

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	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Traitement substitutif chez l'adulte (\geq 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • déficit immunitaire commun variable • déficit immunitaire combiné sévère • déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes. <p>Traitement substitutif chez l'adulte (\geq 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 (ASMR V) 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">• étude de tolérance post-AMM (étude PASS) sur les effets indésirables locaux à long terme et sur les effets systémiques• 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)• mesures additionnelles de minimisation du risque avec mise en place d'un kit pédagogique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament dérivé du sang 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 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J06 Immunsérums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes 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 (IgG¹), 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.

¹ 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 (≥ 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 (≥ 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 maladies², 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 (DICV), 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 Déficit Immunitaires Hérités (CEREDIH) a estimé que la prévalence des patients atteints de DIP, en France, au 1^{er} janvier 2014 était de 3 124 patients³. 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

² Suarez F. Déficit immunitaire. La revue du praticien vol. 60. Avril 2010.

³ 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 persistantes⁴, 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.

⁴ 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 (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
GAMMANORM 165 mg/mL, (immunoglobuline humaine normale plasmatisée) OCTAPHARMA	oui	- Traitement de substitution des DIP chez les adultes et chez les enfants, comme : <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, • DICV, • le déficit immunitaire combiné sévère, • les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. - Traitement de substitution du myélome ou de la LLC avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.	06/07/2005 (inscription liste collectivités) 01/10/2014 (nouvelles présentations)	Important	06/07/2005 : ASMR III 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. 01/10/2014 : ASMR V , par rapport à la présentation déjà inscrite	Oui
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) CSL BEHRING SA	oui	- Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints de DIP tels que : <ul style="list-style-type: none"> • agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales, • DICV, • 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	20/07/2011	Important	ASMR V 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 Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (07/01/2013)	Sans objet
Danemark	Oui (16/05/2013)	Sans objet
Finlande	Oui (16/05/2013)	Remboursé uniquement à l'Hôpital
Irlande	Oui (Non disponible)	Remboursé uniquement à l'Hôpital
Italie	Oui (Non disponible)	Remboursé uniquement à l'Hôpital
Norvège	Oui (16/05/2013)	Remboursé uniquement à l'Hôpital
Pays-Bas	Oui (01/09/2013)	Sans objet
Royaume-Uni	Oui (28/01/2015)	Remboursé uniquement à l'Hôpital
Suède	Oui (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 160603⁵ 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 ⁵
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">- patients âgés d'au moins 2 ans lors de l'inclusion- patients atteints d'un DIP nécessitant un traitement substitutif- patients ayant été inclus dans l'essai clinique 160601⁶ ou ayant reçu régulièrement de l'IgIV à un intervalle de 21 ± 3 jours ou 28 ± 3 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,- patients ayant une concentration sérique minimale en IgG > 4,5 g/l.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B ou C,- patients ayant une neutropénie ($PNN < 500/mm^3$)- femmes enceintes ou allaitant au moment de l'inclusion,- patients allergiques à la hyaluronidase,

⁵ 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.

⁶ 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"> - patients traités par antibiotique pour une infection au cours des 7 jours précédant l'inclusion - patients ayant des antécédents d'épisodes thrombotiques au cours des 12 mois précédant l'inclusion, - 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, - patients atteints de déficit en IgA ou ayant un résultat positif au test des Ac anti-IgA.
<p>Déroulement de l'étude/ Groupe de traitement</p>	<p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <p>Période 1 durant laquelle les patients recevaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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^{ème} période) - 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) <p>Période 2 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> <div data-bbox="549 1021 1369 1473" data-label="Diagram"> <p>Le diagramme est divisé en deux colonnes : Période 1 et Période 2. La Période 1 est représentée par deux flèches orange pointant vers la droite. La flèche supérieure est étiquetée 'Groupe 2' et contient le texte '3 mois IGIV 10% toutes les 3 à 4 semaines'. La flèche inférieure est étiquetée 'Groupe 1' et contient le texte '3 mois IGIV 10% toutes les 3 à 4 semaines suivis' et '12 mois IGSC 10% Toutes les semaines'. La Période 2 est représentée par un rectangle violet à droite des flèches, contenant le texte 'Jusqu'à 18 mois IgHy Toutes les 3 à 4 semaines: 108% dose IGIV + rHuPH20 at 75 U/g IG 10%'.</p> </div> <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>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux annuel d'infections bactériennes graves (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.</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - paramètres pharmacocinétiques et taux résiduel en Ig, - nombre total d'infections toutes causes confondues, - nombre de jours d'arrêt de travail ou d'absence à l'école, - nombre de jours de traitement par antibiotiques,

	<ul style="list-style-type: none"> - nombre de visites non-programmées chez le médecin, - qualité de vie mesurée par les questionnaires Short Form Health Survey 36⁷ (SF-36) pour les patients de 14 ans et plus, et par le questionnaire PEDS-QL pour les enfants, - préférences de traitement et la satisfaction des patients, mesurée par le Life Quality Index⁸ (LQI).
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 ≥ 1) 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 >1 était testée contre l'hypothèse alternative d'obtenir un taux annuel d'infections bactériennes graves <1.</p> <p>Le seuil fixé de 1 a été défini en accord avec les seuils recommandés par l'EMA⁹ et la Food and Drug Administration (FDA)¹⁰ 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>

⁷ **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

⁸ **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.

⁹ 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 (consulté en juin 2015)

¹⁰ 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 (N=87)
Sexe, n (%)	
Homme	44 (50,6)
Femme	43 (49,4)
Age (années)	
Médiane (min-max)	35,0 (4-78)
Taille (cm)	
Médiane (min-max)	165,00 (94,0-193,0)
Poids (kg)	
Médiane (min-max)	63,80 (15,0-135,9)
Déficit immunitaire primitif	
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_{95%} [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC_{95%} [3,50;5,69]) ;
- le nombre de jours/mois avec un traitement par antibiotiques a été plus faible avec IgHy : 1,69 jour (IC_{95%} [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 jours (IC_{95%} [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_{95%} [0,20 ; 0,37]) versus 0,23 jour (IC_{95%} [0,15 ; 0,34]) ;
- le nombre de visites/mois non-programmées chez le médecin a été similaire : 0,40 (IC_{95%} [0,32 ; 0,49]) versus 0,33 (IC_{95%} [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 préféreraient poursuivre un traitement par IgIV principalement en raison de la complexité d'injection du produit et 4 patients préféreraient 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 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} année	Total sur la période entière
El local	3,68	2,12	0,37	2,60
El 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_{95%} [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC_{95%} [3,50;5,69]) ainsi que le nombre de jours/mois de traitement par antibiotiques (1,69 (IC_{95%} [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 (IC_{95%} [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 établi¹¹. 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^{12,13} et internationales^{14,15},

¹¹ 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

¹² 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

¹³ 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

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 Déficits 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.

¹⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Multiple myeloma. V1.2014.

¹⁵ 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^{er} janvier 2014 était de 3 124 patients¹⁶.

D'après l'enquête IRIS¹⁷ 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 cas¹⁸ 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 cas¹² 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.

¹⁶ 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)

¹⁷ 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).

¹⁸ 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.