



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 juillet 2011

**HIZENTRA 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée**

**1 flacon de 5 ml (CIP : 579 780-7)**

**1 flacon de 10 ml (CIP : 579 781-3)**

**1 flacon de 20 ml (CIP : 579 783-6)**

**Laboratoire CSL BEHRING SA**

« immunoglobuline humaine normale »

Code ATC : J06BA01 (Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 14 avril 2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine normale (IgSC).

1 ml contient :

Protéine plasmatique humaine : 200 mg  
(pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)

Un flacon de 5 ml de solution contient : 1 g de protéine plasmatique humaine

Un flacon de 10 ml de solution contient : 2 g de protéines plasmatiques humaines

Un flacon de 20 ml de solution contient : 4 g de protéines plasmatiques humaines

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs moyennes) :

IgG1.....62-74%

IgG2.....22-34%

IgG3.....2-5%

IgG4.....1-3%

La teneur maximale en IgA est de 0,050 mg/ml.

### 1.2. Indications

« Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :

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

Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être instauré et initialement surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

#### Posologie

##### Adultes et enfants

La dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie administrée par voie sous-cutanée doit permettre d'obtenir un taux soutenu d'IgG. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.

La posologie étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la posologie pour la population pédiatrique n'est pas considérée comme différente de celle des adultes.

HIZENTRA a été évalué chez 33 sujets en pédiatrie (21 enfants [âgés de 3 à 11 ans] et 12 adolescents [âgés de 12 à 16 ans]) atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). Aucune

exigence relative à la dose pédiatrique n'a été requise afin d'atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.

#### Mode d'administration

Le médicament doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. HIZENTRA peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras, et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (> 25 ml), il est conseillé de les injecter sur plusieurs sites.

Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient et ne doit pas dépasser 15 ml/heure/site (voir aussi rubrique 4.4). S'il est bien toléré, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 25 ml/heure/site.

Des pompes à perfusion adaptées à l'administration par voie sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisées. Jusqu'à 4 sites d'injection peuvent être utilisés simultanément, sous réserve que le débit de perfusion maximal pour l'ensemble des sites ne dépasse pas 50 ml/heure. Les sites d'injection doivent être espacés au minimum de 5 cm.

Toute perfusion sous-cutanée à domicile doit être instaurée et initialement surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des patients à domicile. Le patient ou le soignant sera formé aux techniques de perfusion, à la tenue d'un carnet de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2011)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J06	Immunsérums et immunoglobulines
J06B	Immunoglobulines
J06BA	Immunoglobulines humaines normales
J06BA01	Immunoglobulines humaines polyvalentes, pour administration extravasculaire

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée SC ou intra-musculaire IM et ayant les mêmes indications que la spécialité HIZENTRA :

- GAMMANORM 165 mg/ml, solution injectable (immunoglobuline humaine normale plasmatique)

*Les conclusions de la Commission dans son avis d'inscription aux collectivités du 6 juillet 2005 ont été : SMR important, ASMR III en termes de tolérance par rapport aux immunoglobulines par voie intra-veineuse et dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs et secondaires, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.*

- VIVAGLOBIN 160 mg/ml, solution injectable (immunoglobuline humaine normale plasmatique)

*Les conclusions de la Commission dans son avis d'inscription aux collectivités du 5 octobre 2005 ont été : SMR important, partage de l'ASMR III des immunoglobulines par voie sous cutanée versus les immunoglobulines par voie intraveineuse.*

- SUBCUVIA 160 g/l, solution injectable (immunoglobuline humaine normale plasmatique)  
*Les conclusions de la Commission dans son avis d'inscription aux collectivités du 7 septembre 2005 ont été : SMR important, partage de l'ASMR III des immunoglobulines par voie sous cutanée versus les immunoglobulines par voie intraveineuse.*

*Les conclusions de la Commission dans son avis d'inscription aux collectivités dans l'extension d'indication : « Traitement de substitution chez les enfants des syndromes de déficits immunitaires primitifs. du 21 octobre 2009 ont été : SMR important, ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée dans le traitement de substitution chez les enfants atteints de syndromes de déficits immunitaires primitifs.*

### **2.3. Traitements à même visée thérapeutique**

Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse (IgIV) ayant les mêmes indications qu'HIZENTRA :

- CLAIRYG 50 mg/ml, solution pour perfusion ;
- FLEBOGAMMA DIF, solution pour perfusion (non commercialisé);
- GAMMAGARD 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion (réservé aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA) ;
- KIOVIG 100 mg/ml, solution pour perfusion ;
- NANOGAM 50 mg/ml, solution pour perfusion (non commercialisé) ;
- OCTAGAM 50 mg/ml, 100 mg/ml, solution pour perfusion
- PRIVIGEN 100 mg/ml, solution pour perfusion ;
- SANDOGLOBULINE 1g, poudre pour solution pour perfusion ;
- SANDOGLOBULINE 3 g, 6 g, 12 g, poudre et solvant pour solution pour perfusion ;
- SANDOGLOBULINE 120 mg/ml, solution pour perfusion (IV) (non commercialisé) ;
- TEGELINE 50 mg/ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la spécialité HIZENTRA repose sur deux études de phase III ouvertes : l'étude ZLB06\_001CR<sup>1</sup> et l'étude ZLB04\_009CR<sup>2</sup> réalisées chez des adultes et des enfants atteints d'un déficit immunitaire primitif (DIP).

Il s'agit d'études « avant – après » traitement. Leurs résultats descriptifs sont présentés à titre informatif.

#### 3.1. Résultats d'efficacité

##### 3.1.1. étude pivot ZLB06\_001CR

L'objectif de cette étude ouverte de phase III était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'HIZENTRA chez des patients atteints de DIP<sup>3</sup>, précédemment traités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines) ou par immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée (à intervalles réguliers hebdomadaires depuis au moins 6 mois à doses stables), et ayant au moins 3 valeurs documentées de taux d'IgG résiduels  $\geq 5$  g/L pendant les 3 mois de traitement par IgG précédant le traitement par HIZENTRA.

Cette étude prévoyait, après l'inclusion, une période de wash-in/wash-out de 12 semaines suivie d'une période de traitement par HIZENTRA de 28 semaines.

Cinquante et un patients ont été inclus dans l'étude, 46 ont été traités par HIZENTRA<sup>4</sup>. L'âge moyen était de 21,5 ans (17 patients étaient âgés de 2 à 12 ans, 5 entre 12 et 16 ans).

Le taux d'IgG sérique résiduel<sup>5</sup>, critère principal de jugement, est passé de 7,49 g/l ( $\pm 1,57$ ) à 8,10 g/l ( $\pm 1,44$ ), entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Pour les critères secondaires évalués de manière descriptive, les résultats suivants ont été observés au cours du traitement par HIZENTRA :

- aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée ;
- 36/46 patients ont eu une infection, les plus fréquentes étant une infection du tractus respiratoire supérieur et bronchite, une nasopharyngite, une sinusite et une toux productive ;
- 32 patients ont reçu des antibiotiques (pour traitement des effets indésirables dans 63% des cas) ;
- la qualité de vie évaluée à l'aide d'échelles génériques (questionnaire SF-36<sup>6</sup> pour les adultes, questionnaire CHQ-PF50<sup>7</sup> pour les enfants et questionnaire de satisfaction TSQM<sup>8</sup>)

<sup>1</sup> réalisée en Europe selon les critères de l'EMA (guideline CPMP/BPWG/283/00)

<sup>2</sup> réalisée aux Etats-Unis selon les critères de la FDA (FDA Guidance for Industry for developing IVIG products)

<sup>3</sup> agammaglobulinémie liée au chromosome X ou et agammaglobulinémie autosomale récessive, déficit immunitaire commun variable

<sup>4</sup> 5 patients ont arrêté l'étude au cours de la période sans traitement pour cause d'effets indésirables (3 patients), retrait du consentement (2 patients)

<sup>5</sup> Les valeurs de taux résiduels mesurés avant les perfusions 12 à 17 étaient comparées de façon descriptive avec les 3 valeurs obtenues lors des précédents traitements par IgIV ou IgSC.

<sup>6</sup> échelle permettant d'évaluer la santé physique et mentale d'un individu à l'aide de 36 questions relatives à 8 aspects 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). Un score, coté de 0 à 100, est déterminé tant pour la santé physique que mentale.

<sup>7</sup> échelle de qualité de vie pour les enfants composée de 16 items

<sup>8</sup> TSQM : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

et d'échelles spécifiques aux traitements (indice de qualité de vie et questionnaire sur le traitement par IgG) a été améliorée entre le début et la fin de traitement sur la dimension « commodité » du questionnaire TSQM et sur le score total de l'indice de qualité de vie. Pour les autres questionnaires, aucune amélioration n'a été observée.

### **3.1.2. étude support ZLB04\_009CR**

L'objectif de cette étude ouverte de phase III était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'HIZENTRA chez des patients atteints de DIP<sup>9</sup>, précédemment traités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines depuis au moins 3 mois).

L'étude consistait en une période de wash-in/wash-out de 12 semaines, suivie d'une période de 12 mois pendant laquelle HIZENTRA était administré et évalué.

Quarante neuf patients ont été inclus dans l'étude, 38 ont été traités par HIZENTRA<sup>10</sup>. L'âge moyen était de 36,3 ans (6 patients avaient moins de 16 ans).

Le critère principal de jugement était le taux annuel d'infections bactériennes graves (pneumonie bactérienne, bactériémie / septicémie, ostéomyélite / arthrite septique, méningite bactérienne ou abcès viscéral). Le protocole prévoyait un taux inférieur à 1.

Aucun sujet n'a eu d'infection bactérienne grave pendant l'étude.

Concernant les critères secondaires, 31/38 sujets ont eu une infection non sévère. Les infections les plus fréquentes ont été : sinusite (15 patients), nasopharyngite (6 patients), bronchite (4 patients), infection virale (4 patients) et infection du tractus respiratoire supérieur (4 patients).

Le taux moyen d'IgG a été de 12,53 g/l ( $\pm$  3,21 g/l).

### **3.2. Données de tolérance**

Dans l'étude européenne ZLB06\_001CR, 50/51 patients ont eu au moins un effet indésirable. Les principaux effets observés ont été : réaction au site d'injection d'intensité modérée (25 patients), fièvre (14 patients), maux de tête (13 patients), infections respiratoires hautes (12 patients), nasopharyngite (12 patients). Des arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 6 patients.

Dans l'étude américaine ZLB04\_009CR, tous les patients ont eu au moins un effet indésirable. Les principaux observés ont été : réactions au site d'injection d'intensité faible (49 patients), sinusite (14 patients), maux de tête (13 patients). Des effets indésirables ont conduit à l'arrêt de traitement chez 3 patients.

Les réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par HIZENTRA uniquement sous étroite surveillance médicale.

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'une administration antérieure.

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

<sup>9</sup> déficit immunitaire commun variable ou agammaglobulinémie liée au chromosome X

<sup>10</sup> 11 patients ont arrêté l'étude : 8 pour retrait du consentement, 2 pour effets indésirables

### **3.3. Conclusion**

Les données fournies par la firme ne permettent pas de tirer de conclusion formelle quant à l'efficacité et la tolérance de la spécialité HIZENTRA en administration sous-cutanée (SC) dans le traitement des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et enfants.

En effet, la méthodologie de ces études, toutes de nature exploratoire, limite la validité de leurs résultats (aucune formulation d'hypothèse, étude ouverte, faible nombre de patients suivis,...).

Une étude versus l'administration d'immunoglobulines par voie IV aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'administration par voie SC.

On ne dispose pas d'études comparant les immunoglobulines administrées par voie SC entre elles.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'administration, des affections respiratoires et des affections du système nerveux (céphalées).

Le risque de survenue d'événements thromboemboliques, événement indésirable rare mais commun à toutes les immunoglobulines, devra faire l'objet d'une attention particulière après la mise à disposition d'HIZENTRA sur le marché. La prévalence de ces complications, rapportée dans la littérature, se situe entre 1,1 et 4,5%<sup>11</sup>.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

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

Les immunoglobulines sont le traitement de choix de ces déficits immunitaires primitifs, associées aux thérapeutiques à visée anti-infectieuse, curatives et préventives.

HIZENTRA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

#### Intérêt de santé publique :

Malgré leur gravité, le fardeau induit par les déficits immunitaires primitifs 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.

HIZENTRA représente une alternative thérapeutique supplémentaire.

Au vu des données disponibles (en particulier du fait d'absence d'études comparatives et de méthodologie rigoureuse), 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 d'administration, cette immunoglobuline, au même titre que les autres, serait susceptible d'avoir un impact sur le système de santé, dans la mesure où ce traitement peut être réalisé à domicile et non plus uniquement en milieu hospitalier. Mais cet impact est actuellement non documenté.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu par HIZENTRA est important.

<sup>11</sup> Marie et al. Ivlg-related thrombotic complications. *British Journal of Dermatology*. 2006, p. 155, p. 714-721.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Au vu des données disponibles, la Commission de la transparence considère que la spécialité HIZENTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée dans le traitement de substitution chez les adultes et enfants atteints de syndromes de déficits immunitaires primitifs et secondaires.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>12, 13</sup>**

Le traitement par les Ig par voie IV concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps. L'intérêt de ce traitement substitutif du déficit humoral est établi.

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.

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 IgIV peut aussi être recommandé dans les déficits immunitaires primitifs en une ou plusieurs sous-classes d'IgG associés ou non à un déficit en IgA, en cas d'infections répétées. Le déficit isolé en IgA n'est pas une indication de traitement par Ig par voie IV.

Le traitement par les Ig par voie IV diminue la fréquence des épisodes infectieux, la consommation d'antibiotiques, l'absentéisme scolaire et professionnel. Les Ig par voie IV préviennent les infections chroniques sinusiennes et bronchiques.

Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'IgIV) d'au moins 5 g/l sans doute 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.

HIZENTRA est indiqué dans le traitement de substitution des déficits immunitaires secondaires, avec défaut de production d'anticorps, dans les myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques associés à des infections à répétition. Dans cette indication, on ne dispose pas de données cliniques étayant l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée.

---

<sup>12</sup> CEDIT, Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficiences 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, disponible par le lien [http://cedit.aphp.fr/index\\_pub.html](http://cedit.aphp.fr/index_pub.html)

<sup>13</sup> CEDIT. Déficiences 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, disponible par le lien [http://cedit.aphp.fr/index\\_pub.html](http://cedit.aphp.fr/index_pub.html)



#### Place d'HIZENTRA dans la stratégie thérapeutique

Dans ces pathologies, la place d'HIZENTRA (immunoglobuline par voie sous cutanée) est la même que celle des autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV.

Les doses d'Ig utilisées pour HIZENTRA sont identiques à celles des Ig par voie IV.

La spécialité HIZENTRA est une alternative thérapeutique supplémentaire.

HIZENTRA peut être utilisé chez les patients pour lesquels la voie intraveineuse est impossible ou très difficile (patients n'ayant plus de capital veineux périphérique, enfants) ou chez qui l'injection d'immunoglobulines par voie IV est mal tolérée, les patients autonomes, pouvant bénéficier d'une éducation thérapeutique et ayant un entourage présent et disponible pour un traitement à domicile.

L'administration par voie SC permet également un traitement plus aisé pour les patients en ambulatoire.

La teneur en IgA (0,05 mg/ml) permet une administration, sous surveillance rapprochée, chez les patients avec un déficit en IgA.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de la spécialité HIZENTRA est représentée par les adultes et enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.

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

Selon les données du CEREDIH<sup>14</sup>, la prévalence des patients atteints de déficits immunitaires héréditaires a été estimée au 3 janvier 2011 à 4,62 patients pour 100 000 habitants.

Selon les données de la mission Juste Prescription des Produits de Santé (ex CEDIT de l'AP-HP)<sup>15</sup>, 122 patients ont reçu des immunoglobulines sous cutanées durant l'année 2009 à l'AP-HP. A noter que ce chiffre regroupe toutes les indications superposables à celles de la spécialité HIZENTRA.

En 2009, l'AP-HP représente en France 12,1% de la consommation d'immunoglobulines humaines normales. Si l'on extrapole ces données à l'ensemble des hôpitaux, environ 1 000 patients seraient traités par immunoglobulines humaines normales par voie sous cutanée au niveau national.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

---

<sup>14</sup> Le Centre de Référence Déficiences Immunitaires Héréditaires (CEREDIH)  
<https://www.ceredih.fr/index.php?page=connexion>

<sup>15</sup> . Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Direction de la politique médicale (DPM)/Secrétariat de la juste prescription. Immunoglobulines humaines normales intraveineuses polyvalentes (IgIV) et sous-cutanées (IgSC) : Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2009. Décembre 2010. <http://jprescription.aphp.fr>