

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale), immunoglobuline polyvalente associé à la hyaluronidase humaine recombinante

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans) dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs**

L'essentiel

- ▶ HYQVIA a obtenu une extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs.
- ▶ Il diffère des autres immunoglobulines de par son rythme d'administration réduit : une seule injection toutes les 3 à 4 semaines alors que les autres immunoglobulines par voie sous-cutanée ont un schéma d'administration hebdomadaire.
- ▶ Son efficacité observée est du même ordre que celle des autres immunoglobulines mais non démontrée en l'absence d'étude comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales.
- ▶ Chez l'enfant, les incertitudes sur l'impact de la hyaluronidase humaine recombinante sur la fertilité et le manque de recul sur la tolérance (exposition 3,3 ans au maximum) alors que le traitement sera prescrit au long terme ne permet pas d'attribuer une place à HYQVIA dans la stratégie thérapeutique, ce d'autant qu'il existe des alternatives thérapeutiques, aussi efficaces et sans cette incertitude.

Indications préexistantes*

HYQVIA a aussi l'AMM dans le traitement substitutif chez l'adulte atteint de déficits immunitaires primitifs avec production défailante d'anticorps et chez l'adulte atteint de leucémie lymphoïde chronique ou de myélome multiple avec hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes.

Stratégie thérapeutique

L'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral par immunoglobulines humaines est établi.

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 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 s'effectue, soit par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines (en milieu hospitalier), soit par voie sous-cutanée hebdomadaire. 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 et permet donc 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). 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.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

■ Place du médicament 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, HYQVIA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des déficits immunitaires primitifs chez l'enfant.

Données cliniques

- L'efficacité de l'immunoglobuline humaine normale, 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 une étude puis dans sa phase d'extension. 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.
- Dans cette étude, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les patients de moins de 18 ans. 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.
- Les informations sont limitées sur l'impact au long terme de développement d'anticorps anti rHuPH20. 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 existe un risque que les anticorps contre la hyaluronidase humaine réagissent de manière croisée avec le PH20 endogène, connu pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. La conséquence clinique sur l'embryon, le fœtus ou l'homme n'est pas connue. 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HYQVIA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 6 décembre 2017 (CT-16113) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »