 14](#) est un sommaire des infections et des effets associés survenus pendant le traitement sous-cutané par CUVITRU.

**Tableau 14 : Sommaire des infections et des effets associés**

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

Lors de l'étude clinique, le débit de perfusion maximal médian était de 60 mL/h/point d'administration

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

Le taux annualisé d'IBAGV (0,012) pendant le traitement par les IgSC à 20 % (période 2 à période 4) était significativement inférieur à 1,0 IBAGV/an ( $p < 0,0001$ ) sur le plan statistique. Une IBAGV, une pneumonie, a été signalée pendant le traitement par les IgSC à 20 % de la période 4 chez un sujet qui présentait un déficit en anticorps spécifiques. Aucune IBAGV n'est survenue pendant le traitement par les IgIV à 10 % (période 1). Pendant toutes les périodes combinées, le taux annualisé d'IBAGV était de 0,010.

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

Les différences entre les scores pendant la phase du traitement par voie intraveineuse et la phase du traitement par voie sous-cutanée à 20 % ont été calculées pour des domaines sélectionnés des outils de mesure (voir le [Tableau 15](#)).

**Tableau 15 : Critères d'évaluation sélectionnés rapportés par les patients : Différences entre le traitement par voie intraveineuse et celui par voie sous-cutanée**

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

### Étude n° 170903

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

CUVITRU a été administré à raison de la même dose équivalente hebdomadaire que celle des Ig utilisées antérieurement (moyenne [± É.-T.] : 0,125 ± 0,042 g/kg/semaine). CUVITRU, administré à cette dose, s'est révélé efficace chez les sujets atteints d'un DIP, âgés d'au moins 2 ans, car le principal critère d'évaluation de l'étude a été atteint.

Un cas d'infection bactérienne aiguë grave (IBAG), une pneumonie, a été signalé chez un sujet âgé de 12 ans atteint d'une forme plus grave d'hypogammaglobulinémie (XLA) qui recevait CUVITRU. L'estimation ponctuelle du taux annualisé d'IBAG a été de 0,022 (limite supérieure de l'IC à 99 % : 0,049) pendant le traitement par CUVITRU. Le taux annuel d'IBAG validées avec CUVITRU (0,022 IBAGV/année, période 2) et les IgIV à 10 % et IgSC à 16 % combinées (0,083 IBAGV/année, période 1) étaient significativement inférieurs, sur le plan statistique, à 1,0 IBAG validée/an ( $p < 0,0001$ ), le seuil désignant une preuve d'efficacité considérable.

Le [Tableau 16](#) résume les infections et les effets associés survenus pendant le traitement sous-cutané par CUVITRU.

**Tableau 16 : Sommaire des infections et des effets associés**

Nombre de sujets	48
------------------	----

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

<sup>a</sup> Taux = nombre d'infections divisé par le nombre total de sujets-années en traitement

Le taux annualisé d'IBAGV pour les IgSC à 20 % (0,022) et le taux annualisé d'IBAGV pour les IgIV à 10 % ou les IgSC à 16 % combinées (0,083) étaient significativement inférieurs à 1,0 IBAGV/an ( $p < 0,0001$ ) sur le plan statistique. Deux IBAGV, des pneumonies bactériennes, ont été rapportées chez les sujets présentant une agammaglobulinémie liée à l'X (ALX) : l'une pendant l'administration d'IgSC à 16 %; l'autre pendant le traitement par des IgSC à 20 %.

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

#### Étude de soutien n° 160601

Une étude prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique, de phase II/III, visait à évaluer la tolérabilité des Igl à 10 % administrées par voie SC à des sujets atteints d'un DIP, âgés de 2 ans et plus. Les autres objectifs de l'étude étaient d'évaluer les paramètres PK et l'efficacité (pour ce qui était des infections bactériennes aiguës graves). La PK des IgSC à 10 % a été comparée avec la PK des IgIV à 10 % chez des sujets âgés de 12 ans et plus. Au total, 49 patients ont reçu le traitement lors de l'étude et 47 patients ont été traités par des IgSC à 10 % . L'étude comprenait trois périodes plus une période de prolongation facultative. Pendant la période 1, les sujets ont reçu des IgIV à 10 %. L'administration, la fréquence posologique et la dose pendant la période 1 devaient concorder avec celles du traitement antérieur à l'étude; toutefois, l'intervalle posologique devait être compris entre 0,3 et 1,0 g/kg de poids corporel/4 semaines. Pendant la période 2, la période 3 et la période de prolongation, les sujets ont reçu des IgSC à 10 %. Pendant la période 2, les sujets ont reçu 130 % de la dose équivalente hebdomadaire de la période 1, une fois par semaine. Pendant la période 3a et b, les sujets ont reçu des IgSC à 10 % une fois par semaine, à raison d'une dose ajustée en fonction de l'ASC calculée pendant les périodes 1 et 2 (période 3a) ou en fonction des taux résiduels d'IgG mesurés pendant la période 3a (période 3b). Pendant la période de prolongation facultative, les sujets continuaient de recevoir des IgSC à 10 % à raison de la même dose et du même schéma que ceux de la période 3b. La durée de la participation de chaque sujet à l'étude, de la période 1 à la période 3, était d'environ 10 mois; la durée de la période de prolongation facultative était variable.

Dans l'ensemble, les taux d'infections annuels estimés étaient similaires entre la période de traitement par les IgIV à 10 % et celle par des IgSC à 10 %. Les taux annuels estimés de jours d'antibiotiques et les

issues rapportées par les patients n'ont pas montré d'avantage constant d'une voie d'administration par rapport à l'autre.

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

Le [Tableau 17](#) résume les infections et les effets associés survenus pendant le traitement sous-cutané par IgSC à 10 %.

**Tableau 17 : Sommaire des infections et des effets associés**

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

<sup>a</sup> Taux = nombre d'infections divisé par le nombre total de sujets-années en traitement

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

L'équivalence de la dose d'IgG, mesurée par l'ASCO- $\tau$  /semaine suivant l'administration d'IgIV à 10 % et d'IgSC à 10 % a été établie à une dose s.c. ajustée/individuellement adaptée de 137,3 % chez les sujets âgés de 12 ans et plus atteints d'un DIP. Dans tous les groupes d'âge, les taux résiduels (médians) étaient plus élevés pendant l'administration hebdomadaire d'IgSC substitutives à 10 % que pendant le traitement par des IgIV substitutives à 10 %. Des taux résiduels médians légèrement supérieurs ont aussi été observés chez les sujets qui avaient reçu des IgIV à 10 % à des intervalles de 3 semaines comparativement à ceux qui en avaient reçu à des intervalles de 4 semaines.

## 15 MICROBIOLOGIE

*Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.*

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) à 20 % sont comparables aux immunoglobulines

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

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

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

Étant donné que les IgSC à 20 % sont censées avoir le même profil d'innocuité que les Igl à 10 %, seules des études de tolérance locale ont été effectuées avec les IgSC à 20 % (voir [Tableau 18](#)). Ces études portaient sur l'administration SC, qui est la voie d'administration clinique prévue. De plus, la tolérabilité des Igl à 10 % ou des IgSC à 20 % préparées avec l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) après l'administration SC à des pourceaux miniatures du Yucatán a été évaluée.

**Tableau 18 : Résultats des études de tolérance locale**

Espèces/ souche	Produit à l'étude	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations notables
Lapin/NZW	Igl à 10 %	intraveineuse/ intra-artérielle/ paraveineuse	500 10/10/0,5 mL par animal	Bien toléré après perfusion intraveineuse, légère irritation après l'administration intra-artérielle ou paraveineuse.
Lapin/NZW	Igl à 10 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée légère ou modérée après une seule application ou des applications répétées d'Ig à 10 %, qui est considérée comme une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et donc de faible pertinence pour l'évaluation de la tolérabilité locale clinique.
Lapin/NZW	IgSC à 20 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée légère ou modérée qui est considérée comme une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et

Espèces/ souche	Produit à l'étude	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Observations notables
				donc de faible pertinence pour l'évaluation de la tolérabilité locale clinique.
Lapin/NZW	IgSC à 20 %	sous-cutanée	500	Réaction inflammatoire sous-cutanée légère ou modérée avec œdème, considérée comme une conséquence de la réponse immunitaire des lapins contre la préparation d'IgG humaines, et ainsi de faible pertinence pour l'évaluation de la tolérabilité locale clinique.
Porc miniature du Yucatán	IgSC à 20 %	sous-cutanée	Volume total de 50 mL	Les IgSC à 20 % administrées par voie sous-cutanée à des porcs miniatures ont été bien tolérées, et accompagnées de faibles signes d'inflammation.

#### Toxicité d'une dose unique

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

**Tableau 19 : Résultats des études de toxicité d'une seule dose**

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

Espèces/ souche	Produit à l'étude	Dose (mg/kg)	Dose maximale non létale observée (mg/kg)	Observations notables
				poumons, le cœur ou les reins.
Rat/ Sprague Dawley	IgI à 10 %	2 000	2 000	Aucune

### Toxicité de doses répétées

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

### Génotoxicité

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

### Cancérogénicité

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



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### CUVITRU

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CUVITRU** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CUVITRU**.

#### Mises en garde et précautions importantes

CUVITRU peut causer les réactions graves suivantes :

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

#### Pourquoi CUVITRU est-il utilisé?

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

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

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

#### Comment CUVITRU agit-il?

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

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

### **Quels sont les ingrédients dans CUVITRU?**

Ingrédients médicinaux : immunoglobulines humaines

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection et glycine.

### **CUVITRU est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Solution stérile d'immunoglobulines humaines pour administration sous-cutanée à 20 %. CUVITRU est offert en fioles à usage unique contenant chacune une dose de 5, 10, 20, 40 ou 50 mL.

### **Ne prenez pas CUVITRU si :**

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

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

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

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

CUVITRU ne contient PAS de saccharose.

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

permettent la coagulation du sang, affections, obésité, âge avancé, utilisation d'œstrogènes, utilisation à long terme de cathéters dans une veine centrale et autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CUVITRU :**

CUVITRU peut compromettre l'efficacité des vaccins (comme ceux contre la rougeole/les oreillons/la rubéole ou les vaccins contre la varicelle) dans votre cas. Avant de vous faire vacciner, faites savoir à votre professionnel de la santé que vous êtes traité par CUVITRU.

Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez, informez-en votre professionnel de la santé.

**Comment prendre CUVITRU :**



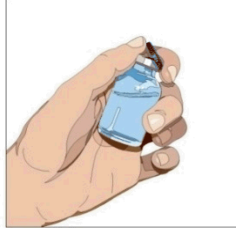

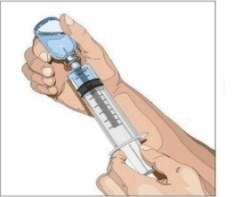
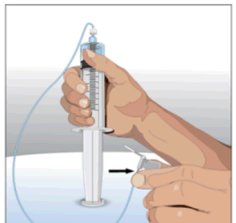
N'utilisez pas CUVITRU chez vous avant d'avoir reçu des directives et une formation de la part de votre professionnel de la santé. Chaque fois que vous vous administrez CUVITRU à la maison, une autre personne responsable doit être présente pour aider à traiter les effets secondaires ou pour obtenir de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

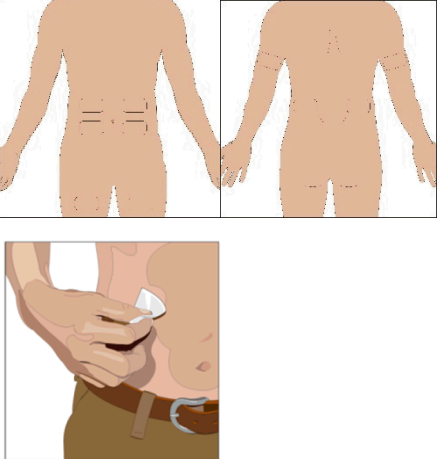
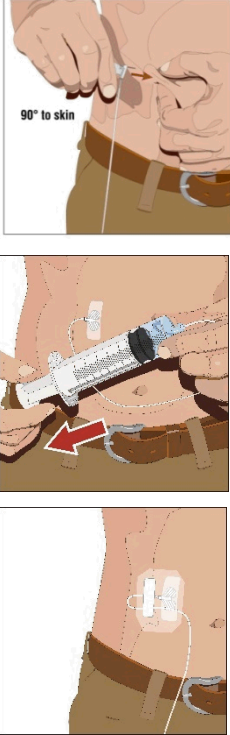
Préparez la ou les fioles de CUVITRU :

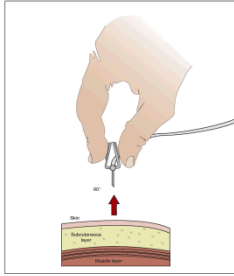
- Sortez CUVITRU de sa boîte. Laissez les fioles atteindre la température ambiante. Cela peut prendre jusqu'à 90 minutes.
- N'appliquez pas de chaleur et ne mettez pas le produit au four à micro-ondes.
- N'agiter pas la ou les fioles.

**1. Vérifier la ou les fioles :**

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

<p><b>2. Rassembler toutes ces fournitures :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les articles incluent : une ou des fioles de CUVITRU, des fournitures pour la perfusion : un système d'aiguille pour injection sous-cutanée, un ou des dispositifs de transfert, une ou des seringues, des capuchons pour embouts stériles, des pansements transparents stériles, du ruban, des gazes, un contenant pour objets pointus, une pompe à perfusion, un carnet pour consigner les perfusions.</li> <li>• Nettoyez la surface de travail.</li> <li>• Programmez la pompe à perfusion avec les débits de perfusion prescrits et les directives du fabricant.</li> <li>• Lavez-vous les mains soigneusement et laissez-les sécher.</li> <li>• Ouvrez les fournitures comme vous l'a montré votre professionnel de la santé.</li> </ul>	 
<p><b>3. Préparer la ou les seringues :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez le capuchon de la fiole.</li> <li>• Essuyez chaque bouchon avec un tampon d'alcool stérile et le laissez sécher.</li> <li>• Reliez une seringue stérile à un perforateur avec prise d'air.</li> <li>• Insérez le perforateur avec prise d'air au centre de la fiole d'IgG.</li> <li>• Retournez la fiole à l'envers et tirez sur le piston afin d'aspirer les Ig dans la ou les seringues.</li> <li>• Si vous utilisez plus d'une fiole pour administrer la dose souhaitée, recommencez ces étapes.</li> <li>• Commencez la perfusion sans tarder après avoir aspiré CUVITRU dans la ou les seringues. Il est suggéré d'effectuer l'administration en moins de 2 heures.</li> </ul> <p>Si vous utilisez une aiguille stérile : Reliez une seringue stérile à l'aiguille stérile et tirez sur le piston de la seringue pour la remplir d'air, à raison d'un volume égal à celui de la solution que vous allez prélever de la fiole. Insérez l'aiguille au centre du bouchon, et injectez-y de l'air. Tirez sur le piston pour aspirer le volume souhaité.</p>	  
<p><b>4. Préparer la pompe à perfusion et la tubulure :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivez les directives du fabricant pour remplir la tubulure et utiliser la pompe.</li> <li>• Reliez la seringue contenant CUVITRU au système d'aiguille.</li> <li>• Dirigez l'embout de la seringue vers le haut et poussez délicatement sur le piston de la seringue</li> </ul>	

<p>pour ôter l'air et remplir le système d'aiguille jusqu'à l'embout de l'aiguille.</p>	
<p><b>5. Préparer le ou les points de perfusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélectionnez le nombre de points de perfusion en fonction du volume de la dose totale.</li> <li>• Choisissez un ou des points de perfusion : partie supérieure des bras, abdomen, cuisses ou bas du dos.</li> <li>• Évitez : les zones osseuses, les vaisseaux sanguins visibles, les cicatrices et toute zone d'inflammation (irritation) ou d'infection.</li> <li>• Perfusez CUVITRU dans 1 à 4 points de perfusion en même temps.</li> <li>• Espacez les points de perfusion d'au moins 10 centimètres (4 pouces).</li> <li>• Effectuez une rotation des points d'administration entre chaque perfusion.</li> <li>• Essayez le ou les points de perfusion avec un tampon d'alcool stérile en commençant par le centre de chaque point de perfusion, et en s'éloignant progressivement en effectuant un mouvement circulaire. Laissez le ou les points de perfusion sécher (au moins 30 secondes).</li> </ul>	
<p><b>6. Insérer et fixer le système d'aiguille pour injection sous-cutanée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez le capuchon de l'aiguille. Tenez fermement et pincez au moins 2,5 centimètres (un pouce) de peau entre deux doigts.</li> <li>• Insérez l'aiguille en la dirigeant rapidement directement dans la peau, à un angle de 90 degrés. Fixez l'aiguille en place avec du ruban stérile (inclus sur les pansements transparents).</li> <li>• Si plus d'un point de perfusion est utilisé, répétez ces étapes.</li> <li>• Vérifiez que l'aiguille est bien mise en place en tirant sur le piston de la seringue pour vérifier si du sang remonte dans la tubulure du système d'aiguille.</li> <li>• Si du sang est observé dans la tubulure, ôtez l'aiguille sous-cutanée et jetez-la, et recommencez les étapes 4, 5 et 6 avec une nouvelle aiguille pour administration sous-cutanée et un nouveau point de perfusion.</li> <li>• Fixez le système d'aiguille en place en appliquant un pansement protecteur stérile au-dessus du ou des points d'administration.</li> </ul>	
<p><b>7. Commencer la perfusion :</b></p>	

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

#### Dose habituelle :

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

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

#### Surdosage :

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CUVITRU, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Faites savoir à votre médecin si vous craignez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez n'avez pas reçu une dose prévue de CUVITRU.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CUVITRU. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Consultez également la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

- Douleur légère ou modérée
- Rougeur
- Démangeaisons

Les effets secondaires les plus courants de CUVITRU sont :

- Maux de tête
- Nausées (envie de vomir)
- Fatigue
- Diarrhée
- Vomissements

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

- Urticaire, enflure de la bouche ou de la gorge, démangeaisons, difficulté à respirer, respiration sifflante, évanouissement ou étourdissements. Cela pourrait indiquer que vous présentez une réaction allergique grave.
- Maux de tête intenses avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière. Cela pourrait indiquer que vous présentez une irritation de la paroi entourant le cerveau.
- Besoin moins fréquent d'uriner, gain de poids soudain ou enflure aux jambes. Cela pourrait indiquer que vous avez un problème aux reins.
- Douleur, enflure, chaleur, rougeur ou masse aux jambes ou aux bras. Cela pourrait indiquer la formation d'un caillot de sang.
- Urine de couleur brune ou rouge, accélération du rythme cardiaque, coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux. Cela pourrait indiquer que vous avez un problème avec votre foie ou votre sang.

- Douleur à la poitrine ou difficulté à respirer, ou coloration bleue des lèvres ou des membres. Cela pourrait indiquer que vous avez un problème grave au cœur ou aux poumons.
- Fièvre de plus de 37,8 °C (100 °F). Cela pourrait indiquer que vous combattez une infection.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

Conservez CUVITRU au réfrigérateur ou à la température ambiante.

- Vous pouvez conserver CUVITRU au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'à 36 mois; ou
- Vous pouvez conserver CUVITRU à la température ambiante (à 25 °C tout au plus) jusqu'à 24 mois à partir de la date de fabrication.
- Ne remettez pas CUVITRU au réfrigérateur après l'avoir mis à la température ambiante.
- Ne le congelez pas.
- Ne l'agitez pas.
- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette de la boîte et de la fiole. N'employez pas CUVITRU après la date de péremption.
- Protégez de la lumière. Vous pouvez utiliser les contenants d'origine de CUVITRU pour le protéger de la lumière.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de CUVITRU, vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez vous procurer ce document sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.takeda.com/fr-ca>) ou en téléphonant



au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Takeda Canada Inc.  
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800  
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 26 novembre 2021

CUVITRU<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Baxalta Incorporated.  
TAKEDA<sup>MC</sup> et le logo TAKEDA<sup>MD</sup> sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.