

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Avis

16 septembre 2015

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 juillet 2015  
a fait l'objet d'observations écrites du laboratoire examinées le 16 septembre 2015.*

**HYQVIA 100 mg/ml, solution pour perfusion par voie sous-cutanée**

Boîte de 1 flacon de 1,25 ml + 1 flacon de 25 ml contenant 2,5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 1 9)

Boîte de 1 flacon de 2,5 ml + 1 flacon de 50 ml contenant 5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 2 6)

Boîte de 1 flacon de 5 ml + 1 flacon de 100 ml contenant 10 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 3 3)

Boîte de 1 flacon de 10 ml + 1 flacon de 200 ml contenant 20 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 4 0)

Boîte 1 flacon de 15 ml + 1 flacon de 300 ml contenant 30 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 5 7)

Laboratoire BAXALTA FRANCE SAS

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                    | Immunoglobuline humaine normale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Code ATC (2014)        | J06BA01 (Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Motif de l'examen      | <b>Inscription</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Liste concernée        | <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Indications concernées | <p>« Traitement substitutif chez l'adulte (<math>\geq</math> 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales</li><li>• déficit immunitaire commun variable</li><li>• déficit immunitaire combiné sévère</li><li>• déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.</li></ul> <p>Traitement substitutif chez l'adulte (<math>\geq</math> 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                     | Important                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| ASMR                    | Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative versus les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Place dans la stratégie | <p>La place d'HYQVIA est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC. La spécialité HYQVIA est une alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux IgIV administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire).</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) ainsi que de l'absence de donnée dans les déficits immunitaires secondaires et en instauration d'un traitement par Ig dans les déficits immunitaires primitifs, le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.</p> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM (procédure)                                                  | <p>16 mai 2013 (procédure centralisée)</p> <p>L'AMM est accompagnée des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• étude de tolérance post-AMM (étude PASS) sur les effets indésirables locaux à long terme et sur les effets systémiques</li><li>• PGR avec mise en place d'un registre pour surveiller les issues de toutes les grossesses pouvant survenir sous HYQVIA (rapport final prévu pour 2019)</li><li>• mesures additionnelles de minimisation du risque avec mise en place d'un kit pédagogique</li></ul> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I<br/>Médicament dérivé du sang<br/>Médicament soumis à prescription hospitalière</p> <p>A noter que les composants d'HYQVIA peuvent être perfusés à l'aide d'une pompe électromécanique à débit variable, munie d'une aiguille sous-cutanée de calibre 24 au minimum et d'un kit d'administration compatible avec la pompe ; ces composants sont pris en charge dans le cadre de la Liste des Prestations et Produits Remboursables (LPPR)</p>                                                                                    |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classification ATC | <p>2014<br/>J Anti-infectieux généraux à usage systémique<br/>J06 Immunsérums et immunoglobulines<br/>J06B Immunoglobulines<br/>J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes<br/>J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire</p> |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités de la spécialité HYQVIA, à base d'immunoglobuline humaine normale administrée par voie sous-cutanée, dans le traitement substitutif de l'adulte atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) ou en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

HYQVIA associe une immunoglobuline humaine normale de type G (IgG<sup>1</sup>), responsable de l'effet thérapeutique, à la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine.

La rHuPH20 modifie la perméabilité du tissu conjonctif par hydrolyse de l'acide hyaluronique et agit en tant qu'amplificateur de perméabilité afin de favoriser l'absorption de l'IgG. Les deux composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille, en commençant par la hyaluronidase humaine recombinante, suivie de l'Ig.

<sup>1</sup> la teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) est de 140 microgrammes/ml.

L'action conjuguée de la rHuPH20 à l'IgG permet d'administrer HYQVIA par voie sous-cutanée en une seule injection toutes les 3 à 4 semaines.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement substitutif chez l'adulte ( $\geq 18$  ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :

- agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
- déficit immunitaire commun variable
- déficit immunitaire combiné sévère
- déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.

Traitement substitutif chez l'adulte ( $\geq 18$  ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »

## 04 POSOLOGIE

«Le traitement doit être instauré et initialement surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.

HyQvia se compose de deux flacons. Chaque flacon d'Ig à 10 % est accompagné de la quantité correspondante appropriée de hyaluronidase humaine recombinante, conformément au tableau suivant. Il convient d'administrer l'intégralité du flacon de hyaluronidase humaine recombinante, même si le contenu du flacon d'Ig à 10 % n'est pas entièrement injecté.

| Schéma d'administration d'HyQvia   |                                        |             |
|------------------------------------|----------------------------------------|-------------|
| Hyaluronidase humaine recombinante | Immunoglobuline humaine normale à 10 % |             |
| Volume (ml)                        | Protéines (grammes)                    | Volume (ml) |
| 1,25                               | 2,5                                    | 25          |
| 2,5                                | 5                                      | 50          |
| 5                                  | 10                                     | 100         |
| 10                                 | 20                                     | 200         |
| 15                                 | 30                                     | 300         |

La posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

### Patients naïfs de traitement par immunoglobuline

La dose requise pour atteindre un taux résiduel d'Ig de 6 g/l est de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg/mois. L'intervalle entre deux administrations nécessaire pour maintenir un taux d'équilibre varie entre 2 et 4 semaines. Le taux résiduel doit être mesuré et évalué en association avec l'apparition d'infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter les doses afin d'atteindre un taux résiduel plus élevé ( $> 6$  g/l). A l'initiation du traitement, il est recommandé que les intervalles de traitement qui séparent les premières perfusions soient progressivement allongés en commençant par une dose toutes les semaines jusqu'à atteindre une dose toutes les 3 ou 4 semaines. La dose mensuelle cumulative d'Ig à 10 % doit être divisée en doses par semaine, deux semaines, etc. en fonction des intervalles de traitement prévus pour HyQvia.

### Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie intraveineuse

Chez les patients qui passent directement de l'administration d'immunoglobuline par voie intraveineuse au traitement par HyQvia® ou dont on connaît la dose d'immunoglobuline

précédemment administrée par voie intraveineuse, le médicament doit être administré à la même dose et à la même fréquence que leur traitement précédent par immunoglobuline par voie intraveineuse. Si les patients suivaient antérieurement un schéma posologique de 3 semaines, il est possible de porter l'intervalle à 4 semaines en administrant les mêmes équivalents hebdomadaires.

#### Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée

Chez les patients actuellement traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée, la dose mensuelle initiale d'HyQvia® est identique à celle du traitement sous-cutané, ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines.

Pour les patients qui passent directement de l'administration d'immunoglobuline par voie sous-cutanée au traitement par HyQvia®, la première perfusion d'HyQvia® doit être administrée une semaine après le dernier traitement par l'immunoglobuline précédente.

#### Population pédiatrique

La sécurité à long terme et le risque potentiel sur la fertilité chez les enfants et les adolescents de 0 à 18 ans n'ont pas été établis avec HyQvia®. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un groupe hétérogène de plus de 200 maladies<sup>2</sup>, caractérisées par un déficit génétique du système immunitaire inné ou acquis. Il s'agit d'une défaillance du système immunitaire qu'aucune cause infectieuse, néoplasique ou iatrogène ne peut expliquer. Les formes les plus fréquentes (60 à 70%) des DIP résultent d'un déficit primitif de l'immunité humorale avec notamment le déficit en IgA ou le déficit immunitaire commun variable (DICC), caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation, provoquant des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées.

Le Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH) a estimé que la prévalence des patients atteints de DIP, en France, au 1<sup>er</sup> janvier 2014 était de 3 124 patients<sup>3</sup>. L'absence de données épidémiologiques précises ne permet pas de connaître l'incidence de ces affections. Ces dernières peuvent se révéler dès la naissance ou à l'âge adulte et atteignent aussi bien les hommes que les femmes.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués résultent de mutations interférant avec le développement ou la fonction des cellules du système immunitaire.

Le diagnostic de DIP doit être évoqué devant la survenue d'infections sévères et/ou récidivantes mais aussi devant d'autres manifestations comme une granulomatose, des manifestations auto-immunes, un syndrome d'activation lymphohistiocytaire, un syndrome lymphoprolifératif, voire certaines tumeurs solides.

Les déficits immunitaires peuvent également être secondaires à une hémopathie maligne entraînant une augmentation du risque de décès d'origine infectieuse. Le déficit immunitaire secondaire est induit ou aggravé par l'hémopathie maligne, les traitements immunosuppresseurs, ou la corticothérapie.

Le déficit immunitaire en immunoglobulines, primitif ou secondaire à une hémopathie lymphoïde B (myélome et leucémie lymphoïde B chronique), est à l'origine d'une morbi-mortalité par infections

---

<sup>2</sup> Suarez F. Déficit immunitaire. La revue du praticien vol. 60. Avril 2010.

<sup>3</sup> CEREDIH. Estimation de la prévalence des patients avec DIH en France. Disponible sur : <http://www.ceredih.fr/documents/PrevRegionale.pdf> (consulté le 11/06/2015)

répétées, essentiellement bactériennes et souvent sévères. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des infections récurrentes ou persistantes<sup>4</sup>, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

Ces infections peuvent occasionner un handicap fonctionnel marqué (dilatation des bronches) voire engager le pronostic vital, soulignant ainsi la gravité potentielle de ces hypogammaglobulinémies et la nécessité d'une prise en charge rigoureuse et spécifique, centrée sur la substitution en immunoglobulines humaines polyvalentes humaines de façon définitive. Celles-ci sont administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans l'objectif de prévenir les infections à répétition en maintenant un taux d'IgG sérique protecteur.

---

<sup>4</sup> Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 2003 ;68 :2001-2008.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Immunoglobulines administrées par voie sous cutanée (IgSC)

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                                  | CPT*<br>ident<br>ique<br>oui /<br>non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date de l'avis                                                                                       | SMR              | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                                                                                                                                           | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>GAMMANORM</b><br>165 mg/mL,<br>(immunoglobuline<br>humaine normale<br>plasmatique)<br>OCTAPHARMA | oui                                   | - Traitement de substitution des DIP chez les adultes et chez les enfants, comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>• agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales,</li> <li>• DICV,</li> <li>• le déficit immunitaire combiné sévère,</li> <li>• les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.</li> </ul> - Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.                     | 06/07/2005<br>(inscription liste<br>collectivités)<br><br>01/10/2014<br>(nouvelles<br>présentations) | <b>Important</b> | 06/07/2005 : <b>ASMR III</b> en termes de tolérance par rapport aux IgIV et dans la prise en charge des DIP et DIS, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.<br><br>01/10/2014 : <b>ASMR V</b> , par rapport à la présentation déjà inscrite | Oui                           |
| <b>HIZENTRA</b><br>200 mg/mL<br>(immunoglobuline<br>humaine normale)<br>CSL BEHRING SA              | oui                                   | - Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de DIP tels que : <ul style="list-style-type: none"> <li>• agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales,</li> <li>• DICV,</li> <li>• déficit immunitaire combiné sévère,</li> <li>• déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.</li> </ul> Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes | 20/07/2011                                                                                           | <b>Important</b> | <b>ASMR V</b> par rapport aux autres IgSC dans le traitement de substitution chez les adultes et enfants atteints de syndromes de déficits immunitaires primitifs et secondaires.                                                                           | Oui                           |

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les immunoglobulines VIVAGLOBIN 160 mg/ml et SUBCUVIA 160 g/l, bien que toujours inscrites sur la liste collectivité, ne sont plus commercialisées depuis 2012.

## 06.2 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV)

Il s'agit de :

- CLAIRYG 50 mg/mL, solution pour perfusion,
- KIOVIG 100 mg/mL, solution pour perfusion,
- OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL, solution pour perfusion,
- PRIVIGEN 100 mg/mL, solution pour perfusion,
- TEGELINE 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion.
- GAMMAGARD 50 mg/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

### ► Conclusion

**HYQVIA étant administré par voie sous-cutanée, les comparateurs les plus cliniquement pertinents sont les immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée et commercialisées, à savoir, GAMMANORM et HIZENTRA.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

HYQVIA est commercialisé et pris en charge dans les pays européens mentionnés ci-dessous :

| Pays        | PRISE EN CHARGE            |                                               |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------------------|
|             | OUI/NON<br>Si non pourquoi | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne   | Oui<br>(07/01/2013)        | Sans objet                                    |
| Danemark    | Oui<br>(16/05/2013)        | Sans objet                                    |
| Finlande    | Oui<br>(16/05/2013)        | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |
| Irlande     | Oui<br>(Non disponible)    | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |
| Italie      | Oui<br>(Non disponible)    | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |
| Norvège     | Oui<br>(16/05/2013)        | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |
| Pays-Bas    | Oui<br>(01/09/2013)        | Sans objet                                    |
| Royaume-Uni | Oui<br>(28/01/2015)        | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |
| Suède       | Oui<br>(16/05/2013)        | Remboursé uniquement à l'Hôpital              |

A noter qu'HYQVIA a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 19 septembre 2014.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription sur la liste collectivité de la spécialité HYQVIA (IgHy), le laboratoire a fourni un dossier comportant les études suivantes :

- l'étude 160602 de phase I/II, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la dose de rHuPH20 nécessaire pour injecter l'équivalent d'une dose entière d'immunoglobuline administrée par voie intraveineuse (IgIV) mensuelle en une seule injection d'IgHy par voie SC, avec un profil de tolérance acceptable. Cette étude de recherche de dose de la rHuPH20 ne sera pas détaillée dans cet avis.
- l'étude 160603<sup>5</sup> de phase III, multicentrique, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de IgHy administrée par voie SC chez des patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) et prétraités par IgIV ou IgSC.
- la phase d'extension de l'étude 160603 (étude 160902) qui a inclus 66 patients et dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'IgHy à long terme (3 ans).

L'abréviation IgHy (pour immunoglobuline hyaluronidase) sera utilisée dans l'avis pour désigner HYQVIA. IgHy désigne donc l'administration sous-cutanée de rHuPH20 (75U/g d'Ig) puis l'administration sous-cutanée d'une Ig 10% (dose équivalente à 108% de la dose d'IgIV).

### 08.1 Efficacité

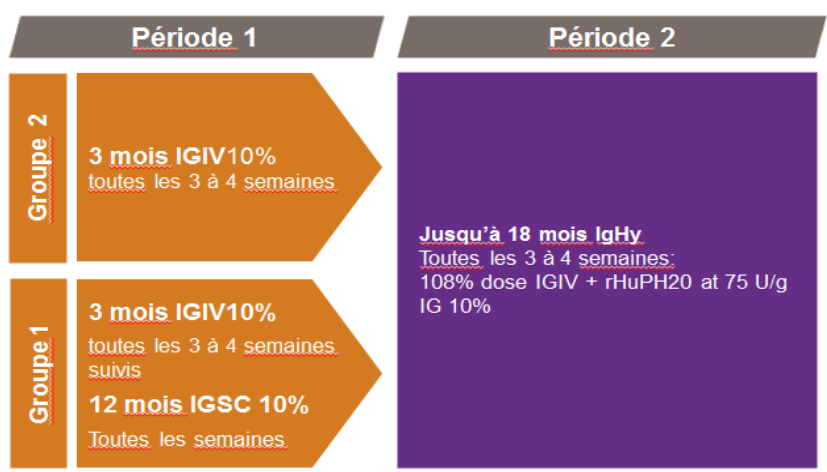
#### 8.1.1 Etude 160603

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique (14 sites américains et 1 site canadien), non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance d'IgHy chez des patients atteints de DIP et prétraités par IgIV ou IgSC. La méthodologie est détaillée dans le tableau ci-dessous :

|                                      | Etude 160603 <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectif principal de l'étude        | Evaluer l'efficacité d'une Ig 10% administrée par voie SC après une administration de rHuPH20 dans la prévention des infections bactériennes graves chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Méthode                              | Etude non comparative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Population étudiée                   | Patients atteints de DIP depuis plus de 2 ans et ayant été préalablement traités depuis au moins 3 mois                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Principaux critères d'inclusion      | <ul style="list-style-type: none"><li>- patients âgés d'au moins 2 ans lors de l'inclusion</li><li>- patients atteints d'un DIP nécessitant un traitement substitutif</li><li>- patients ayant été inclus dans l'essai clinique 160601<sup>6</sup> ou ayant reçu régulièrement de l'IgIV à un intervalle de <math>21 \pm 3</math> jours ou <math>28 \pm 3</math> jours ou de l'IgSC à un intervalle moyen compris entre 5 et 16 jours, sur une période d'au moins 3 mois avant l'inclusion à une dose mensuelle d'au moins 300 mg/kg,</li><li>- patients ayant une concentration sérique minimale en IgG &gt; 4,5 g/l.</li></ul> |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"><li>- patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B ou C,</li><li>- patients ayant une neutropénie (<math>PNN &lt; 500/mm^3</math>)</li><li>- femmes enceintes ou allaitant au moment de l'inclusion,</li><li>- patients allergiques à la hyaluronidase,</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>5</sup> Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2012 ; 130:951-7.

<sup>6</sup> Etude clinique de phase I, ouverte, ayant inclus 49 patients atteints de DIP et qui a comparé la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques d'une Ig 10% administrée par voie IV ou SC.

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients traités par antibiotique pour une infection au cours des 7 jours précédant l'inclusion</li> <li>- patients ayant des antécédents d'épisodes thrombotiques au cours des 12 mois précédant l'inclusion,</li> <li>- patients ayant reçu du sang ou des produits dérivés du sang, autres que des Ig ou de l'albumine, au cours des 6 mois précédant l'inclusion,</li> <li>- patients atteints de déficit en IgA ou ayant un résultat positif au test des Ac anti-IgA.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Déroulement de l'étude/<br>Groupe de traitement            | <p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <p><b>Période 1</b> durant laquelle les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe 1 : IgIV 10% toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 mois (avec un délai d'une semaine entre la dernière dose et le début de la 2<sup>ème</sup> période)</li> <li>- Groupe 2 : IgIV 10% toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 mois puis IgSC toutes les semaines pendant 12 mois (sans rHuPH20). Les patients de ce groupe étaient issus, conformément aux critères d'inclusion, de l'essai de phase I (160601)</li> </ul> <p><b>Période 2</b> allant de 14 à 18 mois durant laquelle tous les patients (groupes 1 et 2) recevaient la rHuP20 à la dose de 75 U/g d'Ig suivie par l'administration d'IgHy à une dose équivalente à 108% de la dose d'IgIV précédemment administrée, à intervalle de 3 à 4 semaines.</p> <p>La phase de titration d'environ 6 semaines, qui permettait d'habituer le patient à recevoir un volume important de liquide par voie SC et d'atteindre l'intervalle cible final de 4 semaines entre chaque administration d'IgHy, n'était pas comprise dans la période 2.</p>  <p>Le diagramme illustre le déroulement de l'étude en deux périodes. La Période 1 est représentée par deux flèches orange pointant vers la droite. La flèche supérieure, pour le Groupe 2, indique '3 mois IGIV 10% toutes les 3 à 4 semaines'. La flèche inférieure, pour le Groupe 1, indique '3 mois IGIV 10% toutes les 3 à 4 semaines suivis 12 mois IGSC 10% Toutes les semaines'. La Période 2 est représentée par un rectangle violet. À l'intérieur, il est écrit : 'Jusqu'à 18 mois IgHy Toutes les 3 à 4 semaines: 108% dose IGIV + rHuPH20 at 75 U/g IG 10%'. Les flèches de la Période 1 pointent vers le rectangle de la Période 2.</p> <p>Les données issues de la période 1 ont été exploitées et comparées aux résultats de la période 2 afin d'évaluer les profils pharmacocinétiques, la sécurité et la tolérance d'IgHy par rapport à IgIV et IgSC.</p> |
| Critère de jugement principal                              | <b>Taux annuel d'infections bactériennes graves</b> (bactériémie/septicémie, méningite bactérienne, ostéomyélite/arthrite septique, pneumonie bactérienne et abcès viscéral, causés par des bactéries pathogènes identifiées) développées par patient au cours du traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- paramètres pharmacocinétiques et taux résiduel en Ig,</li> <li>- nombre total d'infections toutes causes confondues,</li> <li>- nombre de jours d'arrêt de travail ou d'absence à l'école,</li> <li>- nombre de jours de traitement par antibiotiques,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nombre de visites non-programmées chez le médecin,</li> <li>- qualité de vie mesurée par les questionnaires Short Form Health Survey 36<sup>7</sup> (SF-36) pour les patients de 14 ans et plus, et par le questionnaire PEDS-QL pour les enfants,</li> <li>- préférences de traitement et la satisfaction des patients, mesurée par le Life Quality Index<sup>8</sup> (LQI).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé afin de pouvoir rejeter l'hypothèse nulle (taux annuel d'infections bactériennes graves <math>\geq 1</math>) avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,01.</p> <p>Un total de 80 patients devait donc être inclus, en prenant un taux annuel d'infections graves de 0,7.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Analyse statistique                    | <p>L'analyse du critère principal d'évaluation a été réalisée selon le modèle de Poisson en calculant un taux d'infections bactériennes graves et la limite supérieure de son intervalle de confiance unilatéral à 99%.</p> <p>L'hypothèse nulle selon laquelle le taux annuel d'infections bactériennes graves au cours du traitement était <math>&gt;1</math> était testée contre l'hypothèse alternative d'obtenir un taux annuel d'infections bactériennes graves <math>&lt;1</math>.</p> <p>Le seuil fixé de 1 a été défini en accord avec les seuils recommandés par l'EMA<sup>9</sup> et la Food and Drug Administration (FDA)<sup>10</sup> pour démontrer l'efficacité d'une immunoglobuline dans le traitement de DIP.</p> <p>La période d'étude était la période 2 qui excluait la phase de titration.</p> <p>La population totale d'analyse était constituée par tous les patients ayant reçu un traitement au cours de l'étude et ayant des données disponibles pour l'analyse du critère principal.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés de façon descriptive en comparant les données issues de la période 1 (IgIV et IgSC) et de la période 2 (IgHy).</p> |

<sup>7</sup> **SF-36** : échelle de mesure de la qualité de vie à l'aide de 36 questions relatives à 8 dimensions de la santé (activités physiques, activités sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général). Le score s'échelonne de 0 à 100 ; un score élevé objectivant une meilleure qualité de vie

<sup>8</sup> **LQI** : Enquête de satisfaction adressée aux patients atteints de DIP, développée par Daly PB et al.

Différents domaines sont évalués tels que les contraintes liées au traitement, les paramètres du traitement et les coûts associés. Plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande.

<sup>9</sup> EMA. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). Juillet 2010. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf) (consulté en juin 2015)

<sup>10</sup> FDA. Guidance for Industry - Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Juin 2008.

## Résultats :

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 87 patients ont été prétraités en période 1 de l'étude : 31 prétraités par IgSC (groupe 1) et 56 prétraités par IgIV (groupe 2).

En période 2, 83 patients ont reçu de l'IgHy parmi lesquels, 16 patients (19%) l'ont arrêté principalement en raison d'une demande du patient (5/16) ou en raison d'une survenue d'événements indésirables (6/16).

A noter que 15 déviations majeures au protocole ont été signalées au cours de l'étude avec principalement l'administration de doses incorrectes (n=7).

L'âge médian était de 35 ans (min-max : 4-78) et 14 (16%) patients étaient âgés de 2 à 12 ans. La proportion d'hommes et de femmes était identique.

La majorité des patients était atteinte de déficit immunitaire commun variable (n=49) ou d'hypogammaglobulinémie associée à un déficit d'anticorps (n=17).

**Tableau 1 :** Etude 160603- caractéristiques des patients à l'inclusion.

|                                                            | Total<br>(N=87)     |
|------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Sexe, n (%)</b>                                         |                     |
| Homme                                                      | 44 (50,6)           |
| Femme                                                      | 43 (49,4)           |
| <b>Age (années)</b>                                        |                     |
| Médiane (min-max)                                          | 35,0 (4-78)         |
| <b>Taille (cm)</b>                                         |                     |
| Médiane (min-max)                                          | 165,00 (94,0-193,0) |
| <b>Poids (kg)</b>                                          |                     |
| Médiane (min-max)                                          | 63,80 (15,0-135,9)  |
| <b>Déficit immunitaire primitif</b>                        |                     |
| Déficit immunitaire commun variable (DICV)                 | 49                  |
| Hypogammaglobulinémie                                      | 17                  |
| Agammaglobulinémie liée au chromosome X (XLA)              | 6                   |
| Déficit en sous-classe d'IgG                               | 4                   |
| Déficit spécifique en anticorps                            | 4                   |
| Syndrome d'hyper IgM                                       | 2                   |
| Dysgammaglobulinémie                                       | 1                   |
| Syndrome d'hyper IgE                                       | 1                   |
| Déficit immunitaire combiné sévère                         | 1                   |
| Déficit immunitaire combiné sévère + hypogammaglobulinémie | 1                   |

### Données descriptives (nombre de sites d'injection, volumes injectés et modalités d'administration)

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par IgIV ou IgSC (période 1), on observe que :

- le nombre médian de sites d'injection par mois a été de 1,09 pour IgHy, 1,34 pour IgIV et 21,43 pour IgSC ;
- IgHy a été administrée avec une durée médiane de 2,08 h pour un volume moyen par site de 292,2 ml versus 2,33 h pour 339,2 ml avec IgIV ;
- IgHy a été très majoritairement (90%) administrée dans l'abdomen et 8,6% dans les cuisses ;
- la dose moyenne d'IgHy injectée était de 155 mg d'Ig/kg/semaine avec un ratio médian de 108,8% par rapport à l'IgIV (min-max =98,6-138,22) ;
- les concentrations résiduelles étaient comparables pour IgHy et IgIV : 10,7 g/l versus 10,4 g/l.

Soixante-dix-huit patients (n=78, 94%) ont atteint la même dose que celle de l'IgIV avec un intervalle de traitement de 3 ou 4 semaines, tandis qu'une réduction de l'intervalle a été observée pour 3 patients en raison de gonflements.

Enfin sur les 1 129 injections d'IgHy administrées au cours de l'étude, 282 (25%) ont eu lieu au domicile du patient.

### Critère de jugement principal

Au cours de la période d'étude, 2 pneumonies bactériennes graves aiguës ont été rapportées chez 2 patients soit un taux annuel de 0,025, inférieur au seuil de 1 prédéfini ( $p < 0,0001$ , limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99%=0,046).

A noter qu'un patient a développé une pneumonie à staphylocoques associée à un syndrome d'hyper IgE durant la phase de titration, qui ne faisait pas partie de la période d'étude.

### Critères secondaires (exploratoires)

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par IgIV (période 1, groupe 1), on observe que :

- le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy : 2,97 (IC<sub>95%</sub> [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC<sub>95%</sub> [3,50;5,69]) ;
- le nombre de jours/mois avec un traitement par antibiotiques a été plus faible avec IgHy : 1,69 jour (IC<sub>95%</sub> [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 jours (IC<sub>95%</sub> [2,19 ; 4,35]),
- le nombre de jours/mois avec arrêt de travail ou d'absence à l'école a été similaire : 0,28 jour (IC<sub>95%</sub> [0,20 ; 0,37]) versus 0,23 jour (IC<sub>95%</sub> [0,15 ; 0,34]) ;
- le nombre de visites/mois non-programmées chez le médecin a été similaire : 0,40 (IC<sub>95%</sub> [0,32 ; 0,49]) versus 0,33 (IC<sub>95%</sub> [0,23 ; 0,45]).

Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), d'autant que les patients étaient prétraités par IgIV.

### Critères exploratoires de qualité de vie, satisfaction et préférences patients

Sur les 80 patients pour lesquels la qualité de vie a été évaluée, 65 âgés d'au moins 14 ans ont complété le questionnaire SF-36. Les résultats ont rapporté des scores médians comparables, entre le traitement par IgSC (groupe 1), IgIV (groupe2) et IgHy, sur les deux composantes de santé (mentale et physique).

Sur les 69 patients pour lesquels les préférences patients ont été évaluées, 12 patients (17%) n'ont pas souhaité poursuivre le traitement par IgHy : 8 patients préféraient poursuivre un traitement par IgIV principalement en raison de la complexité d'injection du produit et 4 patients préféraient poursuivre un traitement par IgSC principalement en raison des douleurs associées.

## **8.1.2 Phase d'extension à 3 ans de l'étude 160603 (étude 160902)**

Au total, 66 des 68 patients (97%) ayant terminé l'étude 160603 ont été inclus dans l'étude d'extension, et ont poursuivi le traitement par IgHy à la même dose et à la même fréquence pendant 3 ans supplémentaires.

Deux (n=2) nouvelles infections bactériennes aiguës graves ont été rapportées chez 2 patients, ce qui représente un taux annuel de 0,02, similaire à celui observé dans l'étude initiale.

Le taux d'infections toutes causes confondues a été stable au cours des 3 années de suivi (3,25 ; 3,36 et 2,33).

## **08.2 Tolérance**

### **8.2.1 Données issues des études cliniques**

La tolérance d'HYQVIA a été évaluée dans le cadre de l'étude de phase III (étude 160603) chez 83 patients atteints de DIP (dont 14 âgés de 2 à 12 ans) recevant IgHy toutes les 3 à 4 semaines.

Les patients ont été traités en médiane pendant 366 jours par IgHy (période 2) et 1 129 injections ont été administrées.

Parmi les 4 patients adultes qui ont arrêté le traitement en période 2 de l'étude 160603, on note 2 gonflements localisés et 2 cas de gonflements génitaux qui semblent liés à une diffusion exagérée du produit.

Au total, 1 317 événements indésirables (EI) ont été observés chez 82 patients dont 14 événements indésirables graves chez 11 patients. Sur les 1303 événements indésirables non graves, 172 ont été considérés comme liés au traitement par Ig uniquement, 68 comme liés à l'injection de la rHuPH20 et 261 comme liés à IgHy.

La majorité (74%) des événements indésirables non graves était systémiques avec notamment : maux de tête (taux par injection=0,031), fatigue (0,012), nausée (0,010), fièvre (0,009), vomissements (0,008) et frissons (0,003).

L'EI relié au traitement le plus fréquemment rapporté après une administration d'IgHy était l'apparition de réactions locales (inconfort, érythème, gonflement et prurit, avec des taux par injection respectivement de 0,108, 0,028, 0,024 et 0,017).

Cinq (n=5) EI d'intensité sévère ont été recensés, dont 2 EI systémiques (migraine liée à l'injection de l'Ig et douleur liée à l'injection de la hyaluronidase) et 3 réactions locales (douleur ou gonflement au site d'injection et œdème génital transitoire suite à un épanchement d'IgHy dans l'espace sous-cutané).

Treize (n=13) patients ont développé un anticorps dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) au moins une fois au cours de l'étude clinique. Ces anticorps n'étaient pas capables de neutraliser la hyaluronidase humaine recombinante. Aucune association temporelle n'a pu être démontrée entre les événements indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20.

Les taux d'EI locaux et systémiques ont été stables au cours des 3 années de suivi et aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

**Tableau 2** : Evolution du taux d'EI liés au traitement par IgHy par patient-année (étude160902)

| Type d'EI     | 1 <sup>ère</sup> année | 2 <sup>ème</sup> année | 3 <sup>ème</sup> année | Total sur la période entière |
|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| EI local      | 3,68                   | 2,12                   | 0,37                   | 2,60                         |
| EI systémique | 1,94                   | 1,24                   | 0,63                   | 1,75                         |

## 8.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables les plus fréquents sont :

- les réactions locales avec gêne et douleur (>1/10) ;
- les réactions locales avec érythème, tuméfaction, œdème, prurit et fatigue (>1/100, <1/10) ;
- les céphalées (>1/100, <1/10).

## 8.2.3 Données issues d'autres sources

Certains risques et informations importants identifiés ont fait l'objet de mesures supplémentaires afin d'assurer le suivi de pharmacovigilance dans le cadre du PGR :

- suivi du risque d'événements thromboemboliques incluant notamment la notification rapide des cas d'événements thromboemboliques et une évaluation des données de tolérance dans le PSUR ;
- évaluation de l'impact à long terme des réactions locales et systémiques dues au développement potentiel d'Ac anti-hyaluronidase humaine recombinante, et mise en place d'une étude de tolérance post-AMM ;
- mise en place d'un questionnaire portant sur les EI d'ordre immunologique ;
- mise en place d'un registre (étude 161301) pour surveiller les issues de toutes les grossesses pouvant survenir par inadvertance et pour collecter plus d'informations relatives à la sécurité chez les femmes enceintes traitées par HYQVIA.

## 08.3 Résumé & discussion

### **Efficacité**

L'efficacité et la tolérance de HYQVIA dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs ou secondaires de l'adulte ont été évaluées dans une étude de phase III (étude 160603), multicentrique non comparative chez 83 patients atteints de DIP (dont 14 âgés de 2 à 12 ans), et prétraités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines, n=56) ou par immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée (à intervalles réguliers hebdomadaires, n=31) au cours de la période 1 de l'étude.

Au cours de la période 2, les patients ont reçu HYQVIA à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois en médiane (après une période de titration de 6 semaines environ).

La dose d'HYQVIA était établie sur la dose du traitement précédent par IgIV et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude.

Les résultats de l'étude ont montré un taux annuel d'infections bactériennes graves aiguës validé (critère principal de jugement) de 0,025 lors du traitement par HYQVIA. Ce taux est inférieur au seuil de 1 prédéfini (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046,  $p < 0,001$ ).

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par IgIV (période 1), on observe que le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy (2,97 (IC<sub>95%</sub> [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC<sub>95%</sub> [3,50;5,69]) ainsi que le nombre de jours/mois de traitement par antibiotiques (1,69 (IC<sub>95%</sub> [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 (IC<sub>95%</sub> [2,19 ; 4,35])). On constate également que le nombre médian de sites de perfusion par mois avec HYQVIA a été de 1,09 soit un nombre inférieur à celui de l'IgIV (1,34) et IgSC (21,43). Les concentrations résiduelles étaient comparables et supérieures au taux recommandé d'au moins 5 g/l : 10,7 g/l pour IgHy versus 10,4 g/l pour IgIV. Cependant ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats ont montré des scores médians comparables entre le traitement par IgSC, IgIV et IgHy.

Enfin, s'agissant de la préférence des patients, 12 patients sur les 69 évalués (17%) ont mentionné ne pas souhaiter poursuivre le traitement par IgHy principalement en raison de la complexité d'injection du produit ou des douleurs associées.

Au cours des 3 années de suivi (étude d'extension 160902), le taux d'infections toutes causes confondues a été stable (3,25 ; 3,36 et 2,33).

### **Tolérance**

Les principaux événements indésirables (EI) observés ont été systémiques avec : maux de tête (taux par injection = 0,031), fatigue (0,012), nausées (0,010), fièvre (0,009), vomissements (0,008) et frissons (0,003).

Des effets indésirables ont conduit à l'arrêt de traitement chez 6 patients dont 2 enfants (respectivement maux de tête et douleur locale) et 4 adultes (gonflements localisés, n=2).

Au cours des 3 années de suivi, les taux d'EI locaux et systémiques ont été stables et aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (anticorps anti-rHuPH20).

Dans le cadre du PGR plusieurs mesures ont été mises en place dont notamment la tenue d'un registre de suivi des femmes enceintes, la surveillance renforcée des réponses allergiques incluant les réactions anaphylactiques et l'évaluation du risque d'événements thromboemboliques.

## Discussion

La portée des conclusions des études est limitée par les éléments suivants :

- la méthodologie non comparative de l'étude pivot limite la pertinence des résultats ; une étude versus l'administration d'IgIV ou IgSC hebdomadaire aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'association de la hyaluronidase humaine recombinante à l'Ig.
- un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé (taux = 0,025), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude.
- l'avantage en termes de commodités d'utilisation d'HYQVIA, qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux IgIV administrées en un site ou IgSC en plusieurs sites), ne s'est pas traduit par une amélioration de la qualité de vie, bien que 80% des patients soient satisfaits du traitement.
- aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré, en effet sur les 1 129 injections d'IgHy seulement 25% (n=282) ont eu lieu au domicile du patient. De plus, la formation du personnel soignant est nécessaire, à cet effet un kit pédagogique a été mis en place dans le cadre du PGR.
- le manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante.

## 08.4 Programme d'études

Une demande d'extension d'indication à la population pédiatrique sera déposée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à la fin de l'année 2015.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires.

Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococques.

Dans le déficit immunitaire primitif, l'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral est établi<sup>11</sup>. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire commun variable, dont la gravité peut varier d'un malade à l'autre. Le traitement par les Ig peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées.

Dans le déficit immunitaire secondaire, les recommandations nationales<sup>12,13</sup> et internationales<sup>14,15</sup>,

---

<sup>11</sup> CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficiets immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez un patient ayant un déficit immunitaire primitif. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. 1/11/2006

<sup>12</sup> HAS – INCA- Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique, juin2011. Consultable au lien [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald\\_30\\_\\_gm\\_llc\\_web\\_2vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf)

<sup>13</sup> CEDIT. Déficiets immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie lymphoïde chronique et myélome associés à des infections à répétition. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. 1/11/2006

préconisent l'utilisation des immunoglobulines dans la prise en charge des complications infectieuses liées à l'hypogammaglobulinémie (<5 à 6 g/L) associée à des épisodes infectieux répétitifs chez les patients atteints de LLC ou de myélome.

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

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie IV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie IV.

### **Place d'HYQVIA dans la stratégie thérapeutique des déficits immunitaires primitifs et secondaires**

La place d'HYQVIA est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC. La spécialité HYQVIA est une alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux IgIV administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire).

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) ainsi que de l'absence de donnée dans les déficits immunitaires secondaires et en instauration d'un traitement par Ig dans les déficits immunitaires primitifs, le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

#### **10.1.1 Déficiets immunitaires primitifs**

► Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

► HYQVIA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Les immunoglobulines, associées aux thérapeutiques à visée anti-infectieuse, sont un traitement de première intention des déficits immunitaires primitifs.

► Intérêt de santé publique :

Malgré leur gravité, le poids des déficits immunitaires primitifs sur la santé publique est faible, dans la mesure où il s'agit de pathologies rares.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles, par voie sous-cutanée et par voie IV.

HYQVIA représente une alternative thérapeutique supplémentaire.

<sup>14</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Multiple myeloma. V1.2014.

<sup>15</sup> National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2015.

Au vu des données disponibles (en particulier du fait d'absence d'étude comparative), l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu ne peut être quantifié.

Compte tenu de son mode et de sa fréquence d'administration, cette immunoglobuline pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins, dans la mesure où ce traitement peut être administré de façon mensuelle contrairement aux autres immunoglobulines sous-cutanée qui sont administrées de façon hebdomadaire. Cependant cet impact ne peut être quantifié dans la mesure où, dans l'étude pivot, seulement 25% des patients étaient traités à domicile. De plus une formation des professionnels de santé est nécessaire, comme indiqué dans le PGR. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de HYQVIA sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA 100 mg/ml est important dans le traitement substitutif chez l'adulte atteint de déficits immunitaires primitifs.**

### 10.1.2 Déficiences immunitaires secondaires

► Les déficits immunitaires secondaires à un myélome ou à une leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes sont des maladies graves.

► HYQVIA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

► Les immunoglobulines, associées aux thérapeutiques à visée anti-infectieuse, sont un traitement de première intention des déficits immunitaires secondaires à un myélome ou une LLC.

► Intérêt de santé publique :

Malgré leur gravité, le poids des déficits immunitaires secondaires est faible, dans la mesure où il s'agit de pathologies rares.

Le besoin en termes de santé publique est couvert par les immunoglobulines actuellement disponibles, par voie sous-cutanée et par voie IV.

HYQVIA représente une alternative thérapeutique supplémentaire.

Au vu des données disponibles (en particulier du fait d'absence d'études comparatives), l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu ne peut être quantifié.

Compte tenu de son mode et de sa fréquence d'administration, cette immunoglobuline pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins, dans la mesure où ce traitement peut être administré de façon mensuelle contrairement aux autres immunoglobulines sous-cutanée qui sont administrées de façon hebdomadaire. Cependant cet impact ne peut être quantifié dans la mesure où, dans l'étude pivot, seulement 25% des patients étaient traités à domicile.

De plus une formation des professionnels de santé est nécessaire, comme indiqué dans le PGR. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de HYQVIA sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA 100 mg/ml est important dans le traitement substitutif chez l'adulte en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles et en l'absence de donnée comparative versus les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.

## 010.3 Population cible

La population cible de HYQVIA est représentée par les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires à un myélome ou à une leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de déterminer la population de patients atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires relevant d'un traitement par immunoglobuline.

### Déficits immunitaires primitifs

Le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) a estimé que la prévalence des patients atteints de DIP en France au 1<sup>er</sup> janvier 2014 était de 3 124 patients<sup>16</sup>.

D'après l'enquête IRIS<sup>17</sup> conduite par questionnaires auto-administrés auprès de 327 patients atteints de DIP entre le 15 novembre 2011 et le 15 janvier 2012, la proportion de patients traités par voie sous-cutanée est de 87%.

Il convient de souligner que la méthode de recueil des questionnaires de l'enquête a induit un biais d'échantillon, la part des patients traités par IgIV ayant été sous-représentée. La proportion de patients traités par IgSC indiquée est donc à considérer en tant que valeur maximale.

Au vu de ces données, la population cible de HYQVIA dans le traitement substitutif chez l'adulte atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) serait estimée au maximum à 2 700 patients.

### Déficits immunitaires secondaires à un myélome ou à une LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrente

En France en 2012, l'incidence du myélome était estimée par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) à 4 888 nouveaux cas<sup>18</sup> et celle de la LLC à 4 464 nouveaux cas. La proportion de ces patients avec des infections récurrentes n'est pas connue.

Néanmoins, l'hypogammaglobulinémie globale observée chez les patients atteints de LLC devient marquée dans 60 à 70 % des cas<sup>12</sup> et peut nécessiter un traitement substitutif par immunoglobulines. Il existe peu de données épidémiologiques en ce qui concerne l'hypogammaglobulinémie secondaire au myélome.

### Données de vente des comparateurs cliniquement pertinents

Si l'on s'intéresse aux données de vente GERS hôpital des comparateurs cliniquement pertinents GAMMANORM et HIZENTRA, tous dosages et formes pharmaceutiques confondus, sur la période du 01/04/2014 au 31/04/2015, le nombre d'UCD vendue est respectivement de 246 928 et 191 591.

En prenant comme hypothèse un poids moyen de 60 kg, et une posologie de 0,4 à 0,8g/kg/mois (d'après les RCP de HIZENTRA et GAMMANORM), et selon avis d'expert, le nombre de patients traités par HIZENTRA et GAMMANORM et par an serait compris entre 2 200 et 4 400 patients.

A noter que GAMMANORM et HIZENTRA ont une AMM chez l'enfant, ce qui n'est pas le cas pour HYQVIA.

<sup>16</sup> CEREDIH. Estimation de la prévalence des patients avec DIH en France. Disponible sur : <http://www.ceredih.fr/documents/PrevRegionale.pdf> (consulté le 12/06/2015)

<sup>17</sup> Association IRIS. Enquête sur le traitement substitutif en immunoglobulines auprès de patients atteints de déficits immunitaires primitifs. 2012. Disponible sur : <http://www.associationiris.org/> (consulté le 12/06/2015).

<sup>18</sup> INVS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012> (consulté le 16/06/2015).

### **Conclusion**

La population cible de HYQVIA dans le traitement substitutif de l'adulte atteint de déficit immunitaire primitif (DIP), quel qu'en soit le type, est estimée à 2 700 patients.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise permettant de déterminer la population de patients adultes atteints de déficits immunitaires secondaires relevant d'un traitement par immunoglobuline.

D'après les données de vente des comparateurs cliniquement pertinents, la population cible de HYQVIA peut être estimée à 5 000 patients.

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 5 juillet 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017  
a fait l'objet d'une audition le 6 décembre 2017.*

***immunoglobuline humaine normale  
(coadministré avec la hyaluronidase humaine recombinante)***

### **HYQVIA 100 mg/ml, solution pour perfusion par voie sous-cutanée**

Boîte de 1 flacon de 1,25 ml + 1 flacon de 25 ml contenant 2,5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 1 9)  
Boîte de 1 flacon de 2,5 ml + 1 flacon de 50 ml contenant 5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 2 6)  
Boîte de 1 flacon de 5 ml + 1 flacon de 100 ml contenant 10 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 3 3)  
Boîte de 1 flacon de 10 ml + 1 flacon de 200 ml contenant 20 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 4 0)  
Boîte 1 flacon de 15 ml + 1 flacon de 300 ml contenant 30 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 5 7)

Laboratoire SHIRE FRANCE SAS

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>J06BA01 (Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Motif de l'examen      | <b>Extension d'indication</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Liste concernée        | <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indications concernées | <ul style="list-style-type: none"><li>- « Traitement substitutif chez [...] l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps ;</li><li>- « Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (enfants et adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. »</li></ul> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans).</li> <li>- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie, avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans).</li> <li>- Important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ASMR                                  | <p><u>Déficits immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans</u><br/>Sans objet</p> <p><u>Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'enfant de moins de 18 ans</u><br/>Sans objet</p> <p><u>Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'adulte</u><br/>Bien qu'il n'y ait aucune données spécifiques dans cette indication mais au regard des données disponibles pour les autres Ig, la Commission considère que HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au chapitre 06.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ISP                                   | HYQVIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p><u>Dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans), compte tenu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC,</li> <li>- du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (exposition 3,3 ans au maximum) alors que le traitement sera prescrit au long terme,</li> <li>- des incertitudes sur l'impact de la hyaluronidase humaine recombinante sur la fertilité, tout particulièrement chez l'enfant ;</li> <li>- et de l'existence d'alternative thérapeutique, aussi efficace et sans cette incertitude sur la tolérance,</li> </ul> <p>HYQVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> <p><u>Dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans), compte tenu :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC,</li> <li>- du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (exposition 3,3 ans au maximum),</li> <li>- et de l'existence d'alternative thérapeutique,</li> </ul> <p>HYQVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p> <p><u>Dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte,</u> la place d'HYQVIA est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications</p> |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>et utilisées par voie IV ou SC. La spécialité HYQVIA est une alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux Ig I.V. administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire).</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) ainsi que de l'absence de donnée dans les déficits immunitaires secondaires et en instauration d'un traitement par Ig dans les déficits immunitaires primitifs, le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend des caractéristiques des patients et de leurs préférences.</p> |
| Recommandations | <p>► Réévaluation</p> <p>La Commission souhaite réévaluer HYQVIA dès que des nouvelles données sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante chez l'enfant seront disponibles.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | <p>16 mai 2013 (procédure centralisée)<br/>1<sup>er</sup> septembre 2015 : levée de la mise en garde concernant l'utilisation de HYQVIA chez les femmes enceintes.<br/>25 février 2016 : alignement des indications en accord avec le modèle de RCP<sup>1</sup> s'appliquant à toutes les Ig SC de la classe dans l'indication de la transplantation de CSH allogènes. Démarche initiée par l'EMA.<br/>1<sup>er</sup> juin 2016 : extension d'indication en pédiatrie sur la base des études cliniques de Phase III.</p> <p>L'AMM est accompagnée des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• étude de tolérance post-AMM (étude PASS) sur les effets indésirables locaux à long terme et sur les effets systémiques</li><li>• PGR avec mise en place d'un registre pour surveiller les issues de toutes les grossesses pouvant survenir sous HYQVIA (rapport final prévu pour 2019)</li><li>• mesures additionnelles de minimisation du risque avec mise en place d'un kit pédagogique</li></ul> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I<br/>Médicament dérivé du sang<br/>Médicament soumis à prescription hospitalière<br/>A noter que les composants d'HYQVIA peuvent être perfusés à l'aide d'une pompe électromécanique à débit variable, munie d'une aiguille sous-cutanée de calibre 24 au minimum et d'un kit d'administration compatible avec la pompe ; ces composants sont pris en charge dans le cadre de la Liste des Prestations et Produits Remboursables (LPPR)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Classification ATC                                               | <p>2016<br/>J Anti-infectieux généraux à usage systémique<br/>J06 Immunoserums et immunoglobulines<br/>J06B Immunoglobulines<br/>J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes<br/>J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de 2 extensions d'indication de la spécialité HYQVIA :

- dans les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent âgés de 0 à 18 ans. Les situations d'hypogammaglobulinémie chez des patients atteints de LLC et de myélome multiple ne seront pas détaillées, ces maladies n'étant pas rencontrées chez les enfants et adolescents.
- dans les hypogammaglobulinémie de l'adulte et de l'enfant, avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. Cette nouvelle indication fait suite à une harmonisation par l'EMA du RCP s'appliquant à tous les médicaments de la classe<sup>1</sup>. Aucune donnée spécifique n'a été fournie pour cette indication.

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration. EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1. 26 February 2015.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184870.pdf)

HYQVIA associe une immunoglobuline humaine normale de type G (IgG<sup>2</sup>), responsable de l'effet thérapeutique, à la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine.

L'action conjuguée de la rHuPH20 à l'IgG permet d'administrer HYQVIA par voie sous-cutanée en une seule injection toutes les 3 à 4 semaines. Les autres IgG par voie sous-cutanée ont un schéma d'administration hebdomadaire, avec plusieurs sites d'injection simultanés.

La rHuPH20 modifie la perméabilité du tissu conjonctif par hydrolyse de l'acide hyaluronique et agit en tant qu'amplificateur de perméabilité afin de favoriser l'absorption de l'IgG. Les deux composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille, en commençant par la hyaluronidase humaine recombinante, suivie de l'immunoglobuline.

Pour rappel, dans son avis du 16 septembre 2015, la Commission de la Transparence a attribué à HYQVIA, et chez l'adulte uniquement, un SMR important et un ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires dans les indications suivantes : « Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :

- agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales
- déficit immunitaire commun variable
- déficit immunitaire combiné sévère
- déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.

Ainsi que le traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.»

Les données reposaient sur une étude de phase III non comparative (étude 160603).

Lors de l'AMM initiale chez l'adulte, en mai 2013, le laboratoire disposait déjà de données pédiatriques chez 26 enfants issus de l'étude 160603. La population de moins de 18 ans avait été exclue de l'AMM initiale par le CHMP étant donné une possible réaction croisée entre des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase humaine recombinante), pouvant se développer chez les patients traités par HYQVIA et la hyaluronidase endogène entraînant un risque potentiel sur la fertilité, la grossesse, la neurogénèse et la réparation neuronale.<sup>3,4</sup>

A noter que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale administrées par voie sous-cutanée ont toutes l'indication chez l'adulte et chez l'enfant mais ne sont pas accompagnées de l'administration de rHuPH20.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement substitutif chez l'adulte, **l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans)** atteints de :

- **déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps** ;
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués ;
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple ;
- **hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes.** »

<sup>2</sup> La teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) est de 140 microgrammes/ml.

<sup>3</sup> EPAR HYQVIA du 28 Avril 2016 dans le cadre de la procédure N° EMEA/H/C/002491/II/0021

<sup>4</sup> RCP de HYQVIA au 1<sup>er</sup> mai 2015

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement substitutif doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.

### Posologie

La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.

#### *Traitement substitutif*

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Dans le traitement substitutif, la posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

#### Patients naïfs de traitement par immunoglobuline

La dose requise pour atteindre un taux résiduel d'Ig de 6 g/l est de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. L'intervalle entre deux administrations nécessaire pour maintenir un taux d'équilibre varie entre 2 et 4 semaines.

Le taux résiduel doit être mesuré et évalué en association avec l'apparition d'infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter les doses afin d'atteindre un taux résiduel plus élevé (> 6 g/l).

A l'initiation du traitement, il est recommandé que les intervalles de traitement qui séparent les premières perfusions soient progressivement allongés en commençant par une dose toutes les semaines jusqu'à atteindre une dose toutes les 3 ou 4 semaines. La dose mensuelle cumulative d'Ig à 10 % doit être divisée en doses par semaine, deux semaines, etc. en fonction des intervalles de traitement prévus pour HYQVIA.

#### Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie intraveineuse

Chez les patients qui passent directement de l'administration d'immunoglobuline par voie intraveineuse au traitement par HYQVIA ou dont on connaît la dose d'immunoglobuline précédemment administrée par voie intraveineuse, le médicament doit être administré à la même dose et à la même fréquence que leur traitement précédent par immunoglobuline par voie intraveineuse. Si les patients suivaient antérieurement un schéma posologique de 3 semaines, il est possible de porter l'intervalle à 4 semaines en administrant les mêmes équivalents hebdomadaires.

#### Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée

Chez les patients actuellement traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée, la dose initiale d'HYQVIA est identique à celle du traitement sous-cutané, mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines. La première perfusion d'HYQVIA doit être administrée une semaine après le dernier traitement par l'immunoglobuline précédente.

#### Population pédiatrique

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle de l'adulte, car la posologie de chaque indication est donnée en fonction du poids corporel et adaptée aux résultats cliniques des pathologies mentionnées ci-dessus. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. »

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un groupe hétérogène de plus de 200 maladies<sup>5</sup>, caractérisées par un déficit génétique du système immunitaire inné ou acquis. Il s'agit d'une défaillance du système immunitaire qu'aucune cause infectieuse, néoplasique ou iatrogène ne peut expliquer. Les formes les plus fréquentes (60 à 70%) des DIP résultent d'un déficit primitif de l'immunité humorale avec notamment le déficit en IgA ou le déficit immunitaire commun variable (DICC), caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation, provoquant des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués résultent de mutations interférant avec le développement ou la fonction des cellules du système immunitaire.

Le diagnostic de DIP doit être évoqué devant la survenue d'infections sévères et/ou récidivantes mais aussi devant d'autres manifestations comme une granulomatose, des manifestations auto-immunes, un syndrome d'activation lympho-histiocytaire, un syndrome lymphoprolifératif, voire certaines tumeurs solides.

Chez les enfants, la cassure de la courbe staturo-pondérale constitue l'un des signes cliniques d'alerte de DIP en plus des épisodes infectieux répétés<sup>6</sup>.

Les déficits immunitaires peuvent également être secondaires à une hémopathie maligne entraînant une augmentation du risque de décès d'origine infectieuse. Le déficit immunitaire secondaire est induit ou aggravé par l'hémopathie maligne, les traitements immunosuppresseurs, ou la corticothérapie.

Le déficit immunitaire en immunoglobulines, primitif ou secondaire à une hémopathie lymphoïde B (myélome et leucémie lymphoïde B chronique), est à l'origine d'une morbi-mortalité par infections répétées, essentiellement bactériennes et souvent sévères. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des infections récurrentes ou persistantes<sup>7</sup>, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

Ces infections peuvent occasionner un handicap fonctionnel marqué (dilatation des bronches) voire engager le pronostic vital, soulignant ainsi la gravité potentielle de ces hypogammaglobulinémies et la nécessité d'une prise en charge rigoureuse et spécifique, centrée sur la substitution en immunoglobulines humaines polyvalentes humaines de façon définitive.

Celles-ci sont administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans l'objectif de prévenir les infections à répétition en maintenant un taux d'IgG sérique protecteur.

Les données du Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), en date du 19 mai 2017, indiquent que la prévalence des patients atteints de DIP, sur la France entière, est de 5 469 patients. L'incidence est estimée à 350 nouveaux cas par an.<sup>8</sup>

Selon des données du CEREDIH publiées en 2015, 32% des patients atteints de déficits immunitaires héréditaires avaient moins de 15 ans, ce qui correspond à 1750 patients pour l'année 2017 et 22,6% des patients avaient entre 15 et 25 ans, soit 1235 patients pour l'année 2017.<sup>9</sup>

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de maladies hématologiques telles que l'aplasie médullaire<sup>10</sup>.

D'après l'Agence de la Biomédecine, 1 936 patients ont reçus une ou plusieurs injections de CSH allogéniques en 2015 dont 240 enfants de moins de 18 ans, d'après la base ProMise<sup>11,12</sup>. La greffe

<sup>5</sup> Suarez F. Déficit immunitaire. La revue du praticien vol. 60. Avril 2010.

<sup>6</sup> CEREDIH. Outils- Signes cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant [https://www.ceredih.fr/page/view?p\\_id=38](https://www.ceredih.fr/page/view?p_id=38)

<sup>7</sup> Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 2003;68 :2001-8.

<sup>8</sup> CEREDIH. Estimation de la prévalence des patients avec DIH en France au 19/05/2017. Données fournies à la demande par le CEREDIH. <http://www.ceredih.fr/>

<sup>9</sup> Unvers'DIP 2015 disponible sur le site <http://www.associationiris.org/nos-publications/periodiques> (consulté le 23/05/2017)

<sup>10</sup> Dhédin N, Vernant JP. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC Hématologie, 2010

<sup>11</sup> Agence de la Biomédecine, Activité France <https://www.agence-biomedecine.fr/Activite-regionale-CSH>

a été réalisée principalement dans le cadre d'hémopathies malignes (environ 90%) comme les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myélodysplasies, ainsi que dans le cadre de tumeur solide ou de maladies auto-immunes.

Qu'il s'agisse de la préparation à la greffe ou du suivi post-greffe le choix du protocole de traitement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les comorbidités et le type d'hémopathie. Le traitement par IgG n'est pas systématique dans le contexte d'hypogammaglobulinémie lié à la greffe, il dépend de la sévérité des infections et des pratiques médicales locales.

Dans les indications de HYQVIA, dans le traitement substitutif par immunoglobuline des déficits immunitaires primitifs ou secondaires (hypogammaglobulinémie secondaire liée à la greffe), plusieurs autres spécialités sont disponibles par voie sous-cutanée et intraveineuse. Par conséquent, le besoin médical est couvert.

---

<sup>12</sup>Agence de la Biomédecine, Activité de greffe allogénique pédiatrique <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#figCSHG16>

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de HYQVIA dans les DIP chez l'enfant et dans les hypogammaglobulinémies chez des patients [adulte et enfant] en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques sont les autres immunoglobulines administrées en sous-cutané ou en intraveineux et disposant des mêmes indications.

#### 6.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                                         | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Date de l'avis                                                                                                                                | SMR       | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                                                       | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>GAMMANORM<br/>165 mg/mL</b><br>(immunoglobuline<br>humaine normale<br>plasmatique)<br><i>Octapharma</i> | Oui                            | Traitement de substitution des DIP chez les adultes et chez les enfants, comme :<br>· agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales,<br>· DICV,<br>· le déficit immunitaire combiné sévère,<br>· les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes.<br><br>Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.**                                                                                                            | 06/07/2005<br>(inscription)                                                                                                                   | Important | <b>ASMR III</b> en termes de tolérance par rapport aux IgIV et dans la prise en charge des DIP et des DIS, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.      | Oui                           |
|                                                                                                            |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 01/10/2014<br>(nouvelles présentations)                                                                                                       |           | <b>ASMR V</b> par rapport à la présentation déjà inscrite                                                                                                               |                               |
| <b>HIZENTRA<br/>200 mg/mL</b><br>(immunoglobuline<br>humaine normale)<br><i>CSL Behring</i>                | Oui                            | Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :<br>- déficits immunitaires primitifs (DIP) avec déficit de production d'anticorps;<br>- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée ;<br>- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM) ; | 20/07/2011<br>(inscription)<br><br>30/05/2017<br>Notification de la HAS de la mise à jour du RCP conformément au modèle recommandé par l'EMA. | Important | <b>ASMR V</b> par rapport aux autres IgSC dans le traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires | Oui                           |

|  |  |                                                                                                                             |  |  |  |  |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
|  |  | - hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. |  |  |  |  |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\*Pour la spécialité GAMMANORM, la mise à jour du RCP conformément au modèle recommandé par l'EMA est en cours.

A noter que :

- VIVAGLOBIN 160 mg/ml, bien que toujours inscrit sur la liste collectivité, n'est plus commercialisé depuis 2012.

-SUBCUVIA 160 g/L, a été radié de la liste agréée aux collectivités<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> JORF n°0162 du 12 juillet 2017

### 6.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

Les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse sont toutes indiquées dans le DIP de l'enfant et les hypogammaglobulinémies chez des patients après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. Le modèle de RCP de l'EMA s'appliquant aux Ig par voie intraveineuse reprend également ces indications<sup>14</sup>.

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                                                                       | Date de<br>l'avis | SMR       | ASMR          | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|---------------|-------------------------------|
| <b>CLAIRYG 50 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>LFB-Biomédicaments</i>                         | 10/02/2010        | Important | <b>ASMR V</b> | Oui                           |
| <b>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>Instituto Grifols S.A.</i>              | 06/10/2010        | Important | <b>ASMR V</b> | Oui                           |
| <b>KIOVIG 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>Baxter</i>                                     | 21/06/2006        | Important | <b>ASMR V</b> | Oui                           |
| <b>OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>Octapharma France</i>             | 22/06/2011        | Important | <b>ASMR V</b> | Oui                           |
| <b>PRIVIGEN 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>CSL Behring</i>                              | 03/09/2008        | Important | <b>ASMR V</b> | Oui                           |
| <b>TEGELINE 50 mg/mL</b> , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>LFB-Biomédicaments</i> | 05/02/1997        | Important | <b>ASMR I</b> | Oui                           |
| <b>GAMMAGARD 50 mg/mL</b> , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale)<br><i>Baxter</i>            | 01/12/1999        | Important | <b>ASMR I</b> | Oui                           |

Par ailleurs, la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

A noter que TECTASIM 50 mg/ml, solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale), a été radié de la liste agréé aux collectivités<sup>13</sup>.

## 06.2 Comparsateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches et la thérapie génique peuvent être envisagées pour certains déficits immunitaires primitifs chez l'adulte et l'enfant, en particulier les déficits immunitaires combinés sévères.

### ► Conclusion

Les comparsateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée et intraveineuse, à savoir : GAMMANORM, HIZENTRA, CLAIRYG, FLEBOGAMMA DIF, KIOVIG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE, GAMMAGARD.

<sup>14</sup> Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev 4.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays                      | Prise en charge                                       |                                                                                                                                                 |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours | Périmètres (indications) et conditions particulières                                                                                            |
| <b>Danemark</b>           | Oui (mai 2013)                                        | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Allemagne</b>          | Oui (juin 2013)                                       | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Pays-Bas</b>           | Oui (septembre 2013)                                  | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Norvège</b>            | Oui (mai 2013)                                        | Uniquement à l'hôpital                                                                                                                          |
| <b>Irlande</b>            | Oui (janvier 2014)                                    | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Royaume-Uni</b>        | Oui (janvier 2015)                                    | Uniquement à l'hôpital                                                                                                                          |
| <b>Suède</b>              | Oui (février 2015)                                    | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>République Tchèque</b> | Oui (juillet 2015)                                    | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Grèce</b>              | Oui (août 2015)                                       | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Slovaquie</b>          | Oui (novembre 2015)                                   | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Italie</b>             | Oui (février 2016)                                    | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Pologne</b>            | Oui (juillet 2016)                                    | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Autriche</b>           | Evaluation en cours                                   | -                                                                                                                                               |
| <b>Espagne</b>            | Oui (juin 2017)                                       | Pas de condition particulière                                                                                                                   |
| <b>Etats-Unis</b>         | Oui (octobre 2014)                                    | Uniquement dans les déficits immunitaires primitifs (indication FDA)                                                                            |
| <b>Australie</b>          | Oui (12 avril 2016)                                   | Uniquement dans le traitement substitutif de déficit immunitaire primitif et hypogammaglobulinémie secondaires nécessitant une prise en charge. |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune nouvelle étude d'efficacité n'a été réalisée spécifiquement dans la population pédiatrique ou dans le contexte des hypogammaglobulinémie liée à la greffe de cellules souches.

L'évaluation de la demande d'extension d'indication chez les patients de moins de 18 ans repose sur :

- Une analyse post hoc dans le sous-groupe défini a posteriori de patients âgés de moins de 18 ans et issu de l'étude de phase III (étude 160603 déjà analysée par la CT dans son avis du 16 Septembre 2015)<sup>15,16,17</sup>.
- Une analyse des données d'efficacité et de tolérance à long terme de HYQVIA dans la sous-population des patients de moins de 18 ans inclus dans la phase d'extension de l'étude 160603 (étude 160902)<sup>15,17</sup>.
- L'étude 161101 réalisée aux Etats-Unis chez 37 patients dans le but d'évaluer la tolérance, la sécurité et le mode d'administration du rHuPH20 en association aux immunoglobulines humaines.
- L'étude 12222 sur la prévalence d'anticorps anti-rHuPH20 dans une population de 767 adultes et 129 enfants âgés de 12 à 17 ans.

De plus, une revue de la littérature portant sur la tolérance et l'immunogénicité de la rHuPH20 associée à différents principes actifs (IgSC, rituximab, trastuzumab et insuline ultra-rapide)<sup>18</sup> et

<sup>15</sup> Avis du 16 septembre 2015 de la Commission de Transparence pour l'inscription de la spécialité HYQVIA

<sup>16</sup> Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy* 2016; 8(10): 1175–85

<sup>17</sup> HYQVIA. Addendum to the Clinical Overview Module 2.5. Clinical justification for Paediatric Indication Extension.

<sup>18</sup> Rosengren S et al. Clinical immunogenicity of rHuPH20, a hyaluronidase enabling subcutaneous drug administration. *The AAPS J* 2015 ; 17 : 1144-56.

réalisée chez 1 526 patients, n'a pas été retenue, en l'absence de méthodologie justifiant de la sélection des études décrites.

S'agissant de l'extension d'indication « hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes », aucune donnée n'a été soumise pour appuyer cette demande. Il est rappelé que cette indication fait suite à une harmonisation des RCP de l'ensemble des Ig administrées par voie sous cutanée<sup>1</sup>.

L'abréviation IgHy (pour immunoglobuline hyaluronidase) sera utilisée dans l'avis pour désigner HYQVIA. IgHy désigne donc l'administration sous-cutanée de rHuPH20 (75U/g d'Ig) puis l'administration sous-cutanée d'une Ig 10% (dose équivalente à 108% de la dose d'IgIV).

## 08.1 Données d'efficacité

### 8.1.1 Rappel des données de l'étude de Phase III (160603) et de sa phase d'extension (160902) (avis du 16 Septembre 2015)

#### ► Méthodologie

| Etude 160603 / Etude d'extension 160902       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Objectif principal de l'étude                 | Evaluer l'efficacité d'une Ig 10% administrée par voie SC après une administration de rHuPH20 dans la prévention des infections bactériennes graves chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Méthode                                       | Etude non comparative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Population étudiée                            | Patients atteints de DIP depuis plus de 2 ans et ayant été préalablement traités depuis au moins 3 mois.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Principaux critères d'inclusion               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients âgés d'au moins 2 ans lors de l'inclusion</li> <li>- patients atteints d'un DIP nécessitant un traitement substitutif</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Principaux critères de non inclusion          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B ou C,</li> <li>- patients ayant une neutropénie (PNN &lt; 500/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- femmes enceintes ou allaitant au moment de l'inclusion,</li> <li>- patients allergiques à la hyaluronidase,</li> <li>- patients traités par antibiotique pour une infection au cours des 7 jours précédant l'inclusion.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Déroulement de l'étude/ Groupes de traitement | <p>L'étude s'est déroulée en 2 phases et a été suivie par une phase d'extension:</p> <p><b>Période 1</b> durant laquelle les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe 1 : Ig I.V. 10% toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 mois (avec un délai d'une semaine entre la dernière dose et le début de la 2<sup>ème</sup> période)</li> <li>- Groupe 2 : Ig I.V. 10% toutes les 3 à 4 semaines pendant 3 mois puis Ig SC toutes les semaines pendant 12 mois (sans rHuPH20). Les patients de ce groupe étaient issus, conformément aux critères d'inclusion, de l'essai de phase I (160601)</li> </ul> <p><b>Période 2</b> allant de 14 à 18 mois durant laquelle tous les patients (groupes 1 et 2) recevaient la rHuP20 à la dose de 75 U/g d'Ig suivie par l'administration d'IgHy à une dose équivalente à 108% de la dose d'Ig I.V. précédemment administrée, à intervalle de 3 à 4 semaines.</p> <p>La phase de titration d'environ 6 semaines, qui permettait d'habituer le patient à recevoir un volume important de liquide par voie SC et d'atteindre l'intervalle cible final de 4 semaines entre chaque administration d'IgHy, n'était pas comprise dans la période 2.</p> <p><b>Phase d'extension</b> : Il s'agit d'un suivi au long-cours de la sécurité et de la tolérance du traitement de 24 à 48 semaines supplémentaires en fonction de la titration d'anticorps anti-rHuPH20. Au début de l'étude d'extension, les patients étaient traités par IgHy à la même dose et à la même fréquence qu'à la fin de l'étude de phase III. Après 3 perfusions, les patients pouvaient choisir de diminuer la fréquence de perfusion, passant à une fréquence toutes les 2 semaines, voire toutes les semaines pour ceux qui l'auraient souhaité. Ces différents choix avaient pour objectif d'évaluer les taux résiduels en IgG en fonction de la fréquence d'administration. Au total les patients étaient suivis jusqu'à 3 ans après leur inclusion dans l'étude de phase III.</p> <p>A noter qu'aux Etats-Unis cette phase d'extension a été prématurément interrompue à la</p> |

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | <p>demande de la FDA compte-tenu du risque potentiel d'exposition aux anticorps anti-rHuPH20.</p> <p><b>Étude pivot de phase III</b></p> <p><b>Étude d'extension</b><br/>(24 à 36 mois)</p> <p><b>Période 1</b> → <b>Période 2 (14 à 18 mois)</b></p> <p>GROUPE 1 (n = 31)<br/>IgIV 10 % pendant 3 mois<br/>toutes les 3 à 4 semaines<br/>Puis IgSC 10 % pendant 12 mois</p> <p>GROUPE 2 (n = 56)<br/>IgIV 10 % pendant 3 mois</p> <p>HyQvia (n = 83)</p> <p>HyQvia (n = 63)</p> <p>IgIV 10 % (n = 3)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Critère de jugement principal                              | <b>Taux annuel d'infections bactériennes graves</b> (bactériémie/septicémie, méningite bactérienne, ostéomyélite/arthritis septique, pneumonie bactérienne et abcès viscéral, causés par des bactéries pathogènes identifiées) développées par patient au cours du traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- paramètres pharmacocinétiques et taux résiduel en Ig,</li> <li>- nombre total d'infections toutes causes confondues,</li> <li>- nombre de jours d'arrêt de travail ou d'absence à l'école,</li> <li>- nombre de jours de traitement par antibiotiques,</li> <li>- nombre de visites non-programmées chez le médecin,</li> <li>- qualité de vie mesurée par les questionnaires Short Form Health Survey 36<sup>7</sup> (SF-36) pour les patients de 14 ans et plus, et par le questionnaire PEDS-QL pour les enfants,</li> <li>- préférences de traitement et la satisfaction des patients, mesurée par le Life Quality Index<sup>19</sup> (LQI).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires                     | <p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé afin de pouvoir rejeter l'hypothèse nulle (taux annuel d'infections bactériennes graves <math>\geq 1</math>) avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,01.</p> <p>Un total de 80 patients devait donc être inclus, en prenant un taux annuel d'infections graves de 0,7.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Analyse statistique                                        | <p>L'analyse du critère principal d'évaluation a été réalisée selon le modèle de Poisson en calculant un taux d'infections bactériennes graves et la limite supérieure de son intervalle de confiance unilatéral à 99%.</p> <p>L'hypothèse nulle selon laquelle le taux annuel d'infections bactériennes graves au cours du traitement était <math>&gt;1</math> était testée contre l'hypothèse alternative d'obtenir un taux annuel d'infections bactériennes graves <math>&lt;1</math>.</p> <p>Le seuil fixé de 1 a été défini en accord avec les seuils recommandés par l'EMA<sup>20</sup> et la Food and Drug Administration (FDA)<sup>21</sup> pour démontrer l'efficacité d'une immunoglobuline dans le traitement de DIP.</p> <p>La période d'étude était la période 2 qui excluait la phase de titration.</p> <p>La population totale d'analyse était constituée par tous les patients ayant reçu un traitement au cours de l'étude et ayant des données disponibles pour l'analyse du critère principal.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés de façon descriptive en comparant les données issues de la période 1 (Ig I.V. et Ig SC) et de la période 2 (IgHy).</p> <p>L'analyse en sous-groupe dans la population pédiatrique n'avait pas été prévue dans le protocole.</p> |

<sup>19</sup> LQI : Enquête de satisfaction adressée aux patients atteints de DIP, développée par Daly PB et al.

Différents domaines sont évalués tels que les contraintes liées au traitement, les paramètres du traitement et les coûts associés. Plus le score est élevé, plus la satisfaction est grande.

<sup>20</sup> EMA. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).

Juillet 2010. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB)

/document\_library/Scientific\_guideline/2009/10/WC500004766.pdf (consulté en juin 2015)

<sup>21</sup> FDA. Guidance for Industry - Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Juin 2008.

## ► Résultats

Au total, 83 patients atteints de DIP et prétraités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines, n=56) ou par immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée (à intervalles réguliers hebdomadaires, n=31) au cours de la période 1 de l'étude ont été inclus. Au cours de la période 2, les patients ont reçu HYQVIA à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois en médiane (après une période de titration de 6 semaines environ).

La dose d'HYQVIA était établie sur la dose du traitement précédent par Ig I.V. et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude.

Les résultats de l'étude ont montré un taux annuel d'infections bactériennes graves aiguës validé (critère principal de jugement) de 0,025 lors du traitement par HYQVIA. Ce taux est inférieur au seuil de 1 prédéfini (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046,  $p < 0,001$ ).

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par Ig I.V. (période 1), on observe que le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy (2,97 (IC<sub>95%</sub> [2,51 ; 3,47]) qu'avec les Ig I.V. 4,51 (IC<sub>95%</sub> [3,50;5,69]) ainsi que le nombre de jours/mois de traitement par antibiotiques (1,69 (IC<sub>95%</sub> [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 (IC<sub>95%</sub> [2,19 ; 4,35]).

On constate également que le nombre médian de sites de perfusion par mois avec HYQVIA a été de 1,09 soit un nombre inférieur à celui de l'Ig I.V. (1,34) et Ig SC (21,43). Les concentrations résiduelles étaient comparables et supérieures au taux recommandé d'au moins 5 g/l : 10,7 g/l pour IgHy versus 10,4 g/l pour Ig I.V. Cependant ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig en période 1 de l'étude.

Au cours des 3 années de suivi (étude d'extension 160902), le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été stable (3,25 ; 3,36 et 2,33).

Il a été observé des scores de qualité de vie (SF-36 pour les patients de  $\geq 14$  ans et PEDS-QL pour les enfants) comparables entre le traitement par Ig SC, Ig I.V. et IgHy.

En termes de préférence des patients, 12 patients sur les 69 évalués (17%) ont mentionné ne pas souhaiter poursuivre le traitement par IgHy principalement en raison de la complexité d'injection du produit ou des douleurs associées.

### 8.1.2 Analyse exploratoire dans le sous-groupe des patients âgés de moins de 18 ans<sup>15,17</sup>

Aucune analyse en sous-groupe dans la population pédiatrique n'avait été prévue dans le protocole.

Sur le total des 83 patients inclus dans l'étude, 26 avaient moins de 18 ans, et étaient âgés de 4 à 17 ans. Aucun patient de moins de 4 ans n'a été inclus dans cette étude. L'âge minimum requis dans les critères d'inclusion était de 2 ans.

En cours de période 1, deux patients sont sortis d'études, à la demande d'un patient et suite à plus de 2 perfusions manquées pour un autre patient.

Sur 24 patients traités par IgHy en période 2, 19 ont terminé l'étude de Phase III et 15/19 ont été inclus dans la phase d'extension (160902). Un total de 12/15 (80%) sont allés jusqu'à la fin de la phase d'extension.

La perfusion d'IgHy a été réalisée toutes les 4 semaines chez 75% des patients (18/24).

Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, critère de jugement principal, a été de 0,08 par patient-année (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99% : 0,20), significativement inférieur au seuil de 1 défini dans le protocole ( $p < 0,0001$ ) et requis par les autorités européennes et américaines.

Quatre pneumonies bactériennes sont survenues chez 3 patients de moins de 18 ans : 2 pneumonies bactériennes chez 2 patients, traitées par antibiothérapie par voie orale et 2 pneumonies à staphylocoque chez un même patient présentant un syndrome Hyper-IgE (ou

syndrome de Buckley caractérisé par une sensibilité particulière aux infections à staphylocoque). Ces deux épisodes infectieux ont nécessité un traitement en milieu hospitalier.

Le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été de 3,02 par patient-année ( $IC_{95\%}$  [2,15-4,32]).

Le taux résiduel médian en IgG a été compris entre 10 et 16 g/L, quelle que soit la fréquence de perfusion considéré, et donc supérieur au seuil de référence de 8 g/L considéré comme la valeur cible dans le traitement immunosubstitutif.

Sur les 24 patients de moins de 18 ans, aucun n'a fait le choix de recevoir une perfusion hebdomadaire, 2 patients ont choisi une fréquence de perfusion toutes les 2 semaines, 4 patients ont choisi un intervalle de 3 semaines et 18 patients ont suivi une fréquence de perfusion toutes les 4 semaines.

Les résultats de préférence des patients ont été disponibles pour 20/26 (80%) enfants :

- Six patients âgés de plus de 14 ans (6/7 soit 85%) ont exprimé une préférence en faveur de IgHy, plutôt que de reprendre un traitement par voie IV ou par immunoglobulines sous-cutanées hebdomadaires. Seul un adolescent a souhaité revenir à un traitement par IgSC hebdomadaire.
- Tous les parents d'enfants de moins de 14 ans (13/13 soit 100%) ont exprimé une préférence en faveur de IgHy, plutôt qu'un traitement par voie intraveineuse ou par immunoglobuline sous-cutanée (Ig SC) hebdomadaire.

La préférence des patients en faveur du traitement par IgHy par rapport à l'administration intraveineuse d'Immunoglobulines dans la population pédiatrique a été de 95%.

## 08.2 Données de tolérance

### 8.2.1 Rappel des données issues de l'étude clinique 160603 et de sa phase d'extension 160 902

Les principaux événements indésirables (EI) observés ont été systémiques avec : maux de tête (taux par injection = 0,031), fatigue (0,012), nausées (0,010), fièvre (0,009), vomissements (0,008) et frissons (0,003).

Des effets indésirables ont conduit à l'arrêt de traitement chez 6 patients dont 2 enfants (respectivement maux de tête et douleur locale) et 4 adultes (gonflements localisés, n=2).

Au cours des 3 années de suivi, les taux d'EI locaux et systémiques ont été stables et aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (anticorps antiHuPH20).

### 8.2.2 Dans le sous-groupe de patients âgés de moins de 18 ans

La tolérance de HYQVIA a été évaluée chez 24 patients de moins de 18 ans recevant HYQVIA toutes les 3 à 4 semaines ou toutes les 2 semaines (pour 2 patients pendant la phase d'extension). La durée moyenne de traitement par IgHy a été de 2 ans (0,1-3,3 ans).

L'exposition cumulée à HYQVIA dans la population pédiatrique a été de 48,66 années-patients et 738 perfusions (incluant la phase d'initiation dite « ramp-up ») ont été réalisées.

97,2% des perfusions n'ont nécessité aucun ralentissement du débit de perfusion, aucune interruption ni arrêt de la perfusion. Cette caractéristique est habituellement considérée comme l'un des marqueurs de la bonne tolérance du médicament. Aucune différence n'a été observée entre la population adulte et les moins de 18 ans.

La dose moyenne d'IgHy a été de 0,616 g/kg/mois ( $\pm$  0,183) pendant l'étude de phase III et durant sa phase d'extension.

Une large majorité des perfusions (82,5%) a été réalisée sur un seul site d'injection.

Le volume administré par site de perfusion a été en moyenne de 176 ml [22-313 ml] chez les enfants de 4 à 12 ans et de 306 ml [41 – 616 ml] chez les adolescents de 12 à 18 ans.

La durée médiane de la perfusion a été de 1,65 h (min-max : 1,17-2,68h), soit 99 minutes.

Un total de 45,5% de perfusions pendant l'étude de phase III et 20% pendant la phase d'extension ont été réalisées à domicile.

Au total, 376 événements indésirables ont été rapportés chez 24 patients pendant une période équivalente à 48,66 années-patients.

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement. Six événements indésirables graves ont été rapportés: céphalée, gonflements des amygdales, insuffisance respiratoire, état de mal épileptique, adhérence abdominale et pneumonie.

Les 137 effets indésirables d'intensité légère ou modérée se répartissent en:

- 70 effets systémiques dont les plus fréquents ont été maux de tête (taux par perfusion = 0,030), fièvre (0,019) et fatigue (0,007) ;
- 67 effets locaux dont les plus fréquents ont été inconfort/douleur au site d'injection (taux par perfusion = 0,051) et érythème (0,014).

Les taux d'EI systémiques observés chez les patients de moins de 18 ans ont été stables au cours des 3 années de suivi. Les taux d'EI locaux ont eu tendance à diminuer au cours des deux études. Aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

En termes d'immunogénicité, aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisants dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Trois patients (3/24 soit 12,5%) ont développé transitoirement des anticorps non-neutralisants anti-rHuPH20 à un titre supérieur ou égal à celui retrouvé chez des sujets sains non exposés à rHuPH20 ( $\geq 1:160$ ).

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le développement d'anticorps anti-rHuPH20 et l'efficacité ou la tolérance.

### **8.2.3 Données exploratoires sur l'immunogénicité de rHuPH20**

#### **Etude 161101**

Il s'agit d'une étude prospective de phase II/III réalisée aux Etats-Unis ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et la sécurité liée à l'administration du rHuPH20 en association aux immunoglobulines humaines. Un total de 37 patients a reçu au moins une dose de traitement, dont 9 enfants âgés de moins de 18 ans, entre 2 et 12 ans. Dans cette étude, après une phase d'instauration à l'hôpital, l'immunoglobuline humaine normale et la rHuPH20 étaient administrés de préférence à domicile pour une durée d'environ 6 mois. En Juillet 2012 cette étude a été prématurément interrompue à la demande de la FDA compte-tenu du risque potentiel lié au développement d'anticorps anti-rHuPH20.

Les patients en cours de traitement ont changé de traitement pour recevoir des IgG par voie sous-cutanée sans rHuPH20 associé, ou par voie intraveineuse, le choix étant laissé à la discrétion de l'investigateur. Aucun des patients (0/37) ayant reçu du rHuPH20 n'a développé d'anticorps neutralisant rHuPH20. Aucun patient n'a dépassé le seuil de 160 titres d'anticorps anti-rHuPH20, reconnu comme seuil de positivité significatif dans la littérature. Pour les valeurs de titration inférieures à 160, celles-ci ont été considérées comme un bruit de fond dans l'analyse, ou liées au transfert passif d'anticorps via les immunoglobulines humaines administrées.

#### **Etude 12222**

Il s'agit d'une analyse des échantillons sanguins de 767 adultes et 129 enfants de 12 à 17 ans afin d'établir la prévalence et d'explorer les facteurs potentiels prédisposant à l'expression des anticorps anti-rHuPH20 dans une population de volontaires représentatifs de la population générale américaine de plus de 12 ans, sans exposition préalable aux spécialités contenant de la hyaluronidase. Le nombre de patients présentant des anticorps anti-rHuPH20 a été de 40/767 adultes (5,2%) et 2/129 enfants (1,6%). Les comparaisons réalisées en fonction de l'âge suggèrent une augmentation de l'expression des anticorps anti-rHuPH20 avec l'âge, sans précision sur le caractère neutralisant ou non.

Aucun lien n'a pu être établi entre le taux d'anticorps anti-rHuPH20 et la présence de maladie auto-immune ou inflammatoire. Parmi les 4/767 adultes, ayant consulté un spécialiste de l'infertilité qu'ils soient ensuite diagnostiqués ou non infertiles, aucun ne présentait d'anticorps anti-rHuPH20. Parmi les 127 hommes ayant eu un enfant, 17 exprimaient des anticorps anti-rHuPH20. Chez les

femmes (nombre total de grossesses non précisé), le taux de naissance n'était pas différent entre celles qui exprimaient les anticorps anti-rHuPH20 et celles qui ne l'exprimaient pas. Cependant, le plan de cette étude descriptive ne permet pas de savoir si le taux d'anticorps anti-rHuPH20 a été mesuré avant ou après la conception, ce qui limite son interprétation.

#### 8.2.4 Données issues du RCP

Dans le RCP, il est indiqué que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec HYQVIA étaient les réactions locales. Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée, la fatigue et la fièvre. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

Le profil de sécurité de HYQVIA a été évalué dans le cadre de 4 études cliniques (160602, 160603, 160903 et 161102) chez 124 patients, adultes et enfants, atteints de DIP qui ont reçu au total 3 202 perfusions.

Les résultats des études cliniques ont indiqué des profils de sécurité similaires dans les populations pédiatrique et adulte, notamment en termes de nature, fréquence, de sévérité et de réversibilité des effets indésirables.

Par ailleurs, dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi il est indiqué :  
« Immunogénicité de la hyaluronidase humaine recombinante

Lors d'études cliniques, le développement d'anticorps non neutralisants contre la hyaluronidase humaine recombinante a été rapporté chez des patients recevant de l'HYQVIA. Il existe un risque que ces anticorps réagissent de manière croisée avec le PH20 endogène, connu pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. Nous ignorons si ces anticorps peuvent avoir une signification clinique chez l'homme. »

Dans la rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement il est indiqué :

« *Grossesse*

La sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées ; HYQVIA doit donc être prescrit avec vigilance aux femmes enceintes et à celles qui allaitent. Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobuline pénètrent dans le placenta, et ceci de façon plus importante pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

Des études visant à évaluer la toxicologie de la hyaluronidase recombinante concernant le développement et la reproduction ont été menées sur des souris et des lapins. Aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HYQVIA sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus (voir rubrique 5.3).

Si une patiente tombe enceinte, son médecin traitant doit l'encourager à participer au registre des grossesses.

[...]

*Fertilité*

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité d'emploi de HYQVIA concernant la fertilité.

L'expérience clinique concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu avec l'Ig à 10%.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de la hyaluronidase humaine recombinante sur la reproduction aux doses utilisées pour faciliter l'administration de l'Ig à 10 % (voir rubrique 5.3). »

## 8.2.5 Données issues des bilans de pharmacovigilance

### ► PSUR

Le laboratoire a fourni des données récentes de tolérance dans le PSUR HYQVIA couvrant la période du 1er juin 2015 au 31 mai 2016. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### ► PGR

Dans le cadre du PGR plusieurs mesures ont été mises en place dont notamment :

- la tenue d'un registre de suivi des femmes enceintes ;
- la surveillance renforcée des réponses allergiques incluant les réactions anaphylactiques et l'évaluation du risque d'événements thromboemboliques.
- l'étude PASS 161302 pour collecter des informations sur l'impact au long terme de développement d'anticorps anti rHuPH20.
- l'étude PASS 161504 pour obtenir des données à long terme dans les déficits immunitaires primitifs chez l'enfant<sup>22</sup>.

## 08.3 Résumé & discussion

### 8.3.1 Déficiences immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

#### Efficacité

L'efficacité de HYQVIA, par l'administration successive de hyaluronidase puis d'Ig SC, a principalement été évaluée à partir d'une analyse post-hoc en sous-groupe des patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de Phase III 160603 et sa phase d'extension. Les résultats de cette étude ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 16 septembre 2015<sup>15</sup>.

Parmi les 83 patients inclus dans l'étude 160603, 26/83 (31%) étaient âgés de 4 à 17 ans.

Chez ces patients, 4 pneumonies sont survenues. Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, critère de jugement principal, a été de 0,08 par patient-année (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99% : 0,20), significativement inférieur au seuil de 1 prédéfini dans le protocole ( $p < 0,0001$ ).

Le taux résiduel médian en IgG, quelle que soit la fréquence de perfusion considéré, a été compris entre 10 et 16 g/L ; il a été supérieur au seuil de référence de 8 g/L considéré comme la valeur cible dans le traitement immunosubstitutif. Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), ce d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig I.V. au moins 3 mois en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats disponibles pour 20/26 patients indiquent une préférence en faveur du traitement par HYQVIA (95% des patients ou parents) par rapport à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines.

La phase d'extension de l'étude 160603 a été prématurément interrompue à la demande de la FDA compte-tenu du risque potentiel d'exposition aux anticorps anti- rHuPH20.

La population de moins de 18 ans avait été exclue de l'AMM initiale, en 2013, le CHMP ayant invoqué une possible réaction croisée entre des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase humaine recombinante), pouvant se développer chez les patients traités par HYQVIA et la hyaluronidase endogène entraînant un risque potentiel sur la fertilité, la grossesse, la neurogénèse et la réparation neuronale.

#### Tolérance

Dans l'étude 160603, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les patients de moins de 18 ans. Les 137 effets indésirables d'intensité légère ou modérée observés dans cette sous-population se répartissent en :

---

<sup>22</sup> EUDRACT 2016-0034838-26

- 70 effets systémiques dont les plus fréquents ont été maux de tête (taux par perfusion = 0,030), fièvre (0,019) et fatigue (0,007) ;
- 67 effets locaux dont les plus fréquents ont été inconfort/douleur au site d'injection (taux par perfusion = 0,051) et érythème (0,014).

Les taux d'EI systémiques observés chez les patients de moins de 18 ans ont été stables au cours des 3 années de suivi. Les taux d'EI locaux ont eu tendance à diminuer au cours des deux études. Aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

En termes d'immunogénicité, aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Trois patients (3/24 soit 12,5%) ont transitoirement développé des anticorps non-neutralisants anti-rHUPH20.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le développement d'anticorps anti-rHuPH20 et l'efficacité ou la tolérance.

Dans une étude prospective de phase II/III aux Etats Unis, arrêtée prématurément, et une étude chez 1 526 patients recevant de la hyaluronidase dans le cadre de différents traitements des anticorps anti-rHuPH20 ont été détectés ; aucun n'était neutralisant, il n'y a eu d'impact ni sur la pharmacocinétique ou l'efficacité du médicament ni sur la hyaluronidase endogène.

Une étude descriptive sur des échantillons sanguins de population normale de 767 adultes et 129 enfants n'a pas pu établir de lien entre la présence d'anticorps anti-rHuPH20 dans le sang des patients et un éventuel impact sur la fertilité. Cependant, le plan de cette étude descriptive ne permettait pas de savoir si le taux d'anticorps anti-rHuPH20 avait été mesuré avant ou après la conception.

D'après le RCP, en rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement, «Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HyQvia sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus.»

Dans le PGR, les informations limitées sur l'impact au long terme de développement d'anticorps anti rHUPH20 sont rapportées.

## **Discussion**

La portée des conclusions de ces analyses réalisées chez l'enfant est limitée par les éléments suivants :

- les résultats d'efficacité sont issus d'une analyse en sous-groupe post-hoc à partir d'une étude de phase III et de sa phase d'extension.
- le nombre de patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de phase III est limité à 26 patients. Une étude PASS en cours prévoit d'inclure 40 enfants/adolescents supplémentaires (résultats attendus pour 2021)
- le suivi limité dans le temps chez les moins de 18 ans (2 ans de suivi en moyenne) nécessite d'obtenir des données à long terme dans cette population.
- aucun enfant âgé de 0 et 4 ans n'a été inclus dans l'étude.
- le manque de recul sur la tolérance liée à l'administration prolongée, en sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante reste une préoccupation majeure, notamment dans la population pédiatrique. Il est rappelé qu'à ce jour aucun développement d'anticorps neutralisant anti-rHuPH20 n'a été rapporté.
- les données sur les troubles de la fertilité sont très limitées et la recherche d'anticorps anti-rHuPH20 ne fait pas partie des examens d'exploration des troubles de la fertilité chez l'homme et la femme<sup>23</sup>.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré chez l'enfant. Une minorité de perfusions a été réalisée à domicile : 45,5% des perfusions pendant l'étude de phase III et 20% pendant la phase d'extension. Aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.

<sup>23</sup> CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile. 2010

- compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des doutes sur la transposabilité des résultats, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Les limites discutées dans l'avis de la Commission du 16 septembre 2015 de HYQVIA chez l'adulte dans le DIP s'appliquent également :

- « La méthodologie non comparative de l'étude de phase III et de son extension limite la pertinence des résultats
- Un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé chez les moins de 18 ans (taux = 0,08 par patient-année), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude. »

En conséquence, HYQVIA n'est pas susceptible de répondre au besoin médical couvert.

### 8.3.2 Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes

Il est rappelé que cette indication fait suite à une harmonisation des RCP<sup>1</sup> de l'ensemble des Ig administrées par voie sous cutanée.

Dans cette indication, aucune donnée n'a été soumise pour appuyer la demande d'inscription.

## 08.4 Programme d'études

Une étude PASS en cours prévoit d'inclure 40 enfants/adolescents supplémentaires (résultats attendus pour 2021).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 09.1 Déficits immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients ayant des déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires. Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococciques.

Dans le déficit immunitaire primitif, l'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral est établi<sup>24</sup>. Chez l'enfant, ce traitement concerne toutes les variétés de déficits immunitaires génétiques responsables d'un déficit en IgG et/ou d'un défaut de production d'anticorps : agammaglobulinémie; déficit en IgG et IgA avec hyper IgM; hypogammaglobulinémie et/ou déficit de production d'anticorps isolé(s) ou survenant au cours des déficits immunitaires primitifs des lymphocytes T.

Le traitement par les Ig peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées.

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

<sup>24</sup> CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps, y compris l'allogreffe de moelle osseuse chez un patient ayant un déficit immunitaire primitif. Recommandations de Bon Usage des Ig IV polyvalentes. Comité d'experts Ig IV de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris. 1/11/2006

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie intraveineuse, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois.

L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie intraveineuse.

HYQVIA est une immunoglobuline ayant la particularité d'être co-administrée avec de la hyaluronidase humaine recombinante. A ce jour le recul sur les données de tolérance est faible, en particulier des incertitudes demeurent sur l'innocuité de l'usage chronique de la hyaluronidase : à court terme sur l'évolution de l'aspect de la peau (d'après avis d'expert) et à long terme sur la fertilité.

### **Place de HYQVIA dans la stratégie thérapeutique**

Compte-tenu :

- de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC,
- du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (exposition 3,3 ans au maximum) alors que le traitement sera prescrit au long terme,
- des incertitudes sur l'impact de la hyaluronidase humaine recombinante sur la fertilité, tout particulièrement chez l'enfant,
- et de l'existence d'alternative thérapeutique, aussi efficace et sans cette incertitude sur la tolérance,

la Commission considère qu'HYQVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des déficits immunitaires primitifs chez l'enfant.

## **09.2 Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes**

La transplantation de CSH allogéniques induit une forte immunosuppression. La prise en charge des patients implique donc une antibiothérapie prophylactique à large spectre associant notamment antibactérien, antiviraux, anti-germe opportuniste, antifongique pour limiter le risque infectieux chez ces patient. D'après avis d'expert, le traitement par immunoglobulines n'est pas systématique. Elles sont administrées en cas d'infections graves (germes résistants et/ou conduisant à une défaillance viscérale) ou en cas d'infections récurrentes sans gravité.

La fréquence et la durée de traitement est ajustée en fonction des résultats des bilans biologiques et des infections avec l'objectif d'obtenir un taux résiduel d'IgG > 8g/l.

L'administration par voie sous-cutané pourrait être une alternative à la voie IV.

HYQVIA est une immunoglobuline ayant la particularité d'être co-administrée avec de la hyaluronidase humaine recombinante. A ce jour le recul sur les données de tolérance est faible, en particulier des incertitudes demeurent sur l'innocuité de l'usage chronique de la hyaluronidase : à court terme sur l'évolution de l'aspect de la peau, et à long terme sur la fertilité.

### **Place de HYQVIA dans la stratégie thérapeutique**

Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

Compte-tenu :

- de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC,
- du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (exposition 3,3 ans au maximum),
- et de l'existence d'alternative thérapeutique,

HYQVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

#### Chez l'adulte

La place d'HYQVIA est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC. La spécialité HYQVIA est une alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une administration SC

mensuelle en un site unique (par rapport aux Ig I.V. administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux Ig SC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire).

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) ainsi que de l'absence de donnée dans les déficits immunitaires secondaires et en instauration d'un traitement par Ig dans les déficits immunitaires primitifs, le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

#### 10.1.1 Déficiets immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

► Les déficits immunitaires primitifs sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

► HYQVIA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en raison du manque de recul sur les données de tolérance de la co-administration avec de la hyaluronidase humaine recombinante alors que le traitement sera prescrit au long terme. De plus, bien que les données des essais cliniques et des études sur les volontaires sains n'aient pas mis en évidence de troubles de la fertilité, des incertitudes persistent sur l'impact à long terme de la hyaluronidase humaine recombinante sur la fertilité, notamment chez l'enfant.

► Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses : Ig administrées par voies SC et IV.

► HYQVIA, immunoglobuline associée à la hyaluronidase humaine recombinante, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de :

- la gravité des déficits immunitaires primitifs,
- la prévalence de ces maladies, estimées à environ 2 000 patients,
- l'existence de nombreuses alternatives : Ig administrées par voies SC et IV,
- l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie attendu mais qui n'a pas été démontré en l'absence d'étude comparative versus les autres Ig,
- son mode et de sa fréquence d'administration, cette immunoglobuline pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins, dans la mesure où ce traitement peut être administré de façon mensuelle contrairement aux autres immunoglobulines sous-cutanée qui sont administrées de façon hebdomadaire et à domicile contrairement aux autres immunoglobulines IV. Cependant cet impact n'a pas été démontré et ne peut être quantifié. Il est rappelé que 45,5% des injections de l'étude de phase III ont été réalisées en ville et 20% d'injection dans l'étude d'extension.

HYQVIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA 100 mg/ml est insuffisant pour justifier d'une prise en charge pas la solidarité nationale dans le « traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps ».**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps» et aux posologies de l'AMM.**

#### **10.1.2 Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'enfant de moins de 18 ans**

- ▶ Les hypogammaglobulinémies secondaire dans le contexte des greffes sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections.
- ▶ HYQVIA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi en raison de l'absence de donnée d'efficacité et du manque de recul sur la tolérance de la hyaluronidase alors que le traitement sera prescrit à long terme. L'innocuité de l'usage chronique n'a pas été démontré : à court terme sur l'évolution de l'aspect de la peau et à long terme sur la fertilité.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses: Ig administrées par voies SC et IV.
- ▶ HYQVIA, immunoglobuline associée à la hyaluronidase, administré en complément des thérapeutiques à visée anti-infectieuse, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de ;

- la gravité des hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes,
- l'incidence faible des greffes de cellules souches,
- l'existence de nombreuses alternatives : Ig administrées par voies SC et IV,
- l'absence de donnée dans cette indication

HYQVIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA est insuffisant chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans dans le « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes ».**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, chez les enfants ou adolescents âgés de 0 à 18 ans, dans le « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes » et aux posologies de l'AMM.**

#### **10.1.3 Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'adulte**

- ▶ Les hypogammaglobulinémies secondaire dans le contexte des greffes sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections.
- ▶ HYQVIA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste en l'absence de donnée d'efficacité spécifique et au regard du faible recul sur la tolérance de la hyaluronidase humaine recombinante.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses : Ig administrées par voies SC et IV.
- ▶ Les immunoglobulines, associées aux médicaments à visée anti-infectieuse, sont un traitement de première intention dans la prise en charge des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, HYQVIA représente une alternative thérapeutique supplémentaire.

► Intérêt de santé publique :

Compte-tenu de ;

- la gravité des infections en cas d'hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes
- la maladie rare
- l'existence de nombreuses alternatives : Ig administrées par voies SC et IV,
- l'impact de morbi-mortalité et de la qualité de vie qui pourrait éventuellement être attendu mais ne peut être quantifié étant donné l'absence d'étude comparative,
- l'absence de donnée dans cette indication HYQVIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA est important chez l'adulte dans le « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes », et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes » et aux posologies de l'AMM, chez des patients adultes âgés de plus de 18 ans et aux posologies de l'AMM.**

## **010.2** Amélioration du Service Médical Rendu

### **10.2.1** Déficits immunitaires primitifs chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans

Sans objet

### **10.2.2** Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'enfant de moins de 18 ans

Sans objet

### **10.2.3** Hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétique allogènes chez l'adulte

Bien qu'il n'y ait aucune données spécifiques dans cette indication mais au regard des données disponibles pour les autres Ig, la Commission considère que HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au chapitre 06.

## **010.3** Population cible

La population cible pour l'extension d'indication d'HYQVIA est représenté par les adultes nécessitant l'administration d'immunoglobulines dans le traitement substitutif des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes.

D'après l'Agence de la Biomédecine et la base ProMise, 1 936 patients ont été allogreffés représentant 1 964 greffes allogéniques en 2015 dont 240 enfants de moins de 18 ans,

représentant 248 allogreffes<sup>25,26</sup>. Au cours de l'allogreffe de moelle osseuse, l'indication des immunoglobulines n'est pas systématique<sup>27</sup>. Selon avis d'expert, 20 à 25% des patients suivis dans leur première année post-greffe reçoivent de l'Ig tous les mois ou tous les 2 mois.

Il y a donc 1 696 adultes ayant été allogreffés, et on peut estimer que 340 à 420 d'entre eux étaient susceptibles de recevoir des immunoglobulines.

La fréquence et la durée de traitement est ajustée en fonction des résultats des bilans biologiques et des infections avec l'objectif d'obtenir un taux résiduel d'IgG > 8g/l, sur une période allant de quelques mois à plusieurs années.

## Conclusion

La population cible d'HYQVIA dans le traitement des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes est comprise entre 340 et 420 patients adultes.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Réévaluation

La Commission souhaite réévaluer HYQVIA dès que des nouvelles données sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante chez l'enfant seront disponibles.

---

<sup>25</sup>Agence de la Biomédecine, Activité France <https://www.agence-biomedecine.fr/Activite-regionale-CSH>

<sup>26</sup>Agence de la Biomédecine, Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#figCSHG16>

<sup>27</sup>Mouthon L, Berezne A, Le-Guern V, Guillevin L. Indications thérapeutiques actuelles des immunoglobulines intraveineuses (à l'exception du purpura thrombopénique auto-immun). *Hématologie* 2005 ; 11 (3) : 209-16

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Immunoglobuline humaine normale (co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante)

**HYQVIA 100 mg/ml,**

solution pour perfusion par voie sous-cutanée

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Immunoglobuline
- Adulte / Adolescent / Enfant (0 à 18 ans)
- Secteur : Hôpital

Avis favorable au remboursement dans le « traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de :

- déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps ;
- déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et présentant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS), soit d'un taux d'IgG sérique de < 4 g/L. »

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml solution pour perfusion sous-cutanée, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs ou secondaires.</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.</p> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <p><b>Chez l'adulte</b></p> <p>Reste <b>IMPORTANT</b></p> <p><b>Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)</b></p> <p><b>IMPORTANT</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | <p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Amélioration du Service</b>               | <p><b>Chez l'adulte</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## médical rendu (ASMR)

Compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité clinique ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables dont les plus fréquents ont été des infections (notamment sinusite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fièvre, douleur au site d'injection) sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (étude européenne 161302, étude américaine 161406), et des infections bactériennes aiguës graves survenues uniquement chez les patients atteints de DIP (étude observationnelle FIGARO) ;
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un faible nombre de patients inclus dans les études, avec une incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 estimée entre 0,04 et 0,317 cas par patient-année ;
- de la mise en place d'un registre de grossesse prospectif (étude PASS 161301) ayant inclus seulement 9 femmes enceintes dont 7 ont reçu un traitement substitutif par HYQVIA, et dont les résultats ont montré un test négatif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 chez les 4 patientes ayant réalisé le test ;

la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

### Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de données d'efficacité clinique comparatives par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment douleur et prurit au site de perfusion) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fatigue, pyrexie et maux de tête), sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (études européenne 161504 et américaine 161406) et d'efficacité (étude américaine 161503) ;
- du manque de recul notamment sur la tolérance chez 5 nourrissons exposés in utero par HYQVIA, et suivis pendant les deux premières années de leur vie (étude PASS 161301)
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un patient (étude américaine 161503) et sans aucune détection d'anticorps neutralisant mise en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans, sans lever toutefois l'incertitude des conséquences de l'administration concomitante de la hyaluronidase sur la fertilité

la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

## Population cible

La population cible est estimée à 6 000 patients.

# Sommaire

---

|           |                                                                                |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Contexte</b>                                                                | <b>4</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Environnement médical</b>                                                   | <b>7</b>  |
| 2.1       | Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                            | 7         |
| 2.2       | Prise en charge actuelle                                                       | 8         |
| 2.3       | Couverture du besoin médical                                                   | 9         |
| <b>3.</b> | <b>Synthèse des données</b>                                                    | <b>10</b> |
| 3.1       | Données disponibles                                                            | 10        |
| 3.2       | Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission          | 11        |
| 3.2.1     | Avis de la Commission du 16 septembre 2015 (population adulte) <sup>1</sup>    | 11        |
| 3.2.2     | Avis de la Commission du 6 décembre 2017 (population pédiatrique) <sup>2</sup> | 12        |
| 3.3       | Synthèse des données d'efficacité                                              | 14        |
| 3.4       | Profil de tolérance                                                            | 16        |
| 3.5       | Données d'utilisation                                                          | 23        |
| 3.6       | Modification du parcours de soins                                              | 24        |
| 3.7       | Programme d'études                                                             | 24        |
| <b>4.</b> | <b>Discussion</b>                                                              | <b>25</b> |
| <b>5.</b> | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                         | <b>26</b> |
| 5.1       | Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                            | 26        |
| 5.2       | Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                  | 26        |
| 5.3       | Service Médical Rendu                                                          | 26        |
| 5.3.1     | Chez l'adulte                                                                  | 26        |
| 5.3.2     | Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)                             | 27        |
| 5.4       | Amélioration du Service Médical Rendu                                          | 28        |
| 5.4.1     | Chez l'adulte                                                                  | 28        |
| 5.4.2     | Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)                             | 29        |
| 5.5       | Population cible                                                               | 29        |
| 5.5.1     | Chez l'adulte                                                                  | 29        |
| 5.5.2     | Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)                             | 30        |
| 5.6       | Autres recommandations de la Commission                                        | 31        |

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Réévaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                                 | <p>Réévaluation à la demande du laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Du SMR chez les enfants et adolescents (âgé de 0 à 18 ans), dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires, notamment les situations d'hypogammaglobulinémie dans le cadre de transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes (CSH), conformément à l'indication de l'AMM dans le contexte de nouvelles données disponibles sur la tolérance, sur la base des données de l'étude PASS européenne 161504 à l'EMA le 22 avril 2022 et de l'étude pédiatrique américaine 161503 ;</li> <li>– De l'ASMR et de l'ISP dans toutes les tranches d'âge, dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires, conformément à l'indication de l'AMM, sur la base des résultats d'une étude de cohorte rétrospective (base de données du SNDS sur la période 2016-2018).</li> </ul> |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>immunoglobuline humaine normale (J06BA01)</p> <p><b>HYQVIA 100mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boîte de 1 flacon de 1,25 mL + 1 flacon de 25mL contenant 2,5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 1 9)</li> <li>– Boîte de 1 flacon de 2,5 mL + 1 flacon de 50mL contenant 5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 2 6)</li> <li>– Boîte de 1 flacon de 5 mL + 1 flacon de 100mL contenant 10 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 3 3)</li> <li>– Boîte de 1 flacon de 10 mL + 1 flacon de 200mL contenant 20 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 4 0)</li> <li>– Boîte de 1 flacon de 15 mL + 1 flacon de 300mL contenant 30 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 5 7)</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |
| Liste concernée                            | Collectivités (article L.5123-2 du CSP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Laboratoire                                | TAKEDA FRANCE SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Indication concernée par l'évaluation      | <p><b>Indication de l'AMM</b> : « Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP) ;</li> <li>– déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et présentant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS)*, soit d'un taux d'IgG sérique de &lt; 4 g/L.</li> </ul> <p>* DAAS : défaut de réponse vaccinale définie par un échec du doublement du titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique utilisant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques. »</p>                                      |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 16/05/2013</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 27 octobre 2022 : modification des sections 4.8 et 5.1 du RCP, et mise à jour de l'annexe II du PGR, à la suite de la soumission des résultats de l'étude PASS européenne (161504) visant à collecter des données additionnelles sur la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité d'HYQVIA chez les patients âgés de 2 à &lt; 18 ans atteints de DIP.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conditions et statuts</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament dérivé du sang humain</li> <li>– Prescription hospitalière</li> <li>– Prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>« Le traitement substitutif doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.</p> <p>La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.</p> <p>Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.</p> <p>Dans le traitement substitutif, la posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. La posologie selon le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients maigres ou obèses. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'une immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | <p>HYQVIA associe une immunoglobuline humaine normale de type G (IgG2), responsable de l'effet thérapeutique, à la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine.</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient essentiellement des immunoglobulines de type G (IgG), qui représentent un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants contre les agents infectieux.</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale.</p> <p>En général, elle est préparée à partir de pools de plasma humain provenant d'un minimum de 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées d'immunoglobuline humaine normale sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas.</p> <p>L'action conjuguée de la rHuPH20 à l'IgG permet d'administrer HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) par voie sous-cutanée en une seule injection toutes les 3 à 4 semaines. Les autres IgG par voie sous-cutanée ont un schéma d'administration hebdomadaire, avec plusieurs sites d'injection simultanés.</p> <p>La rHuPH20 modifie la perméabilité du tissu conjonctif par hydrolyse de l'acide hyaluronique et agit en tant qu'amplificateur de perméabilité afin de favoriser l'absorption de l'IgG. Les deux composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille, en commençant par la hyaluronidase humaine recombinante, suivie de l'immunoglobuline.</p> <p>A noter que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale administrées par voie sous-cutanée ont toutes l'indication chez l'adulte et chez l'enfant mais ne sont pas accompagnées de l'administration de rHuPH20.</p> |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p><b>En Europe</b>, HYQVIA est pris en charge en Angleterre, Allemagne, Pays-Bas, Italie et Espagne dans l'indication de l'AMM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p><b>Aux Etats-Unis</b>, HYQVIA a obtenu une AMM dans l'indication suivante : « HYQVIA is an immune globulin with a Recombinant Human Hyaluronidase indicated for the treatment of Primary Immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients two years of age and older »</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b> | <p>Dans son avis du 16/09/2015<sup>1</sup>, la CT a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication suivante : « Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales</li> <li>– déficit immunitaire commun variable</li> <li>– déficit immunitaire combiné sévère</li> <li>– déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.</li> </ul> <p>Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> <p>Dans son avis du 06/12/2017<sup>2</sup>, la CT a évalué à la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication suivante : « Traitement substitutif chez l'adulte l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps et l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes ». Ses conclusions ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) ;</li> <li>– SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie, avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) ;</li> <li>– SMR important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte ;</li> <li>– ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement.</li> </ul> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>       | <p>Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023.</li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui : Association Immunodéficience primitive Recherche Information Soutien I.R.I.S</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à HYQVIA. 16/09/2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2559091/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2559091/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale) [Consulté le 14/11/2023].

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à HYQVIA. 06/12/2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2823770/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-immunoglobuline-humaine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823770/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-immunoglobuline-humaine) [Consulté le 14/11/2023].

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un groupe hétérogène de plus de 200 maladies<sup>3</sup>, caractérisées par un déficit génétique du système immunitaire inné ou acquis. Il s'agit d'une défaillance du système immunitaire qu'aucune cause infectieuse, néoplasique ou iatrogène ne peut expliquer. Les formes les plus fréquentes (60 à 70 %) des DIP résultent d'un déficit primitif de l'immunité humorale avec notamment le déficit en IgA ou le déficit immunitaire commun variable (DICOV), caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation, provoquant des infections bactériennes récurrentes, en général par bactéries encapsulées.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués résultent de mutations interférant avec le développement ou la fonction des cellules du système immunitaire.

Le diagnostic de DIP doit être évoqué devant la survenue d'infections sévères et/ou récurrentes mais aussi devant d'autres manifestations comme une granulomatose, des manifestations auto-immunes, un syndrome d'activation lympho-histiocytaire, un syndrome lymphoprolifératif, voire certaines tumeurs solides.

Chez les enfants, la cassure de la courbe staturo-pondérale constitue l'un des signes cliniques d'alerte de DIP en plus des épisodes infectieux répétés<sup>4</sup>.

Les déficits immunitaires peuvent également être secondaires à une hémopathie maligne entraînant une augmentation du risque de décès d'origine infectieuse. Le déficit immunitaire secondaire est induit ou aggravé par les hémopathies malignes, les traitements immunosuppresseurs, ou la corticothérapie.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le déficit immunitaire en immunoglobulines, primitif ou secondaire à une hémopathie lymphoïde B (myélome et leucémie lymphoïde B chronique), est à l'origine d'une morbi-mortalité par infections répétées, essentiellement bactériennes et souvent sévères. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des infections récurrentes ou persistantes<sup>5</sup>, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

Ces infections peuvent occasionner un handicap fonctionnel marqué (dilatation des bronches) voire engager le pronostic vital, soulignant ainsi la gravité potentielle de ces hypogammaglobulinémies et la nécessité d'une prise en charge rigoureuse et spécifique, centrée sur la substitution en immunoglobulines humaines polyvalentes humaines de façon définitive. Celles-ci sont administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans l'objectif de prévenir les infections à répétition en maintenant un taux d'IgG sérique protecteur.

Par ailleurs, les DIP sont le plus souvent associés à de nombreuses comorbidités telles que des troubles endocriniens, des maladies auto-immunes, des neutropénies et des thrombocytopénies<sup>6,7</sup>. Les patients atteints de DIP ont ainsi une incidence augmentée de survenue de maladies auto-

<sup>3</sup> Suarez F. Déficit immunitaire. La revue du praticien vol. 60. Avril 2010.

<sup>4</sup> CEREDIH. Outils- Signes cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant [https://www.ceredih.fr/page/view?p\\_id=38](https://www.ceredih.fr/page/view?p_id=38)

<sup>5</sup> Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 2003;68 :2001-8.

<sup>6</sup> Immune Deficiency Foundation, «Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, » 2015.

<sup>7</sup> Savides C, Shaker M. «More than just infections: an update on primary immune deficiencies. » Curr Opin Pediatr, vol. 22, pp. 647-654, 2010.

immunes, pouvant conduire à des complications importantes à long terme<sup>7</sup> (complications auditives, pulmonaires, gastro-intestinales) et mettre en jeu le pronostic vital des patients<sup>8</sup>.

D'autre part, les patients atteints de DIP, notamment de DICV, ont un risque accru de développer un cancer, notamment du système lymphoïde, de la peau et du système gastro-intestinal.

## Épidémiologie

Les données du Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), en date du 19 mai 2017, indiquent que la prévalence des patients atteints de DIP, sur la France entière, est de 5 469 patients. L'incidence est estimée à 350 nouveaux cas par an<sup>9</sup>.

Selon des données du CEREDIH publiées en 2015, 32 % des patients atteints de déficiences immunitaires héréditaires avaient moins de 15 ans, ce qui correspond à 1 750 patients pour l'année 2017 et 22,6 % des patients avaient entre 15 et 25 ans, soit 1 235 patients pour l'année 2017.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de maladies hématologiques non malignes telles que l'aplasie médullaire<sup>10</sup>.

D'après l'Agence de la Biomédecine, 1 936 patients ont reçu une ou plusieurs injections de CSH allogéniques en 2015 dont 240 enfants de moins de 18 ans, d'après la base ProMise<sup>11,12</sup>. La greffe a été réalisée principalement dans le cadre d'hémopathies malignes (environ 90 %) comme les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myélodysplasies, ainsi que dans le cadre de tumeurs solides ou de maladies auto-immunes. Qu'il s'agisse de la préparation à la greffe ou du suivi post-greffe, le choix du protocole de traitement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge et les comorbidités du patient, et le type d'hémopathie. Le traitement par IgG n'est pas systématique dans le contexte d'hypogammaglobulinémie liée à la greffe, il dépend de la sévérité des infections et des pratiques médicales locales.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/mL par voie sous-cutanée sont les immunoglobulines pouvant être administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intra-veineuse (IV) dans le traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficiences immunitaires primitifs ou de déficiences immunitaires secondaires (cf. RCP de HYQVIA pour plus de précision).

<sup>8</sup> Beauté J, Levy P, Millet V., «Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. » Clinical and Experimental Immunology, vol., vol. 160, pp. 240-245, 2009.

<sup>9</sup> CEREDIH. Estimation de la prévalence des patients avec DIH en France au 19/05/2017. Données fournies à la demande par le CEREDIH. <http://www.ceredih.fr/>

<sup>10</sup> Dhédin N, Vernant JP. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC Hématologie, 2010

<sup>11</sup> Agence de la Biomédecine, Activité France <https://www.agence-biomedecine.fr/Activite-regionale-CSH>

<sup>12</sup> Agence de la Biomédecine, Activité de greffe allogénique pédiatrique <https://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#figCSHG16>

## ➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| Spécialité                                                                    | Laboratoire           | Formes pharmaceutiques           | Prise en charge |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------|
| <b>Immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée</b>  |                       |                                  |                 |
| GAMMANORM 165 mg/mL                                                           | Octapharma France SAS | Solution injectable              | Non             |
| HIZENTRA 200 mg/mL                                                            | CSL Behring SA        | Solution injectable              | Oui             |
| CUVITRU 200 mg/mL                                                             | Takeda France SAS     | Solution injectable              | Oui             |
| CUTAQUIG 165 mg/mL                                                            | Octapharma France SAS | Solution injectable              | Oui             |
| XEMBIFY 200 mg/mL                                                             | Grifols France        | Solution injectable              | Non             |
| <b>Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse</b> |                       |                                  |                 |
| TEGELINE 50 mg/mL                                                             | LFB Biomédicaments    | Poudre et solvant pour perfusion | Oui             |
| GAMMAGARD 50 mg/mL                                                            | Takeda France SAS     | Poudre et solvant pour perfusion | Oui             |
| OCTAGAM 50 et 100 mg/mL                                                       | Octapharma France SAS | Solution pour perfusion          | Oui             |
| PRIVIGEN 100 mg/mL                                                            | CSL Behring           | Solution pour perfusion          | Oui             |
| CLAIRYG 50 mg/mL                                                              | LFB Biomédicaments    | Solution pour perfusion          | Oui             |
| KIOVIG 100 mg/mL                                                              | Takeda France SAS     | Solution pour perfusion          | Oui             |
| FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL                                                | Instituto Grifols SA  | Solution pour perfusion          | Oui             |
| GAMUNEX 100 mg/mL                                                             | Instituto Grifols SA  | Solution pour perfusion          | Oui             |
| INTRATECT 50 et 100 g/L                                                       | Biotest Pharma GMBH   | Solution pour perfusion          | Non             |

A noter que toutes ces immunoglobulines humaines normales ont été évaluées par la Commission de la transparence et ont obtenu un SMR important et une ASMR V, à l'exception des spécialités GAMMAGARD et TEGELINE qui ont obtenu une ASMR I et GAMMANORM qui a obtenu une ASMR III.

Il convient de noter que les spécialités INTRATECT et XEMBIFY ne sont pas prises en charge en France (aucune inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités) malgré un avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM octroyé par la Commission.

Par ailleurs, la spécialité GAMMANORM n'est plus disponible en France en raison d'un arrêt de commercialisation.

## ➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe de cellules souches et la thérapie génique peuvent être envisagées pour certains déficits immunitaires primitifs chez l'adulte et l'enfant, en particulier les déficits immunitaires combinés sévères.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande de réévaluation de la spécialité HYQVIA (IgHy) repose principalement sur :

- L'étude de phase IV (**PASS pédiatrique 161504 européenne**), non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'IgHy chez **42 patients âgés entre 2 ans et < 18 ans atteints de déficit immunitaire primitif (DIP) et ayant reçu un traitement par immunoglobulines avant l'inclusion dans l'étude** ;
- L'étude de phase III (**pédiatrique 161503 américaine**), non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance, dont l'immunogénicité, d'IgHy chez **44 patients âgés entre 2 ans et < 16 ans atteints de DIP et ayant reçu un traitement par immunoglobulines avant l'inclusion dans l'étude**.

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui seront détaillées dans la rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis :

- L'étude de phase IV (**post-authorisation safety study ou PASS 161302 européenne**), réalisée chez **106 patients adultes atteints de DIP**, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 ;
- L'étude de phase IV (**PASS 161406 américaine**), réalisée chez **227 patients âgés de 16 ans et plus, atteints de DIP**, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 ;
- Le résumé de pharmacovigilance réalisé sur la base du dernier PBRER ;
- L'étude de phase IV (**PASS 161301**), non contrôlée, multicentrique, évaluant la tolérance d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 chez **9 femmes enceintes exposées** ainsi que chez leurs **enfants de la naissance jusqu'à les 2 premières années de vie** (registre de grossesse prospectif) ;
- L'étude observationnelle (**FIGARO**) dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation d'IgHy en conditions de vie réelles en termes de faisabilité et de tolérance chez **156 patients atteints de DIP / DIS (dont 15 enfants)**.

D'autre part, le laboratoire a également fourni des données observationnelles qui ne seront pas détaillées en raison d'un nombre limité de patient inclus dans l'étude RAHPP et du faible niveau de preuve méthodologique des études :

- L'étude observationnelle (RAHPP) réalisée en Allemagne, dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation d'IgHy en condition de vie réelle chez **30 patients pédiatriques atteints de DIP ou DIS** et traités depuis au moins 6 mois ;
- L'étude de cohorte (EconomHYQ), réalisée à partir des bases de données du SNDS extraites sur la période du 01/11/2016 au 30/06/2018, dont l'objectif était de comparer l'utilisation des ressources de soins chez **534 patients atteints de DIP et 1478 patients atteints de déficit immunitaire secondaire (DIS)**, nouvellement traités par IgHy ou par immunoglobuline, administrés par voie sous-cutanée de manière hebdomadaire.

L'abréviation IgHy (pour immunoglobuline hyaluronidase) sera utilisée dans l'avis pour désigner HYQVIA. IgHy désigne donc l'administration sous-cutanée de rHuPH20 (75U/g d'Ig) puis l'administration sous-cutanée d'une Ig 10% (dose équivalente à 108% de la dose d'IgIV).

## 3.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

### 3.2.1 Avis de la Commission du 16 septembre 2015 (population adulte)<sup>1</sup>

#### « Efficacité

L'efficacité et la tolérance de HYQVIA (IgHy) dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs ou secondaires de l'adulte ont été évaluées dans une étude de phase III (étude 160603), multicentrique non comparative chez 83 patients atteints de DIP (dont 14 âgés de 2 à 12 ans), et pré-traités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines, n = 56) ou par immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée (à intervalles réguliers hebdomadaires, n = 31) au cours de la période 1 de l'étude. Au cours de la période 2, les patients ont reçu IgHy à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois en médiane (après une période de titration de 6 semaines environ). La dose d'IgHy était établie sur la dose du traitement précédent par IgIV et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude. Les résultats de l'étude ont montré un taux annuel d'infections bactériennes graves aiguës validé (critère principal de jugement) de 0,025 lors du traitement par IgHy. Ce taux est inférieur au seuil de 1 prédéfini (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046, p<0,001).

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par IgIV (période 1), on observe que le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy (2,97 (IC<sub>95%</sub> [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC<sub>95%</sub> [3,50 ; 5,69]) ainsi que le nombre de jours/mois de traitement par antibiotiques (1,69 (IC<sub>95%</sub> [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 (IC<sub>95%</sub> [2,19 ; 4,35])). On constate également que le nombre médian de sites de perfusion par mois avec IgHy a été de 1,09 soit un nombre inférieur à celui de l'IgIV (1,34) et IgSC (21,43). Les concentrations résiduelles étaient comparables et supérieures au taux recommandé d'au moins 5 g/l : 10,7 g/l pour IgHy versus 10,4 g/l pour IgIV. Cependant ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats ont montré des scores médians comparables entre le traitement par IgSC, IgIV et IgHy.

Enfin, s'agissant de la préférence des patients, 12 patients sur les 69 évalués (17 %) ont mentionné ne pas souhaiter poursuivre le traitement par IgHy principalement en raison de la complexité d'injection du produit ou des douleurs associées.

Au cours des 3 années de suivi (étude d'extension 160902), le taux d'infections toutes causes confondues a été stable (3,25 ; 3,36 et 2,33).

#### Tolérance

Les principaux événements indésirables (EI) observés ont été systémiques avec : maux de tête (taux par injection = 0,031), fatigue (0,012), nausées (0,010), fièvre (0,009), vomissements (0,008) et frissons (0,003).

Des effets indésirables ont conduit à l'arrêt de traitement chez 6 patients dont 2 enfants (respectivement maux de tête et douleur locale) et 4 adultes (gonflements localisés, n = 2).

Au cours des 3 années de suivi, les taux d'EI locaux et systémiques ont été stables et aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (anticorps anti-rHuPH20).

Dans le cadre du PGR plusieurs mesures ont été mises en place dont notamment la tenue d'un registre de suivi des femmes enceintes, la surveillance renforcée des réponses allergiques incluant les réactions anaphylactiques et l'évaluation du risque d'événements thromboemboliques.

## Discussion

La portée des conclusions des études est limitée par les éléments suivants :

- la méthodologie non comparative de l'étude pivot limite la pertinence des résultats ; une étude versus l'administration d'IgIV ou IgSC hebdomadaire aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'association de la hyaluronidase humaine recombinante à l'Ig.
- un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé (taux = 0,025), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude.
- l'avantage en termes de commodités d'utilisation d'IgHy, qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux IgIV administrées en un site ou IgSC en plusieurs sites), ne s'est pas traduit par une amélioration de la qualité de vie, bien que 80 % des patients soient satisfaits du traitement.
- aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré, en effet sur les 1 129 injections d'IgHy seulement 25 % (n = 282) ont eu lieu au domicile du patient. De plus, la formation du personnel soignant est nécessaire, à cet effet un kit pédagogique a été mis en place dans le cadre du PGR.
- le manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante. »

### 3.2.2 Avis de la Commission du 6 décembre 2017 (population pédiatrique)<sup>2</sup>

#### « Efficacité

L'efficacité de HYQVIA (IgHy), par l'administration successive de hyaluronidase puis d'Ig SC, a principalement été évaluée à partir d'une analyse post-hoc en sous-groupe des patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de phase III 160603 et sa phase d'extension. Les résultats de cette étude ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 16 septembre 2015.

Parmi les 83 patients inclus dans l'étude 160603, 26/83 (31 %) étaient âgés de 4 à 17 ans.

Chez ces patients, 4 pneumonies sont survenues. Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, critère de jugement principal, a été de 0,08 par patient-année (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % : 0,20), significativement inférieur au seuil de 1 prédéfini dans le protocole ( $p < 0,0001$ ).

Le taux résiduel médian en IgG, quelle que soit la fréquence de perfusion considéré, a été compris entre 10 et 16 g/L ; il a été supérieur au seuil de référence de 8 g/L considéré comme la valeur cible dans le traitement immunosubstitutif. Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), ce d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig I.V. au moins 3 mois en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats disponibles pour 20/26 patients indiquent une préférence en faveur du traitement par IgHy (95 % des patients ou parents) par rapport à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines.

La phase d'extension de l'étude 160603 a été prématurément interrompue à la demande de la FDA compte-tenu du risque potentiel d'exposition aux anticorps anti- rHuPH20.

La population de moins de 18 ans avait été exclue de l'AMM initiale, en 2013, le CHMP ayant invoqué une possible réaction croisée entre des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase humaine recombinante), pouvant se développer chez les patients traités par IgHy et la hyaluronidase endogène entraînant un risque potentiel sur la fertilité, la grossesse, la neurogénèse et la réparation neuronale.

## **Tolérance**

Dans l'étude 160603, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les patients de moins de 18 ans. Les 137 effets indésirables d'intensité légère ou modérée observés dans cette sous-population se répartissent en :

- 70 effets systémiques dont les plus fréquents ont été maux de tête (taux par perfusion = 0,030), fièvre (0,019) et fatigue (0,007) ;
- 67 effets locaux dont les plus fréquents ont été inconfort/douleur au site d'injection (taux par perfusion = 0,051) et érythème (0,014).

Les taux d'EI systémiques observés chez les patients de moins de 18 ans ont été stables au cours des 3 années de suivi. Les taux d'EI locaux ont eu tendance à diminuer au cours des deux études.

Aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

En termes d'immunogénicité, aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Trois patients (3/24 soit 12,5 %) ont transitoirement développé des anticorps non-neutralisants anti-rHuPH20.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le développement d'anticorps anti-rHuPH20 et l'efficacité ou la tolérance.

Dans une étude prospective de phase II/III aux Etats Unis, arrêtée prématurément, et une étude chez 1 526 patients recevant de la hyaluronidase dans le cadre de différents traitements des anticorps anti-rHuPH20 ont été détectés ; aucun n'était neutralisant, il n'y a eu d'impact ni sur la pharmacocinétique ou l'efficacité du médicament ni sur la hyaluronidase endogène.

Une étude descriptive sur des échantillons sanguins de population normale de 767 adultes et 129 enfants n'a pas pu établir de lien entre la présence d'anticorps anti-rHuPH20 dans le sang des patients et un éventuel impact sur la fertilité. Cependant, le plan de cette étude descriptive ne permettait pas de savoir si le taux d'anticorps anti-rHuPH20 avait été mesuré avant ou après la conception.

D'après le RCP, en rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement, « Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans IgHy sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. »

Dans le PGR, les informations limitées sur l'impact au long terme de développement d'anticorps anti rHuPH20 sont rapportées.

## **Discussion**

La portée des conclusions de ces analyses réalisées chez l'enfant est limitée par les éléments suivants :

- les résultats d'efficacité sont issus d'une analyse en sous-groupe post-hoc à partir d'une étude de phase III et de sa phase d'extension.
- le nombre de patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de phase III est limité à 26 patients. Une étude PASS en cours prévoit d'inclure 40 enfants/adolescents supplémentaires (résultats attendus pour 2021)
- le suivi limité dans le temps chez les moins de 18 ans (2 ans de suivi en moyenne) nécessite d'obtenir des données à long terme dans cette population.

- aucun enfant âgé de 0 et 4 ans n'a été inclus dans l'étude.
- le manque de recul sur la tolérance liée à l'administration prolongée, en sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante reste une préoccupation majeure, notamment dans la population pédiatrique. Il est rappelé qu'à ce jour aucun développement d'anticorps neutralisant anti-rHuPH20 n'a été rapporté.
- les données sur les troubles de la fertilité sont très limitées et la recherche d'anticorps anti-rHuPH20 ne fait pas partie des examens d'exploration des troubles de la fertilité chez l'homme et la femme.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré chez l'enfant. Une minorité de perfusions a été réalisée à domicile : 45,5 % des perfusions pendant l'étude de phase III et 20 % pendant la phase d'extension. Aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.
- compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des doutes sur la transposabilité des résultats, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Les limites discutées dans l'avis de la Commission du 16 septembre 2015 d'HYQVIA (IgHy) chez l'adulte dans le DIP s'appliquent également :

- « la méthodologie non comparative de l'étude de phase III et de son extension limite la pertinence des résultats,
- un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé chez les moins de 18 ans (taux = 0,08 par patient-année), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude. »

En conséquence, HYQVIA (IgHy) n'est pas susceptible de répondre au besoin médical couvert. »

### 3.3 Synthèse des données d'efficacité

#### Etude PASS pédiatrique 161504 européenne

Cette étude comportait 3 phases : une phase d'escalade de dose de 6 semaines (Epoch 1) uniquement pour les patients précédemment traités par une autre immunoglobuline qu'IgHy, IV ou SC ; une phase de traitement par IgHy jusqu'à 3 ans (Epoch 2) et une phase de suivi additionnel de 1 an (Epoch 3) avec un traitement par KIOVIG IV ou CUVITRU SC.

Lors de la phase de traitement (Epoch 2) et après 1 an de suivi, deux situations se présentaient :

- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 < 160** lors de l'ensemble des visites devaient effectuer la visite de fin d'étude à la prochaine occasion possible ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 ≥ 160** pendant l'étude et/ou à la dernière mesure, devaient poursuivre l'étude et le traitement par IgHy pendant 2 années supplémentaires.

La phase de suivi additionnel (Epoch 3) concernait les patients suivants :

- **Les patients avec un titre d'anticorps ≥ 160 anti-rHuPH20 pendant « Epoch 1 ou 2 »** et ayant rapporté un EI lié au traitement grave ou sévère ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps < 160 et ayant rapporté un EI grave ou sévère considéré lié au traitement**, le choix était laissé à la discrétion de l'investigateur : 1) possibilité d'arrêt de l'étude, 2) transition dans « Epoch 3 » ou 3) poursuivre dans « Epoch 1 » ou « Epoch 2 » avec par exemple la diminution de la vitesse d'administration d'IgHy et/ ou prémédication.

Dans la population *Full analysis set* (FAS, analyse de l'efficacité), 42 patients ont été inclus dont 23 patients nouvellement traités par IgHy et 19 précédemment traités par IgHy. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 11,0 ans ( $\pm$  4,07), dont 6 patients âgés entre 2 et 6 ans. Les patients étaient majoritairement (81,0 %) de sexe masculin. Les déficits immunitaires primitifs (DIP) les plus fréquents étaient le type commun variable (DICV) pour 42,9 % (18/42) des patients et l'agammaglobulinémie liée à l'X pour 38,1 % (16/42) des patients.

Lors de la phase de traitement « Epoch 2 », les taux résiduels moyen en IgG total (critère de jugement secondaire) ont été comparables lors des différentes mesures d'évaluation : 8,801 g/L au mois 0 ; 8,862 g/L au mois 6 et 8,469 g/L au mois 12. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les différents groupes d'âge.

Les taux résiduels moyens pour l'ensemble des sous-classes d'IgG (critère de jugement secondaire) ont faiblement varié entre l'état initial et les différents temps de visites lors de la phase « Epoch 2 ». Les évolutions moyennes et médianes des taux résiduels des sous-classes d'IgG par rapport à l'état initial ont été comparables entre les patients nouvellement traités et ceux précédemment traités par IgHy.

Lors de la visite de fin d'étude, les taux sériques résiduels d'anticorps spécifiques contre l'anatoxine de *Clostridium tetani*, l'*Haemophilus influenzae* de type B et le virus de l'hépatite B (VHB) (critères de jugement secondaires) ont été pour l'ensemble des patients 10 fois plus élevés que les seuils considérés comme protecteurs.

### Etude pédiatrique 161503 américaine

Cette étude comportait 3 phases : une phase d'escalade de dose d'IgHy de 6 semaines (Epoch 1) ; une phase de traitement par IgHy jusqu'à 3 ans (Epoch 2) et une phase de suivi additionnel de 1 an (Epoch 3) avec un traitement par GAMMAGARD LIQUID IV (commercialisé en France sous le nom de KIOVIG IV).

Lors de la phase de traitement (Epoch 2) et après 1 an de suivi, deux situations se présentaient :

- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 < 160** lors de l'ensemble des visites devaient effectuer la visite de fin d'étude à la prochaine occasion possible ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20  $\geq$  160** pendant l'étude et/ou à la dernière mesure, devaient poursuivre l'étude et le traitement par IgHy pendant 2 années supplémentaires.

La phase de suivi additionnel (Epoch 3) concernait les **patients avec un titre d'anticorps  $\geq$  160 anti-rHuPH20 pendant « Epoch 1 ou 2 »** et ayant rapporté un EI lié au traitement grave ou sévère.

Dans la population *Full analysis set* (FAS, analyse de l'efficacité), 44 patients ont été inclus. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 9,0 ans ( $\pm$  3,63), dont 9 patients âgés entre 2 et 6 ans. Les patients étaient majoritairement (59,1 %) de sexe masculin. Les DIP les plus fréquents étaient le type DICV pour 40,9 % (18/44) des patients et le déficit des anticorps spécifiques pour 36,4 % (16/44) des patients.

L'analyse finale a montré un taux annuel moyen d'infections bactériennes aiguës graves (critère de jugement principal) de 0,04 par patient-année avec une limite supérieure de l'IC<sub>99%</sub> à 0,20,  $p < 0,001$  (valeur inférieure au seuil de 1 prédéfinie par la FDA pour la démonstration d'efficacité). Sur les 44 patients inclus dans l'étude, 1 enfant a eu une pneumonie bactérienne.

Lors de la phase de traitement « Epoch 2 », les taux résiduels moyens d'IgG total (critère de jugement secondaire) ont été comparables lors des différentes mesures d'évaluation : 10,381 g/L au mois 0 et 9,214 g/L au mois 12 (restant supérieur au taux protecteur de 7 g/L).

Les taux résiduels moyens et médians pour l'ensemble des sous-classes d'IgG (critère de jugement secondaire) ont été stables entre l'état initial et les différents temps de visites lors de la phase « Epoch 2 ».

Lors de la visite de fin d'étude, les taux sériques résiduels d'anticorps spécifiques contre l'anatoxine de *C. tetani*, l'*H. influenzae* de type B et le VHB (critères de jugement secondaires) ont été pour l'ensemble des patients 10 fois plus élevés que les seuils considérés comme protecteurs.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études PASS européenne 161504 et américaine 161503 dans des analyses exploratoires à l'aide d'un questionnaire de préférence patient, un questionnaire de satisfaction (TSQM-9) et trois questionnaires spécifiques (Peds-QL, EQ-5D et LQI). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.4 Profil de tolérance

### Données issues des études cliniques

#### Etude PASS 161302 européenne – Population adulte

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 106 patients adultes ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 302,35 patient-années et le suivi médian de 3,17 ans (min–max. : 0,02-5,22).

Au total, 55 (49,5 %) patients ont terminé l'étude et 56 (50,5 %) l'ont interrompue prématurément. Les raisons de l'arrêt prématuré de l'étude étaient les suivantes : retrait du patient (18 patients, 32,1 %), perdu de vue (14 patients, 25,0 %), effets indésirables (13 patients, 23,2 %), décision du médecin (4 patients, 7,1 %), grossesse (2 patients, 3,6 %) et "autre" (5 patients, 8,9 %). Sur les 13 patients qui ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables (EI), 7 ont présenté des EI classés comme étant probablement liés au traitement. Chez ces 7 patients, 10 EI systémiques et 11 EI locaux ont été signalés et tous sauf un ont été considérés comme légers ou modérés. L'EI grave était un érythème toxique local et sévère de la peau de l'abdomen, survenu après plusieurs doses sans incident.

Des EI ont été rapportés au total chez 88,7 % (94/106) des patients. Les EI les plus fréquemment rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections (72,6 %, [77/106]), les troubles généraux liés à l'injection (52,8 %, [56/106]) avec notamment fièvre et syndrome grippal chez 15,1 %, fatigue chez 13,2 % des patients et douleurs au site d'injection chez 12,3 % des patients, troubles gastrointestinaux (41,5 %, [44/106]), troubles musculosquelettiques (34 %, [36/106]) et affections du système nerveux central (30,2 %, [32/106]) avec majoritairement des maux de tête chez 19,8 %.

Les EI ont été majoritairement d'intensité modérée chez 37,7 % (40/106) patients.

## Événements indésirables graves

Un total de 82 événements indésirables graves (EIG) liés au traitement a été rapporté chez 34,0 % (36/106) des patients. Un cas d'insuffisance cardiaque congestive a été classé comme fatal et n'a pas été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

## Événements indésirables non graves

Au total, 724 EI non graves, à l'exclusion des infections, ont été rapportés chez 84 patients. Sur ces 84 patients, 42 ont rapporté 297 EI liés au traitement. En incluant les EI de type infections, 1 089 EI non graves ont été rapportés chez 92 patients, dont 42 ont rapporté 298 EI liés au traitement.

## Événements indésirables de type infections

Les infections les plus fréquemment rapportées ont été la bronchite (22,6 %, [24/106]), la sinusite (21,7 %, [23/106]), la rhinopharyngite (19,8 %, [21/106]), la pneumonie (15,1 %, [16/106]), l'infection des voies respiratoires supérieures (15,1 %, [16/106]) et l'infection des voies respiratoires (10,4 %, [11/106]).

## Événements indésirables de type allergiques systémiques

L'incidence globale des EI allergiques systémiques temporairement et/ou causalement associés au traitement a été de 0,94 %. Un cas de suspicion de réaction immunologique d'intensité légère et considéré comme probablement lié au traitement a été rapporté (picotement de la gorge et de la langue).

## Événements indésirables de type gastro-intestinaux

Un total de 87 EI gastro-intestinaux a été rapporté chez 41,5 % (44/106) des patients. Les EI gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (16,0 %, [17/106]), les nausées (8,5 %, [9/106]), les douleurs abdominales (7,5 %, [8/106]) et les vomissements (4,7 %, [5/106]).

## Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20

Au total, 74 patients ont eu au moins 1 évaluation d'anticorps anti-rHuPH20 et seuls 3 patients ont eu un résultat positif (titre  $\geq 160$ ). Ces 3 patients avaient déjà précédemment reçu un traitement par IgHy.

L'incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 a été de 0,04 cas par patient-année (IC<sub>95%</sub> [0,01 ; 0,08]).

L'incidence a été de 14,3 % (2/14) chez les patients âgés de 30 à < 40 ans et de 11,1 % (1/9) chez les patients âgés de 65 ans et plus. L'incidence a été de 16,7 % (1/6) chez les patients atteints de DIS et de 3 % (2/66) chez les patients atteints de DIP.

## Etude PASS 161406 américaine – Population adolescente (16–18 ans) et adulte

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 227 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 237,29 patients-années et la durée médiane de traitement de 9,95 mois (min–max. : 0,03–22,14).

Sur les 13 patients avec un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 (titre  $\geq 160$ ) ayant intégré la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, un patient (7,7 %) a interrompu l'étude au cours de la première année de la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, sur décision du patient. Neuf patients (75,0 %) ont participé à l'étude pendant deux années supplémentaires, à partir du moment où ils ont été admis dans l'étude et 3 patients (25,0 %) ont interrompu l'étude au cours de la deuxième année de l'époque 1, les raisons étant la perte de suivi (n=2, 66,7 %) et l'abandon par le patient (n=1, 33,3 %).

Des EI ont été rapportés chez 70,9 % (161/227) des patients. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la sinusite chez 13 % des patients (33/227), les maux de tête chez 5,1 % des patients (13/227),

l'infection des voies aériennes supérieures chez 11,1 % des patients (28/227), la bronchite chez 11,1 % des patients (28/227) et la douleur au site d'injection chez 4,7 % des patients (12/227).

### **Événements indésirables graves**

Un total de 59 EIG a été rapporté chez 15,4 % (35/227) des patients. Deux cas d'EIG ont été considérés liés au traitement selon l'investigateur (méningite aseptique et thrombose veineuse profonde).

### **Événements indésirables non graves**

Au total, 280 EI non graves considérés comme liés au traitement selon l'investigateur ont été rapportés chez 22,0 % (50/227) patients.

### **Événements indésirables de type infections**

Au total, les infections ont représenté 43,9 % des EI. Les principales infections sont les mêmes que citées précédemment à savoir la sinusite, l'infection des voies aériennes supérieures et la bronchite.

Les infections ont également représenté 5,9 % (15/227) des EI graves, avec notamment une pneumonie chez 2,4 % des patients (6/227) et la cellulite chez 1,2 % des patients (3/227).

15 patients ont également été hospitalisés pour cause d'infections.

### **Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20**

Au total, 13 patients ont eu un résultat positif à l'évaluation d'anticorps anti-rHuPH20 (titre  $\geq 160$ ). L'incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 a été de 0,317 cas par patient-année (IC<sub>95%</sub> [0,244 ; 0,405]).

## **Etude PASS 161504 - population pédiatrique**

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 42 patients ont été inclus dont 23 patients nouvellement traités et 19 patients précédemment traités par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 52,48 patients-années et le suivi médian de 14,42 mois (min-max. : 0,3–19,1).

### **Événements indésirables**

Les EI ont été rapportés chez 90,5 % (38/42) des patients (avec infections) et chez 69,0 % (29/42) des patients (hors infections).

Parmi les patients nouvellement traités par IgHy, 91,3 % (21/23) d'entre eux ont rapporté au moins 1 EI. Parmi les patients précédemment traités par IgHy, 89,5 % (17/19) d'entre eux ont rapporté au moins 1 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la toux (28,6 %, [12/42]), la douleur au site de perfusion (19,0 %, [8/42]), la pyrexie (14,3 %, [6/42]) et le prurit au site de perfusion (11,9 %, [5/42]).

### **Événements indésirables graves**

Les EIG ont été rapportés chez 16,7 % (7/42) des patients dont 8,7 % [2/23] des patients nouvellement traités par IgHy et 26,3 % [5/19] des patients précédemment traités par IgHy.

Les EIG les plus fréquemment rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations (9,5 %, [4/42]), et les affections gastro-intestinales (4,8 %, [2/42]).

### **Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20**

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$ .

## Etude 161503 américaine – population pédiatrique

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 44 patients ont été inclus.

L'exposition cumulée à IgHy a été de 51,66 patients-années et le suivi médian de 14,93 mois (min-max. : 0,7–38,7).

### Evénements indésirables

Les EI ont été rapportés chez 97,7 % (43/44) des patients (avec ou hors infections).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les maux de tête (taux par patient-année = 1,626), la douleur au site de perfusion (0,929), l'érythème au site de perfusion (0,716), le prurit au site de perfusion (0,426), l'extravasation au site de perfusion (0,406), le gonflement au site de perfusion (0,348), la fièvre (0,348), la douleur au point d'injection (0,252), l'asthme (0,232), les vomissements (0,232), l'épistaxis (0,194), la fatigue (0,194), la diarrhée (0,194), la nausée (0,174) et la réaction liée à la perfusion (0,155). La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée.

### Evénements indésirables graves

Les EIG ont été rapportés chez 9,1 % (4/42) des patients. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

### Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20

Seul un patient a développé des anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  lors de la phase « Epoch 2 » (mois 6). Cependant, aucun anticorps neutralisant n'a été mis en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans tel que prévu au protocole (mois 36).

## Etude PASS 161301 - populations adultes et pédiatriques

### Tolérance chez la mère

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 9 mères ont été incluses dont 4 avant l'accouchement et 5 après. Au total, 7 patientes ont reçu IgHy et 2 patientes un traitement alternatif. Parmi les 4 patientes ayant des données disponibles, la durée moyenne de traitement par IgHy a été de 540 jours.

Les 13 EI ont été rapportés chez 4 patientes, dont 1 patiente traitée par le traitement alternatif. Les principaux EI rapportés ont été : l'anémie de grossesse (n=2), la pré-éclampsie (n=1), la thrombocytopénie (n=1), la bronchite (n=1), l'herpès génital simplex (n=1), la grippe (n=1), la laryngite (n=1), l'infection urinaire (n=1), l'augmentation des enzymes hépatiques (n=1), les verrues anogénitales (n=1), et les contractions utérines pendant la grossesse (n=1). La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée.

Deux EIG ont été rapportés chez une seule patiente traitée par IgHy (une thrombocytopénie et une pré-éclampsie).

Les anticorps anti-rHuPH20 ont été évalués uniquement chez les femmes enceintes.

Parmi les 4 patientes ayant fait l'objet d'une évaluation des anticorps anti-rHuPH20, 2 patientes ont été traitées par IgHy et 2 patientes ont été traitées par un traitement alternatif. Toutes les évaluations des anticorps de liaison anti-rHuPH20 ont été négatives (titre <160).

### Tolérance chez le nourrisson

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 7 nourrissons ont été inclus. Au total, 5 nourrissons ont été exposés in utero à IgHy et 2 nourrissons à un traitement alternatif.

Parmi les nourrissons exposés in utero à IgHy (n=5), 14 EI non liés ont été rapportés. Les principaux EI rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations

(n=2), les troubles congénitaux, familiaux et génétiques (n=2), la blessure, l'empoisonnement et les complications procédurales (n=1), les troubles du système sanguin et lymphatique (n=1), les troubles gastro-intestinaux (n=1), les troubles hépatobiliaires (n=1), les troubles de l'humeur (n=1), les investigations (n=1), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=1) et les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (n=1).

Parmi les nourrissons exposés in utero au traitement alternatif (n=2), 2 EI non liés ont été rapportés. Les principaux EI rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations (n=1) et les blessures, empoisonnements et complications procédurales (n=1).

Deux EIG ont été rapportés chez 2 nourrissons exposés in utero à IgHy : 1 cas de fente labiale sans fente palatine et 1 cas de talipes calcaneovalgus. Ces deux EIG ont été considérés comme non liés au traitement antérieur et actuel de leur mère par IgHy.

## Etude observationnelle FIGARO

Au cours du suivi, des infections bactériennes aiguës graves ont été rapportées chez 6 patients à 6 mois, chez 4 patients à 12 mois, chez 5 patients à 18 mois, chez 5 patients à 24 mois, chez 3 patients à 30 mois et chez aucun patient à 36 mois. Toutes ces infections ont été rapportées uniquement chez les patients atteints de DIP.

D'autres infections bactériennes ont été rapportées chez 34 patients à 6 mois, chez 36 patients à 12 mois, chez 13 patients à 18 mois, chez 16 patients à 24 mois, chez 11 patients à 30 mois et chez 9 patients à 36 mois. Dans l'ensemble, le taux d'autres infections bactériennes a été plus élevé chez les patients atteints de DIP (22,9 %, [28/125]) que chez les patients atteints de DIS (9,1 %, [3/31]).

Lors de toutes les visites, des EI associés à la perfusion d'IgHy ont été rapportés lors de 104 visites (16,1 %). Lors de 82 visites (12,7 %), des EI locaux ont été rapportés (majoritairement une inflammation du site de perfusion). Lors de 48 visites (7,4 %), des EI systémiques ont été rapportés. Lors de 12 visites, il a été rapporté des symptômes pseudo-grippaux et lors de 7 visites, des maux de tête.

La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée. Un seul cas d'EI a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude.

## Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) d'HYQVIA (version 14.0 du 13 janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Réactions allergiques/d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, en particulier chez les patients ayant un déficit en IgA</li> <li>– Réponse immunitaire altérée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacité réduite des vaccins vivants atténués tels que rougeole, oreillons, rubéole et varicelle</li> <li>• Interférence avec les tests sérologiques après perfusion d'immunoglobuline</li> </ul> </li> <li>– Efficacité réduite des vaccins vivants atténués tels que rougeole, oreillons, rubéole et varicelle</li> <li>– Interférence avec les tests sérologiques après perfusion d'immunoglobuline</li> <li>– Réactions au site de perfusion (fuite au site de perfusion)</li> <li>– Evénements thromboemboliques</li> <li>– Hémolyse/anémie hémolytique</li> <li>– Syndrome de méningite aseptique (AMS)</li> </ul> |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Agents infectieux transmissibles</li> <li>– Propagation de l'infection localisée</li> <li>– Dysfonctionnement/insuffisance rénale</li> <li>– Erreur d'administration du médicament : séquence d'administration incorrecte des produits</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## Informations manquantes

- Informations limitées sur la tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes
- Informations limitées sur la tolérance chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 2 ans et sur le traitement à long terme chez les patients de moins de 18 ans
- Données cliniques limitées sur les réactions locales et systémiques à long terme liées au développement potentiel d'anticorps anti-rHuPH20

## Données issues du PBRER

Les données de pharmacovigilance collectées dans le cadre du dernier PBRER couvrent la période du 1<sup>er</sup> juin 2021 au 31 mai 2022. L'exposition post-commercialisation à HYQVIA est estimée à 8 271 patients/mois.

Aucun nouveau risque n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PBRER. Les activités de pharmacovigilance de routine sont jugées suffisantes pour gérer et surveiller le profil de sécurité d'HYQVIA dans l'indication de l'AMM.

## Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué :

### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec HYQVIA étaient les réactions locales. Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée, la fatigue et la fièvre. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

#### *Immunoglobuline humaine normale*

Des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administrations antérieures.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymoses et rash.

Des cas de méningite aseptique transitoire, de réactions hémolytiques transitoires, d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés avec de l'immunoglobuline humaine normale, voir rubrique 4.4 du RCP.

Des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ont été observées dans de rares cas lors de l'administration par voie IV et SC de produits à base d'immunoglobuline.

#### *Hyaluronidase humaine recombinante*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la mise sur le marché de la hyaluronidase humaine recombinante dans des formulations semblables administrées par voie sous-cutanée pour la dispersion et l'absorption de médicaments par voie sous-cutanée ont été de légères réactions locales telles qu'un érythème et une douleur au site de perfusion. Des cas d'œdème ont été rapportés, généralement en association avec l'administration de grands volumes par voie sous-cutanée.

#### *Anticorps contre la hyaluronidase humaine recombinante*

Au total, 13 des 83 patients qui ont participé à l'étude pivot ont développé un anticorps dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) au moins une fois au cours de l'étude clinique. Ces

anticorps n'étaient pas capables de neutraliser la hyaluronidase humaine recombinante. Aucune association temporelle n'a pu être démontrée entre les effets indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'ont été observée chez les patients ayant développé des anticorps à la hyaluronidase humaine recombinante.

### Liste des effets indésirables

La sécurité d'HYQVIA a été évaluée dans le cadre de 4 études cliniques (160602, 160603, 160902 et 161101) chez 124 patients uniques atteints de DIP qui ont reçu au total 3 202 perfusions.

[...]

Outre les effets indésirables constatés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation post-marketing (la fréquence de ces effets est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :

- Infections et infestations : méningite aseptique
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome grippal, fuite au site de perfusion

Outre les effets indésirables repris ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour les produits à base d'immunoglobuline administrés par voie sous-cutanée :

- choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde, tremblement, tachycardie, hypotension, bouffée congestive, pâleur, froideur des extrémités, dyspnée, paresthésie orale, gonflement du visage, dermatite allergique, raideur musculo-squelettique, urticaire au point d'injection, rash au point d'injection, alanine aminotransférase augmentée.

### Description de certains effets indésirables

Les réactions locales observées pendant l'étude clinique pivot incluent un léger gonflement du site de perfusion, (constaté avec la plupart des perfusions) en raison des grands volumes de produit perfusés, mais elles n'ont généralement été considérées comme des effets indésirables que si elles occasionnaient une gêne. Seuls deux cas d'effets indésirables locaux de douleur et gonflement au point de perfusion ont été sévères. Deux cas d'œdème génital transitoire, dont un considéré comme sévère, ont été rapportés suite à la diffusion du médicament depuis le site de perfusion dans l'abdomen. Les modifications cutanées observées se sont toutes résolues au cours de l'étude clinique.

### Population pédiatrique

Au cours de l'étude pivot 160603, 2 des 24 patients pédiatriques ont présenté des taux totaux d'anticorps anti-rHuPH20 supérieurs ou égaux à 1:160. Aucun n'a développé d'anticorps neutralisants.

Une étude de phase 4 prospective, multicentrique menée en Europe a évalué 42 patients pédiatriques (âge de 2 à < 18 ans) qui avaient reçu un traitement par immunoglobuline au préalable (étude 161504). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Aucun patient n'était positif (titre  $\geq 160$ ) pour les anticorps liants anti-rHuPH20. Il a été démontré que HYQVIA était sûr et toléré chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) atteints de DIP.

Les résultats des études cliniques ont indiqué des profils de sécurité similaires dans la population pédiatrique et adulte, notamment en termes de nature, de fréquence, de sévérité et de réversibilité des effets indésirables. »

Par ailleurs dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi il est indiqué :

« *Immunogénicité de la hyaluronidase humaine recombinante*

Lors d'études cliniques, le développement d'anticorps non neutralisants contre la hyaluronidase humaine recombinante a été rapporté chez des patients recevant de l'HYQVIA. Il existe un risque que

ces anticorps réagissent de manière croisée avec le PH20 endogène, connu pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. Nous ignorons si ces anticorps peuvent avoir une signification clinique chez l'homme. »

Dans la rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement il est indiqué :

#### « Grossesse

La sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées ; HYQVIA doit donc être prescrit avec vigilance aux femmes enceintes et à celles qui allaitent.

Neuf femmes ayant déjà été traitées par HYQVIA ont été recrutées dans un registre de grossesse prospectif, non contrôlé, multicentrique et post-autorisation (étude 161301). Sur les 8 grossesses dont l'issue était connue, il y a eu 8 naissances vivantes avec des scores d'Apgar normaux. Aucune complication lors du travail ou de l'accouchement n'a été spécifiée. Aucun événement indésirable n'a été rapporté comme étant lié à HYQVIA. Quatre mères ont été testées pour la recherche d'anticorps de liaison ou de neutralisation anti-rHuPH20 et aucun anticorps n'a été détecté.

Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobuline pénètrent dans le placenta, et ceci de façon plus importante pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

Des études visant à évaluer la toxicologie de la hyaluronidase recombinante concernant le développement et la reproduction ont été menées sur des souris et des lapins. Aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti-rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti-rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HYQVIA sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus (voir rubrique 5.3 du RCP).

#### Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui peuvent pénétrer dans les muqueuses. Un nourrisson du registre de grossesse (étude 161301) a été allaité. Tous les événements indésirables ont été rapportés comme n'étant pas liés à un traitement antérieur ou actuel par HYQVIA.

#### Fertilité

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité d'emploi de HYQVIA concernant la fertilité.

L'expérience clinique concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu avec l'Ig à 10 %.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de la hyaluronidase humaine recombinante sur la reproduction aux doses utilisées pour faciliter l'administration de l'Ig à 10 % (voir rubrique 5.3 du RCP). »

## 3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

## 3.6 Modification du parcours de soins

### Commodité d'emploi

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard de ses propriétés pharmacocinétiques lui conférant la possibilité d'une administration par voie sous-cutanée toutes les 3 à 4 semaines. Son mode d'administration lui permet une utilisation à domicile, bien que celle-ci doit être instaurée et surveillée par un médecin expérimenté. Le patient sera formé aux techniques de perfusion, à l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue, à la tenue d'un carnet de traitement, à la reconnaissance d'effets indésirables sévères et aux mesures à prendre en cas d'apparition de ceux-ci (se référer au RCP pour plus de précision).

## 3.7 Programme d'études

### → Dans l'indication évaluée

#### Population adulte

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                  | Disponibilité des données |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                | Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique aux Etats-Unis et en Europe dont l'objectif est d'évaluer le bénéfice clinique et rapporté par les patients utilisant le dispositif médical HyHub en pratique courante chez les patients atteints de DIP. | NA                        |
|                | Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'utilisation en vie réelle d'HYQVIA chez les patients atteints de myélome multiple et présentant un DIS.                                                                   | NA                        |

#### Population pédiatrique

| Nom de l'étude                           | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                              | Disponibilité des données |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| TAK-771-3004<br>TAK-771-3005 (extension) | Etudes pivotales de phase III et d'extension dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et la pharmacocinétique d'HYQVIA dans la population japonaise âgée de plus de 2 ans et atteinte de DIP. | NA                        |

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours :

- Advance CIDP 1 et 3 : études pivotales au long cours dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'HYQVIA dans la polyradiculonévrite inflammatoire chronique démyélinisante (PIDC) ;
- Etude de phase III, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'HYQVIA pour le traitement de la PIDC et de la neuropathie motrice multifocale (NMM) au sein de la population japonaise.

## 4. Discussion

Par rapport aux évaluations précédentes, des études réalisées en Europe ont été versées au dossier, et des études de suivi propres aux enfants ont été mises en place ; cependant toutes les études disponibles étaient non comparatives, et elles représentaient majoritairement des études de suivi post commercialisation, ce qui de ce fait, rend les résultats en grande partie exploratoires.

Il convient de signaler que même si l'AMM autorise l'administration d'HYQVIA (IgHy) chez les enfants dès la naissance, aucun patient âgé de moins de 3 ans n'a été inclus dans les études cliniques.

Peu de patients semblent avoir développé des anticorps anti-rHuPH20, y compris des anticorps neutralisants, dans les différentes études.

Concernant les incertitudes sur les femmes enceintes soulevées lors des précédentes évaluations, un registre a été conduit avec pour objectif d'évaluer la tolérance d'HYQVIA (IgHy) et l'impact des anticorps anti-rHuPH20 pendant la grossesse et le développement du fœtus et pendant les 2 premières années de vie du nourrisson. Neuf mères ont été incluses, et 7 nourrissons ont été suivis. Deux EIG ont été rapportés chez une seule patiente traitée par IgHy (une thrombocytopénie et une pré-éclampsie). Le nombre de femmes incluses dans ce registre est cependant faible, ce qui ne permet pas de lever les incertitudes concernant le profil de sécurité et de tolérance d'HYQVIA chez les femmes enceintes.

Même si une meilleure observance peut être attendue compte tenu de l'espacement des injections, il convient de préciser que cette propriété pharmacocinétique est obtenue grâce à la hyaluronidase humaine recombinante, ce qui implique la réalisation de 2 injections sur le même site d'administration, au lieu d'une seule contrairement aux immunoglobulines administrées de façon hebdomadaire. Par ce mécanisme, le volume d'administration est de fait augmenté, ce qui allonge le temps consacré à cette injection.

Le profil de tolérance d'HYQVIA (IgHy) observé dans ces études apparaît cohérent avec ceux observés des autres immunoglobulines humaines normales intraveineuse ou sous-cutanée décrits dans la littérature et/ou dans les précédentes évaluations de la Commission. Néanmoins, leurs plans méthodologiques (absence de comparaison à d'autres immunoglobulines) ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance d'HYQVIA par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues de données non comparatives, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie. En conséquence, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les autres immunoglobulines.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Dans le périmètre du remboursement :

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires. Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations antigrippales et anti-pneumococciques. L'administration d'Ig humaines polyvalentes se fait soit par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines (en milieu hospitalier), soit par voie sous-cutanée, en hebdomadaire ou toutes les 3 ou 4 semaines selon la spécialité. Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie IV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie IV.

**Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml solution pour perfusion sous-cutanée, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs ou secondaires.**

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

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le périmètre retenu sont l'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines IV ou SC dans leurs indications communes (cf. paragraphe 2.2 du présent avis).

### 5.3 Service Médical Rendu

#### 5.3.1 Chez l'adulte

- Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des déficits immunitaires nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines ;
- de leur faible prévalence ;
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais prenant en compte les tensions d’approvisionnement récurrentes ;
- de l’absence de démonstration :
  - d’un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie du fait de critères retenus portant uniquement sur la tolérance, et en l’absence d’étude comparative par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales ;
  - d’un impact supplémentaire sur l’organisation du système de soins et sur le parcours de soins et de vie des patients. En effet, les propriétés pharmacocinétiques d’HYQVIA permettent un espacement mensuel des doses mais nécessite en contrepartie 2 injections (une 1<sup>ère</sup> injection d’hyaluronidase humaine recombinante suivie d’une 2<sup>ème</sup> injection d’immunoglobuline humaine normale) ce qui implique de fait une augmentation du temps et du volume d’administration.

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n’est pas susceptible d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l’ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, reste important dans les indications de l’AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l’inscription de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l’AMM.**

### 5.3.2 Chez l’enfant et l’adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

- Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- Il s’agit d’un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s’agit d’un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des déficits immunitaires nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines ;
- de leur faible prévalence ;
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais prenant en compte les tensions d’approvisionnement récurrentes ;

- de l'absence de démonstration :
  - d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie du fait de critères retenus portant uniquement sur la tolérance, et en l'absence d'étude comparative par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales ;
  - d'un impact supplémentaire sur l'organisation du système de soins et sur le parcours de soins et de vie des patients. En effet, les propriétés pharmacocinétiques d'HYQVIA permettent un espacement mensuel des doses mais nécessite en contrepartie 2 injections (une 1ère injection d'hyaluronidase humaine recombinante suivie d'une 2ème injection d'immunoglobuline humaine normale) ce qui implique de fait une augmentation du temps et du volume d'administration.

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### 5.4.1 Chez l'adulte

Compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité clinique ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables dont les plus fréquents ont été des infections (notamment sinusite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fièvre, douleur au site d'injection) sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (étude européenne 161302, étude américaine 161406), et des infections bactériennes aiguës graves survenues uniquement chez les patients atteints de DIP (étude observationnelle FIGARO) ;
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un faible nombre de patients inclus dans les études, avec une incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 estimée entre 0,04 et 0,317 cas par patient-année ;
- de la mise en place d'un registre de grossesse prospectif (étude PASS 161301) ayant inclus seulement 9 femmes enceintes dont 7 ont reçu un traitement substitutif par HYQVIA, et dont les résultats ont montré un test négatif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 chez les 4 patientes ayant réalisé le test ;

**la Commission considère qu'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.**

#### **5.4.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)**

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de données d'efficacité clinique comparatives par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment douleur et prurit au site de perfusion) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fatigue, pyrexie et maux de tête), sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (études européenne 161504 et américaine 161406) et d'efficacité (étude américaine 161503) ;
- du manque de recul notamment sur la tolérance chez 5 nourrissons exposés in utero par HYQVIA, et suivis pendant les deux premières années de leur vie (étude PASS 161301)
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un patient (étude américaine 161503) et sans aucune détection d'anticorps neutralisant mise en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans, sans lever toutefois l'incertitude des conséquences de l'administration concomitante de la hyaluronidase sur la fertilité ;

**la Commission considère qu'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.**

### **5.5 Population cible**

La population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) est constituée dans la stratégie de traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps ou de déficits immunitaires secondaires (DIS) avec des infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et ayant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS), soit d'un taux d'IgG sérique de  $< 4$  g/L.

#### **5.5.1 Chez l'adulte**

##### **Déficits immunitaires primitifs**

Le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) a estimé que la prévalence des patients atteints de DIP en France en date du 15 juin 2021, était de 5 861 patients. D'après

l'enquête IRIS<sup>13</sup> conduite par questionnaires auto-administrés auprès de 327 patients atteints de DIP entre le 15 novembre 2011 et le 15 janvier 2012, la proportion de patients traités par IgSC est de 87 %. Il convient de souligner que la méthode de recueil des questionnaires de l'enquête a induit un biais d'échantillon, la part des patients traités par IgIV ayant été sous-représentée. La proportion de patients traités par IgSC est donc à considérer en tant que valeur maximale.

Au vu de ces données, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le traitement substitutif chez l'adulte atteint de DIP serait estimée au maximum 3 340 patients.

### **Déficits immunitaires secondaires**

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise permettant de déterminer précisément la population de patients adultes atteints de déficits immunitaires secondaires relevant d'un traitement par immunoglobuline.

## **5.5.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)**

### **Déficits immunitaires primitifs**

Selon les données du CEREDIH, en date du 15 juin 2021, il y aurait 5 861 patients vivants aux dernières nouvelles, et environ 43 % des patients inclus seraient âgés de moins de 18 ans. Selon cette même source, 46 % des patients recevraient un traitement substitutif par immunoglobulines<sup>14</sup>.

Au vu de ces données, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le traitement substitutif chez l'enfant atteint de DIP serait estimée au maximum à 1 200 patients.

### **Déficits immunitaires secondaires : notamment hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes**

D'après l'Agence de la Biomédecine et la base ProMise, 2014 patients, dont 295 de moins de 18 ans, ont reçu en 2021 une greffe de CSH allogéniques<sup>15</sup>.

Il n'existe pas dans la littérature de données permettant d'estimer précisément la proportion de patients ayant une hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ni la part de patients ayant une hypogammaglobulinémie nécessitant un traitement par immunoglobulines.

Au cours de l'allogreffe de moelle osseuse, l'indication des immunoglobulines n'est pas systématique<sup>16</sup>. Selon avis d'expert, 20 à 25 % des patients suivis dans leur première année post-greffe reçoivent de l'Ig tous les mois ou tous les 2 mois<sup>17</sup>.

On peut estimer que 60 à 75 patients pédiatriques sont susceptibles de recevoir des immunoglobulines.

<sup>13</sup> Association IRIS. Enquête sur le traitement substitutif en immunoglobulines auprès de patients atteints de déficits immunitaires primitifs. 2012. Disponible sur : <http://www.associationiris.org/>

<sup>14</sup> CEREDIH, «17ème Réunion du Réseau national des Cliniciens & Biologistes - Registre national du CEREDIH » 11 12 2020. [En ligne]. Available: <https://www.ceredih.fr/documents/scientific>.

<sup>15</sup> Agence de la biomédecine, « Le rapport médical et scientifique 2021 du prélèvement et de la greffe en France » 2021.

<sup>16</sup> Mouthon L, Berezné A, Le-Guern V, Guillevin L., « Indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. » La Presse Médicale, vol. 33, n° 116, pp. 1166-1175, 2005.

<sup>17</sup> HAS, « Avis CT HYQVIA - Décembre 2017 ».

## Conclusion générale

Selon le CEREDIH, la prévalence des patients atteints de DIP en France au 15 juin 2021 était de 5 861 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de déterminer précisément les patients atteints de DIS, notamment chez les adultes. Chez les enfants, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) serait de 60 à 75 patients.

Au total, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) pourrait être estimée à environ 6 000 patients.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.