

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 21 novembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 décembre 2018
a fait l'objet d'une audition le 17 avril 2019.****immunoglobuline humaine normale*****HIZENTRA 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée****B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 579 780 7 5)****B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 579 781 3 6)****B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 579 783 6 5)****B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 584 858 0 0)**

Laboratoire CSL BEHRING S.A.

Code ATC	J06BA01 (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) : Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V.

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'efficacité de HIZENTRA 0,2 g/kg et 0,4 g/kg (IG SC) versus placebo dans le traitement d'entretien des patients ayant une PIDC après stabilisation par des immunoglobulines IV (IG I.V), en termes de proportion de patients en rechute, - des résultats d'une méta-analyse, ayant inclus un faible nombre de patients, et qui n'a pas mis en évidence de différence entre les IG I.V et les IG SC sur l'évaluation de la fonction motrice (échelle MRC-SS) dans le traitement d'entretien de la PIDC, - et de l'absence de données comparatives directes de HIZENTRA versus les IG I.V, la Commission considère qu'HIZENTRA, en traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE) dans le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).
ISP	HIZENTRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité HIZENTRA, en traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V, est une alternative thérapeutique aux IG I.V ayant les mêmes indications (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE). A noter que les modalités de passage de l'IG I.V à l'IG SC chez les patients stabilisés sous IG I.V n'ont pas fait l'objet de recommandations à ce jour. Dans l'étude de phase III, l'instauration du traitement par IG SC était réalisée chez des patients répondeurs aux IG, ayant reçus préalablement au moins 8 semaines de traitement par IG I.V. Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines le choix d'une IG par rapport à une autre dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IG I.V ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14/04/2011 (procédure centralisée) Modifications de RCP avec extension d'indication dans l'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique : 20/02/2017 (Avis rendu le 25 juillet 2018) Extension d'indication dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : 05/03/2018 (procédure centralisée). Cette extension d'indication fait l'objet du présent avis. PGR associé (cf.9.2.4)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription médicale restreinte aux professionnels de santé expérimentés dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par des IG SC Médicament inscrit sur la liste de rétrocession
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06 Immunsérums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de l'extension d'indication de HIZENTRA, immunoglobuline humaine polyvalente normale administrée par voie sous cutanée (IG SC), dans le traitement immunomodulateur chez les enfants, les adolescents (0 à 18 ans) et les adultes atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien en relai et après stabilisation par des IG I.V. La teneur maximale en IgA est de 50 µg/ml.

Dans la PIDC, le traitement par IG I.V est désormais bien établi^{1,2} et la plupart des IG I.V ont déjà l'indication dans cette maladie et ont été évalué par la Commission (cf chapitre 6.1.1 sur les comparateurs). HIZENTRA est la première immunoglobuline sous-cutanée à être indiqué dans la PIDC comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V.

A l'appui de sa demande le laboratoire a fourni une étude de phase III (PATH³) dans le traitement des PIDC et son étude d'extension, ainsi qu'une méta-analyse⁴ comparant les IG I.V aux IG SC.

¹ Hughes RA et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44

² Eftimov F et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001797

³ Van Schaik IN, Bril V, et al Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17:35-46.

⁴ Racosta JM, Sposato LA and Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55:802-9.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :

- Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4).
- 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.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM).
- Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) :

- **Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V. »**

04 POSOLOGIE

« Traitement immunomodulateur chez les patients atteints de PIDC

Le traitement par Hizentra est instauré 1 semaine après la dernière perfusion d'IG I.V. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel par semaine. La dose sous-cutanée initiale peut être équivalente à la précédente dose d'IG I.V (calculée en dose hebdomadaire).

Par exemple, une dose de 1 g/kg d'IG I.V administrée toutes les 3 semaines équivaldrait à une dose hebdomadaire de 0,33 g/kg d'Hizentra.

La dose hebdomadaire peut être divisée en doses plus faibles et administrée selon le nombre de fois souhaité par semaine. Pour une perfusion toutes les deux semaines, doubler la dose hebdomadaire d'Hizentra.

La dose devrait nécessiter d'être adaptée pour obtenir la réponse clinique désirée. La réponse clinique individuelle du patient devra être la principale considération dans l'ajustement de la dose. En cas de détérioration clinique, la dose peut être augmentée jusqu' à la dose maximale recommandée de 0,4 g/kg par semaine.

Le traitement d'entretien par Hizentra dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période de plus de 6 mois. Une durée du traitement au-delà de 6 mois sera à personnaliser en fonction de la réponse du patient et d'un besoin démontré de poursuivre le traitement.

L'efficacité d'Hizentra par rapport au placebo a été démontrée après traitement par immunoglobulines intraveineuses (IG I.V). On ne dispose pas de données comparatives directes sur Hizentra par rapport aux IG I.V. Se reporter aussi à la rubrique 5.1. »

Les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie auto-immune.

D'après les Cahiers d'Orphanet mis à jour en juin 2018, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000⁵. Les PIDC peuvent se manifester à tout âge, plus souvent vers 50 ans.⁶

Il s'agit d'une pathologie grave émaillée de complications graves : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients.

Les signes cliniques incluent : faiblesse symétrique progressive des muscles proximaux et distaux des membres inférieurs et/ou supérieurs avec récupération partielle ou complète entre les crises, sensibilité altérée et diminution/abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT). L'évolution se fait par rechutes (30% des cas), de façon chronique et progressive (60%), ou monophasique avec une récupération permanente généralement totale (10%).

La PIDC peut être associée à : hépatite C, maladie inflammatoire intestinale, lymphome, VIH, transplantation, mélanome ou maladies du tissu conjonctif. Elle pourrait être due à une réaction immunitaire entraînant une démyélinisation segmentaire ou multifocale, puis une perte axonale progressive.

Le diagnostic est envisagé devant une neuropathie démyélinisante progressive depuis 2 mois, avec chez certains patients des antécédents infectieux. Elle peut aussi apparaître plus de 8 semaines après un syndrome de Guillain-Barré (SGB).

Le diagnostic repose sur les résultats cliniques, biologiques et électrophysiologiques. L'étude du LCR et la biopsie nerveuse sont indiquées en fonction de la clinique. Quand les manifestations durent depuis au moins 2 mois, l'électroneuromyogramme (ENMG) confirme le diagnostic si 3 des critères suivants sont présents sur plusieurs nerfs : blocs partiels de conduction des nerfs moteurs, ralentissement de la vitesse de conduction des nerfs moteurs, allongement de la latence distale et des latences des ondes F.

L'IRM peut révéler un renforcement par le gadolinium et un élargissement de la racine des nerfs proximaux. L'hyperprotéinorachie isolée et la démyélinisation/remyélinisation, souvent associées à une inflammation sur la biopsie nerveuse, renforcent le diagnostic. La biopsie n'est recommandée qu'en cas de suspicion de PIDC avec ENMG non concluant. Il faut discuter la PIDC devant une neuropathie multifocale ou généralisée de cause inconnue.

Le diagnostic différentiel inclut certaines polyneuropathies chroniques secondaires (gammopathies monoclonales, diabète, neuropathies toxiques) et neuropathies héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth ou polyneuropathie amyloïde familiale).

Le traitement vise à limiter la réponse immune pour stopper l'attaque des nerfs et permettre la remyélinisation et la régénération axonale. Il dépend de la gravité de la PIDC, de l'âge, de l'état global du patient et des contre-indications aux traitements validés et repose sur : corticostéroïdes, perfusion d'immunoglobulines (IG I.V) et plasmaphérèse.

Les formes purement motrices sont traitées préférentiellement par des IG I.V plutôt que par corticoïdes. Dans les autres formes l'abstention thérapeutique est possible en cas de formes peu graves ; puis sont proposés successivement en fonction de la gravité, corticothérapie, plasmaphérèse ou combinaison stéroïdes- IG I.V.

Les cas réfractaires peuvent recevoir des immunosuppresseurs.

Dans l'indication du traitement immunomodulateur de la PIDC, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales, (IG I.V.: TEGELINE, PRIVIGEN, OCTAGAM et CLAIRYG). Cependant, étant donné :

- l'absence d'IG SC permettant de répondre à certaines caractéristiques de patients, ou préférence des patients,
- les tensions récurrentes sur l'approvisionnement⁷,

⁵ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juin 2018 - Numéro 2 https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf page 7

⁶ Lozeron P. Polyradiculonévrites chroniques. EMC Neurologie 2015; 12

Il persiste un besoin en immunoglobulines humaines normales.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Immunoglobulines humaines

Parmi les immunoglobulines humaines normales, celles indiquées dans la PIDC sont les comparateurs cliniquement pertinents d'HIZENTRA. A ce jour, seules des IG I.V disposent de cette indication.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
CLAIRYG 50 mg/mL , (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	06/12/2017	Important	ASMR V dans la prise en charge des [PIDC] par rapport aux autres immunoglobulines (OCTAGAM, TEGELINE, PRIVIGEN).	Oui
OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>	50 mg/mL 04/02/2015 100 mg/mL 22/03/2017	Important	ASMR V dans la prise en charge des [PIDC] par rapport aux autres immunoglobulines (TEGELINE, PRIVIGEN).	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	16/10/2013	Important	PRIVIGEN (IG I.V) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) par rapport à TEGELINE, l'autre IG I.V possédant cette indication.	Oui
TEGELINE 50 mg/mL , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	27/01/2010	Important	ASMR IV dans la prise en charge des patients atteints de [PIDC].	Oui

6.1.2 Corticoïdes

Les corticoïdes disposant d'une AMM dans la PIDC sont : CORTANCYL (prednisone), SOLUPRED (prednisolone), BETNESOL (bétaméthasone), CELESTENE (bétaméthasone), et DECTANCYL (dexaméthasone). Ils ont tous un SMR important.

Cependant, ils ne sont pas recommandés dans les formes motrices pures (cf. chapitre 0).

06.2 Compareurs non médicamenteux

Il n'existe pas de compareurs non médicamenteux utilisés en relai des IG I.V. En effet, les échanges plasmatiques (plasmaphérèses) sont des traitements de la polyradiculonévrite pour les populations de patients non répondeurs aux IG I.V et aux corticoïdes.

⁷ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres immunoglobulines humaines disponibles sur le marché ainsi que les corticoïdes (sauf pour les formes motrices pures).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Au moment du dépôt de dossier, il n'y avait aucune prise en charge effective dans d'autres pays. L'évaluation pour la prise en charge au Royaume-Uni était en cours.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	25 juillet 2018 (Extension d'indication)
Indication	« Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : [...] hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. »
SMR	Important
ASMR	La Commission considère que HIZENTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Date de l'avis	20 juillet 2011 (Inscription)
Indication	« 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. »
SMR	Important
ASMR	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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour appuyer sa demande, le laboratoire a fourni :

- une étude de phase III (étude PATH³), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de HIZENTRA sur 24 semaines dans le traitement d'entretien des patients ayant une PIDC. L'étude d'extension sur 48 semaines portant sur la tolérance sera présentée dans le chapitre 9.2.1.
- une méta-analyse⁴ ayant pour critère de jugement principal l'évolution de la force motrice lors du changement d'un traitement par IG I.V vers un traitement par IG SC.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de phase III, comparative versus placebo PATH³

Etude de phase III, PATH	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de deux doses d'HIZENTRA (0,2 g/kg et 0,4 g/kg) en traitement d'entretien de la PIDC, comparativement à un placebo sur une période de 24 semaines.
Méthode	Phase III, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, multicentrique (69 centres répartis en Europe, Amérique du Nord, Israël, Australie et Japon)
Critères d'inclusion	<u>Eligibilité initiale</u> : • homme ou femme de plus de 18 ans. • patients dont le diagnostic de PIDC répond aux critères de 2010 de la Fédération européenne des Associations de Neurologies et de la Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS8). • patients ayant reçu un traitement par IG I.V durant les 8 semaines précédant l'inclusion. <u>Poursuite de l'étude</u> : Pour pouvoir débiter la phase de restabilisation sous IG I.V (cf déroulement de l'étude) : • patients avec une rechute de la PIDC (augmentation ≥ 1 point du score INCAT ajusté⁹) durant la période de retrait de l'IG I.V. Pour pouvoir débiter la période de traitement SC (cf déroulement de l'étude) : • patients avec un score INCAT ajusté⁹ identique ou inférieur au score de la visite de sélection correspondant à une amélioration de la PIDC (diminution ≤ 1 point du score INCAT ajusté) durant la période de restabilisation sous IG I.V par rapport à la période sans traitement IG I.V. Ce score INCAT ajusté devait être stabilisé : score identique aux deux dernières évaluations de la période de restabilisation sous IG I.V (de la semaine 7 à la semaine 10, ou de la semaine 10 à la semaine 13 si instable de la semaine 7 à la semaine 10).
Critères de non inclusion,	• toute polyneuropathie d'une autre cause. • toute autre maladie (principalement neurologique ou orthopédique chronique) ayant

⁸ Van den Bergh PY et al. European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol 2010; 17:356-63

⁹ L'échelle INCAT d'invalidité permet de mesurer l'invalidité des membres supérieurs et inférieurs, chaque région obtenant un score de 0 (absence d'invalidité) à 5 (invalidité maximum), pour un score total compris entre 0 et 10.

Pour le score INCAT d'invalidité ajusté, le score des membres inférieurs est inchangé par rapport à celui calculé grâce à l'échelle INCAT d'invalidité. Le score correspondant aux membres supérieurs est recalculé après exclusion du niveau 1 qui correspond à des symptômes subjectifs n'affectant aucune des quatre actions spécifiées (utiliser une fermeture éclair et fermer des boutons, se laver ou se brosser les cheveux, utiliser un couteau et une fourchette en même temps, tenir de petites pièces de monnaie).

Les patients présentant un score 1 sur l'échelle INCAT au niveau des bras sont considérés comme ayant un niveau 0 pour le score INCAT d'invalidité ajusté. Le score concernant les membres supérieurs varie donc de 0 à 4.

notamment	entraîné des symptômes neurologiques ou pouvant interférer avec les évaluations du traitement ou de l'évolution clinique. - maladies et affections sévères susceptibles d'interférer avec l'évaluation du produit à l'étude ou avec la conduite satisfaisante de l'étude (ex : Historique d'ischémie cérébrale ou cardiaque, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension sévère, de pathologie entraînant un défaut de coagulation). - antécédents d'épisode thrombotique au cours des deux ans précédant l'inclusion. - allergie connue ou autre réaction sévère à des dérivés du sang, y compris intolérance précédente à l'IG I.V. Traitement par les médicaments suivants avant l'inclusion : ≤ 3 mois avant l'inclusion : échange plasmatique (EP). ≤ 6 mois avant l'inclusion: cyclophosphamide, interféron, anti-TNF-alpha, fingolimod ou tout autre médicament immunosuppresseur. ≤12 mois avant l'inclusion : rituximab, alemtuzumab. - methotrexate, azathioprine ou mycophenolate avec une modification du traitement au cours des trois mois précédant l'inclusion. - patient recevant une corticothérapie non à dose d'entretien (habituellement inférieure à une dose équivalente de prednisone à 20 mg/jour à dose stable) ou dont la dose sera probablement progressivement diminuée durant l'étude. - plus de 1,6 g/kg d'IgG toutes les 4 semaines. Résultats de laboratoire : - taux sérique d'immunoglobuline A (IgA) inférieur à 5 % de la limite inférieure de la normale (LIN). - résultat positif à la sélection pour l'un des marqueurs suivants : virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1), VIH-2, virus de l'hépatite C (VHC) ou virus de l'hépatite B (VHB). - anomalie de paramètres biologiques : créatininémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure à la normale (LSN), azote uréique sanguin supérieure à 3 fois la LSN si l'augmentation est liée à une potentielle maladie rénale, hémoglobémie inférieure à 10 g/dl.
Groupes de traitement	Après une phase de test de dépendance aux IG I.V, les patients ont été randomisés et répartis en trois groupes (1 :1 :1) : - groupe 1 : HIZENTRA à 0,2 g/kg/semaine - groupe 2 : HIZENTRA à 0,4 g/kg/semaine - groupe 3 : Placebo
Déroulement de l'étude	Se référer à l'Annexe 1 pour le schéma du déroulement de l'étude. Dans un 1^{er} temps, tous les patients débutaient par une phase de test de dépendance. Le traitement préalable par IG I.V était suspendu, et les patients ayant une rechute de la PIDC dans les 12 semaines ont été identifiés comme dépendant aux IG I.V et inclus dans la phase suivante. Les autres patients sont sortis de l'étude. Dans un 2^{ème} temps, les patients entraient dans une phase de stabilisation et recevaient PRIVIGEN. La posologie de PRIVIGEN était la même pour tous les patients, quelle que soit la posologie à laquelle ils étaient stabilisés avant l'étude. La dose d'IG I.V administré ne devait pas excéder 200 g, y compris pour les patients de plus de 100 kg. L'instauration de l'IG I.V était faite en accord avec le RCP de PRIVIGEN avec 2 g/kg la première semaine, puis 1 g/kg en traitement d'entretien toutes les 3 semaines, jusqu'à ce que le patient se stabilise. La stabilisation était définie lorsqu'un score identique était obtenu aux deux dernières évaluations de la période de stabilisation sous IG I.V (de la semaine 7 à la semaine 10, ou de la semaine 10 à la semaine 13 si instable de la semaine 7 à la semaine 10). Les patients sans amélioration et/ou sans stabilisation de la PIDC sur cette période, étaient exclus de l'étude. Les patients ainsi sélectionnés étaient randomisés en 3 groupes (1 :1 :1) : HIZENTRA 0,2g/kg, HIZENTRA 0,4g/kg et placebo. Pendant 24 semaines, les patients recevaient l'IG SC hebdomadaire ou le traitement placebo. Le traitement était administré à domicile après une phase de formation, soit en auto-administration, soit par un soignant.
Traitements associés	Les médicaments non listés dans les critères d'exclusion étaient autorisés. Le methotrexate, azathioprine ou mycophenolate stable depuis au moins 3 mois avant

	l'inclusion étaient autorisés. Les corticostéroïdes et immunosuppresseurs à usage topique à dose d'entretien ≤ 20 mg/jour étaient également autorisés.
Critère de jugement principal	Proportion (%) de patients en rechute de la PIDC, correspondant à l'augmentation ≥ 1 point du score INCAT ajusté⁹, ou sortis d'étude pour toute autre raison durant les 24 semaines de traitement par IG SC. Le score de référence est celui recueilli lors de la visite de référence en semaine 10 ou 13 de la période de réstabilisation sous IG I.V.
Parmi les critères de jugement secondaires	Evaluation de l'efficacité du traitement en comparant l'évolution des scores médians entre la visite de référence et la visite à 24 semaines de : - o score INCAT total - o force maximale (en kiloPascal) de préhension (main dominante/ non dominante) mesurée par le vigorimètre de Martin. A chaque évaluation, c'est la moyenne de 3 mesures qui est prise en compte. - o échelle musculaire MRC¹⁰ - o échelle d'incapacité fonctionnelle R-ODS^{11,12}. Cette échelle dont le score est compris entre 0 et 48 a été convertie en score allant de 0 à 100 dans cette étude. Le test de l'asymptote de Jonckheere-Terpstra est utilisé pour évaluer les variations des scores INCAT et force maximal de préhension entre les différentes visites des patients une fois traités par IG SC en respectant l'ordre des hypothèses prévues (présenté avec un $p = 2,5\%$). - o délai jusqu'à la rechute de la PIDC au moyen d'une estimation de Kaplan-Meier comparant les deux groupes HIZENTRA au groupe placebo, ainsi que les groupes HIZENTRA de façon appariée. Tolérance Qualité de vie - o Questionnaire EQ-5D. Il s'agit d'un questionnaire validé, explorant la qualité de vie sur 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression. Le score total est compris entre 0 et 100 points (100 points étant le meilleur état possible). - o Questionnaire TSQM¹³ (Questionnaire de satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux). Ce questionnaire validé comprend 14 questions concernant l'efficacité ($n = 3$), les effets indésirables ($n = 5$), la commodité ($n = 3$), la satisfaction globale ($n = 3$), avec un score total compris entre 0 et 100 (100 points étant la plus grande satisfaction). - o Questionnaire d'altération de la productivité au travail et de l'activité pour l'état général de santé (WPAI-GH: Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for General Health). Ce questionnaire générique est validé et concerne 4 domaines lié au travail : absentéisme, trouble du travail, trouble de l'activité, perte de productivité. Pour chaque domaine un score entre 0 (meilleure résultat) et 100 (pire résultat) est attribué.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était attendu (sans source pour justifier ces pourcentages): - que 15% des patients inclus soient non dépendants aux IG I.V, et donc sortis d'étude dès la première phase, - un taux d'arrêt de traitement pour toute autre raison que la rechute de 15% dans le groupe placebo et de 10% dans les groupes HIZENTRA. Ces hypothèses ont été prises en compte dans le calcul du critère primaire, - 60% des patients sélectionnés seraient randomisés.

¹⁰ Score du Medical Research Council sur la fonction motrice. Un score de 0 (absence de contraction) à 5 (résistance musculaire normale) est attribué pour chacun des 8 groupes musculaires définis. Au total, le score des patients est compris entre 0 (tétraplégie complète) et 80.

¹¹ Cette échelle « Inflammatory Neuropathy Rasch-Built Overall Disability Scale » mesure spécifiquement l'activité dans la vie quotidienne et la participation sociale chez les patients ayant un syndrome de Guillain-Barré, une PIDC ou une polyneuropathie liée à la gammopathie. Un score de 0 (action impossible) à 2 (action réalisée facilement) est attribué pour chacun des 24 items définis. Au total, le score des patients est compris entre 0 et 48.

¹² Van Nes SI, Vanhoutte EK et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology 2011; 76:337-345.

¹³ Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

	Pour définir les hypothèses sur le critère de jugement principal, le laboratoire s'est basé sur les données de l'étude ICE portant sur les IG I.V et son extension^{14,15} tout en adaptant les valeurs en fonction des différences de méthodologie entre les études. Les proportions de rechute ou de patients sortis d'études attendus étaient de : - 35 % dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg - 52 % dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg - 65 % dans le groupe placebo. En prévoyant une puissance du test d'environ 90 % et un risque α unilatéral = 2,5 %, un nombre de 58 patients était nécessaire dans chaque groupe de traitement pour l'analyse en ITT. Un total d'environ 350 patients sélectionnés a donc été jugé nécessaire pour assurer un total de 174 (58 *3) patients randomisés.
Analyse statistique	L'hypothèse testée pour le critère de jugement principal consistait en une comparaison multiple : placebo $\geq$ HIZENTRA 0,2 g/kg $\geq$ HIZENTRA 0,4 g/kg avec nécessairement au moins l'un des deux dosages de HIZENTRA devant être strictement supérieur au placebo. Le principe du « closed testing procedure »¹⁶ était utilisé pour prendre en compte la consommation du risque alpha dans cette comparaison multiple simultanée. Le risque α unilatéral était de 2,5 %. Des analyses de sensibilité, en ITT et en PP, étaient prévues au protocole pour identifier l'impact des patients sortis d'études sur le critère de jugement principal : - scénario A : les patients sortis d'études sont considérés sans rechute. - scénario B : les patients sortis d'études sont classés en fonction du motif de leur sortie d'étude. - scénario C : tous les patients sortis d'études sont exclus de l'analyse. Des analyses en sous-groupe étaient prévues pour le critère de jugement principal en fonction de différentes catégories : sexe et âge des patients, origine géographique (japon ou non), dépendance aux IG I.V (critères liés à l'INCAT ou non), dose d'IG I.V reçue et utilisation concomitante de stéroïde, d'immunosuppresseur ou l'absence de ces traitements concomitants. Pour la plupart des catégories, si un des groupes contient moins de 10 patients, l'analyse en sous-groupe ne sera pas présentée pour cette catégorie. Une analyse intermédiaire pour la tolérance était prévue au protocole dès lors que 60 patients auraient reçu l'IG SC pendant une période de 12 semaines ou seraient sortis d'étude durant ces 12 semaines. Cette analyse en ITT avait uniquement pour objectif de prendre une décision d'arrêt d'étude pour futilité, mais pas de proposer un arrêt prématuré sur des critères d'efficacité. Par conséquent il n'y a pas eu d'ajustement du risque α. Plusieurs amendements au protocole ont été apportés en cours d'étude, alors que des patients étaient déjà inclus, modifiant notamment les critères d'inclusions/ d'exclusions des patients, le rythme de réalisation de différents scores, et les modalités de pré-traitement par IVIG. Les données qui n'ont pas été collectées pour certains patients sont traitées comme des données manquantes.

Résultats :

Au total, 245 patients ont été inclus entre mars 2012 et novembre 2015, pour débiter la 1^{ère} phase concernant le test de dépendance à l'IG I.V. Le nombre de patients sortis d'étude à l'issue de cette phase a été de 37/245 patients (15,1 %), pour les raisons suivantes : pas de dépendance à l'IG I.V (n = 28), choix du patient (n = 8), écart majeur au protocole (n = 1).

¹⁴ Hughes RA et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7:136-44

¹⁵ Hughes RA et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: the ICE trial. Expert Rev Neurother 2009; 9:789-95

¹⁶ Hochberg Y, Tamhane AC. Multiple Comparison Procedures. John Wiley and Sons, New York.1987.

Concernant la restabilisation par IG I.V, 208 patients sont entrés dans cette seconde phase, et 207 patients ont reçu le traitement par IG I.V. Le nombre de patients sortis d'étude à cette phase a été de 36/207 patients (17,4 %), pour les raisons suivantes : pas de restabilisation sous IG I.V au bout des 13 semaines (n = 22), choix du patient (n = 7), effet indésirable (n = 4), décision du médecin (n = 2), écart majeur au protocole (n = 1).

Le nombre de patients ayant débuté la 3^{ème} phase de traitement avec administration d'HIZENTRA, IG SC, ou de placebo a été de 172/245 (70 % des patients inclus initialement).

Dans le groupe placebo, 36/57 (63,2 %) patients ont arrêté l'étude, les raisons étaient les suivantes : rechute de la PIDC (n = 32), choix du patient (n = 3), décision du médecin (n = 1).

Dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg, 21/57 (36,8 %) patients ont arrêté l'étude, les raisons étaient les suivantes : rechute de la PIDC (n = 18), choix du patient (n = 2), effet indésirable (n = 1).

Dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg, 19/58 (32,8 %) patients ont arrêté l'étude, les raisons étaient les suivantes : rechute de la PIDC (n = 10), choix du patient (n = 8), effet indésirable (n = 1).

Au total, le nombre de patients ayant complété l'étude était de 21 (36,8 %) dans le groupe placebo, 36 (63,2 %) dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg et 39 (67,2 %) dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg.

Les 207 patients ayant reçu le traitement par IG I.V dans la phase de restabilisation étaient âgés en moyenne de 56,5 ans, 131/207 (63,3 %) étaient des hommes. Un total de 25/207 patients (12,1 %) était américain, 15/207 patients (7,2 %) étaient japonais et 9/207 (4,3 %) étaient français. Le diagnostic médian de la PIDC datait de 3 ans (compris entre 0,1 ans et 33,5 ans).

► Critère de jugement principal : Proportion de patients en rechute de la PIDC, ou ayant arrêté le traitement à l'étude pour toute autre raison durant les 24 semaines de traitement SC.

Dans la population ITT, la proportion de rechute de la PIDC ou de patients sortis d'études pour toute autre raison dans le groupe placebo a été de 63,2 % (36/57 patients) (IC95% = [50,2 ; 74,5]).

Dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg ce critère a été de 32,8 % (19/58 patients) (IC95% = [22,1 ; 45,6]), statistiquement inférieur aux résultats du groupe placebo avec une différence de - 30,40 (IC95% = -45,96 ; -12,16]), p < 0,001.

Dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg ce critère a été de 38,6 % (22/57 patients) (IC95% = [27,1 ; 51,6]) statistiquement inférieur aux résultats du groupe placebo avec une différence de - 24,56 (IC95% = -40,72 ; -6,21), p = 0,007.

Entre le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg et HIZENTRA 0,2 g/kg, il n'y a pas eu de différence observée sur ce critère (- 5,84 (IC95% = -22,64 ; 11,40), p = 0,323).

Les résultats des analyses de sensibilité étaient concordants avec l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaire :

Les critères de jugement secondaires sont de nature exploratoire, étant donné l'absence de hiérarchisation prévue au protocole ou de répartition du risque α . Les variations des différents scores sur 24 semaines, ou plus tôt pour les patients sortis d'études, sont présentées dans le Tableau 1.

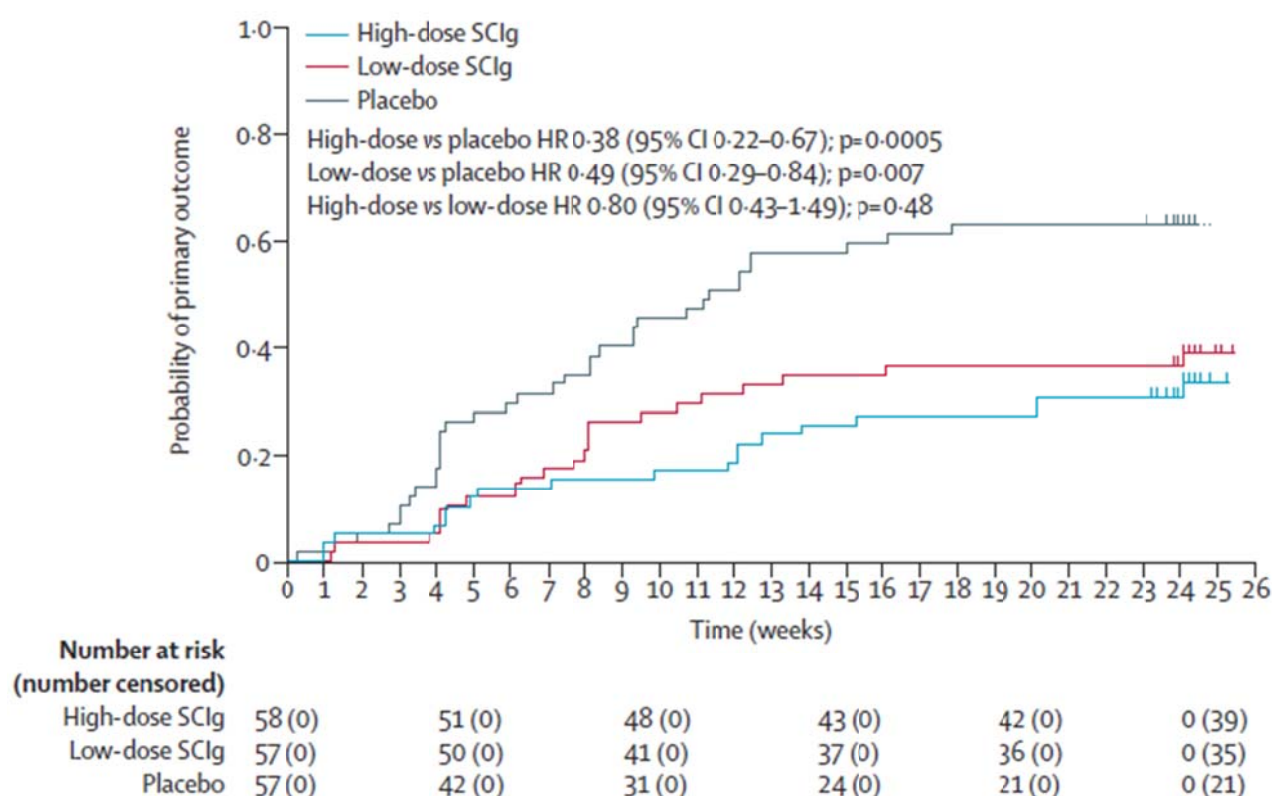
Tableau 1: Critères de jugement secondaires (population ITT)

		groupe placebo (n = 57) Points (min ; max)	groupe HIZENTRA 0,2 g/kg (n = 57) Points (min ; max)	groupe HIZENTRA 0,4 g/kg (n = 58) Points (min ; max)
Variation du score INCAT médian ⁹ échelle de 10 points		1 (-1 ; 4)	0 (-2 ; 5)	0 (-2 ; 3)
Variation de l'échelle d'incapacité fonctionnelle R-ODS ¹¹ rapportée sur une échelle de 0 à 100.		- 3,0 (-43 ; 13)	-2,0 (-41 ; 100)	0,0 (-49 ; 17)
Variation du score de force maximale de	main dominante	- 6,6 (-51 ; 22)	- 0,6 (- 80 ; 55)	- 2,7 (-80 ; 55)

préhension (vigorimètre de Martin)	main non dominante	- 8,3 (- 75 ; 35)	-0,4 (- 62 ; 32)	-1,7 (- 48 ; 40)
Echelle musculaire MRC (échelle sur 80 points)		-2,0 (- 19 ; 6)	0,0 (-16 ; 14)	0,0 (-12 ; 7)

Le délai jusqu'à la rechute de la PIDC ou de patients sortis d'études pour toute autre raison a été estimé à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier comparant les deux groupes HIZENTRA au groupe placebo, ainsi que les groupes HIZENTRA de façon appariée (cf. Figure 1).

Figure 1: Délai jusqu'à rechute ou sortie d'étude -Courbes de Kaplan-Meier (population ITT)



La probabilité de rechute ou de sortie d'étude a été cohérent avec le critère de jugement principal et a été inférieure pour les deux doses d'HIZENTRA par rapport au groupe placebo (p = 0,0005 pour HIZENTRA 0,4 g/kg et p = 0,007 pour HIZENTRA 0,2 g/kg).

9.1.2 Méta-analyse comparant les IG I.V et IG SC⁴.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en regroupant les critères suivants :

- patients ayant une PIDC ou une neuropathie motrice multifocale (NMM),
- comparaison entre un traitement par IG I.V et IG SC,
- données sur la force motrice évaluée par le score MRC-SS¹⁰,
- publications datées de 1990 et 2016,
- études disponibles en anglais, français ou espagnol.

Le critère de jugement principal de la méta analyse était l'évolution de la force motrice des patients lors du changement d'une IG I.V vers une IG SC, évalué sur l'échelle MRC-SS.

La différence des moyennes de force motrice entre le traitement par IG I.V et le traitement par IG SC de chaque étude a été pondérée avec la méthode de l'inverse de la variance et a été pris en compte avec un IC 95 %. Les résultats sont présentés distinctement pour la PIDC et pour la NMM. Un modèle à effets aléatoires de méta-analyse été prévu dans le cas où l'hétérogénéité entre les études serait modéré ou important ($I^2 > 25\%$), tandis qu'un modèle à effet fixe serait utilisé en cas

d'hétérogénéité plus faible ($I^2 < 25\%$). Une analyse de sensibilité a été réalisée en combinant les données de patients individuels et les données agrégées de groupe de patients en utilisant une approche en 2 temps¹⁷, qui n'est pas à ce jour une technique validée.

Le critère de jugement secondaire était le risque induit par le traitement d'effets indésirables modérés et/ou systémiques (notamment fièvre, maux de tête ou nausée).

La méthode de Mantel-Haenszel a été utilisée pour estimer le risque relatif d'effets indésirables, systémique ou d'intensité modérée, présenté pour l'ensemble des 2 populations avec un IC 95 %.

Au total, 6 études prospectives et 2 études rétrospectives ont été sélectionnées, toutes réalisées en Europe, comprenant 138 patients ayant une PIDC et/ou une NMM. Pour la PIDC en particulier, un total de 3 études prospectives^{18,19,20} et 1 étude rétrospective²¹ avaient inclus 88 patients.

L'échelle de Newcastle-Ottawa^{22,23}, utilisée pour évaluer la qualité des études, a attribué un score compris entre 6 et 7 sur une échelle de 9 (meilleur score possible) pour ces 8 études. La principale limite de ces études a été la taille des groupes de patients, entre 1 et 87 patients par études avec 6 études comprenant moins de 10 patients.

Dans la population PIDC, l'âge moyen des patients a été de 59,6 ans et 55 % des patients étaient des femmes.

Aucun patient n'avait de maladie nécessitant le recours à un traitement immunomodulateur.

Les patients ont été traités en moyenne 7,24 mois, avec un intervalle de 3,5 à 24 mois.

Dans 7 des 8 études, les patients commençaient par recevoir un traitement IG I.V puis le traitement par IG SC. Pour une étude, incluant 8 patients, 4 d'entre eux recevaient d'abord une IG SC puis une IG I.V et pour les 4 autres patients les patients recevaient d'abord une IG I.V puis une IG SC.

Les doses d'IG SC administrées étaient comprises entre 0,3 g/kg/mois et 2 g/kg/mois, équivalent à la dose du traitement préalable par IG I.V dans 7 des 8 études.

► **Résultat sur le critère de jugement principal : évolution de la force motrice sur l'échelle MRC-SS**

L'hétérogénéité des scores moyens de MRC-SS dans l'ensemble des 4 études incluant des patients avec une PIDC^{18,19,20,21} étant faible ($I^2 < 0,001$), un modèle à effet fixe a été appliqué pour la méta-analyse. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur ce score entre les IG I.V et les IG SC dans le traitement d'entretien de la PIDC (cf Figure 2).

L'analyse de sensibilité¹⁷, n'a pas non plus mis en évidence de différence entre les IG I.V et les IG SC.

¹⁷ Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. 2007; 60:431-9.

¹⁸ Hadden RDM, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. Ther Adv Neurol Disord 2015; 8:14-9.

¹⁹ Cocito D, Merola A et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a short-term nationwide study. J Neurol 2014; 261:2159-64.

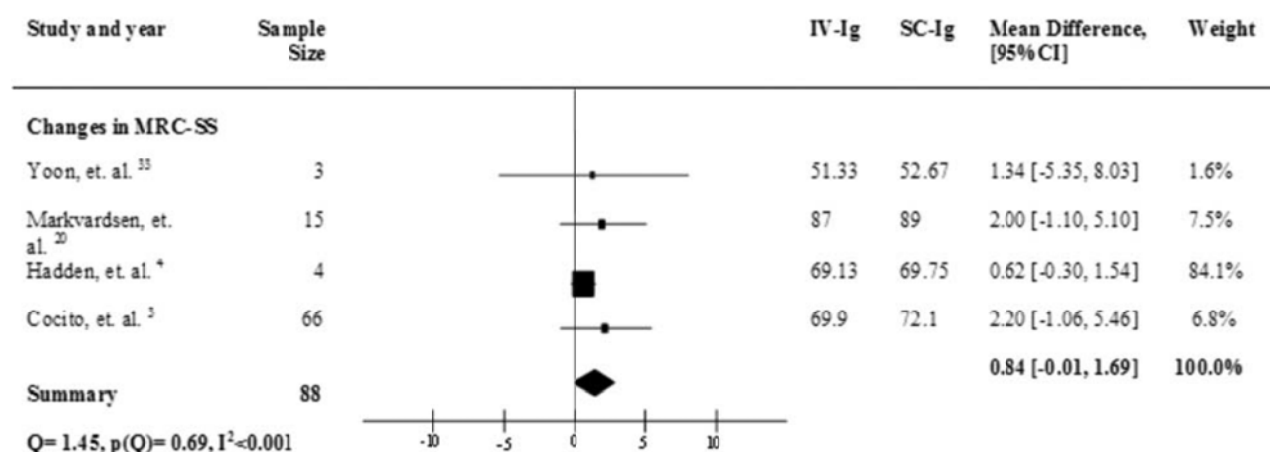
²⁰ Markvardsen LH, Harbo T et al. Subcutaneous immunoglobulin preserves muscle strength in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Eur J Neurol 2014; 21:1465-70.

²¹ Yoon M-S, Gold R, Kerasnoudis A. Subcutaneous immunoglobulin in treating inflammatory neuromuscular disorders. Ther Adv Neurol Disord 2015; 8:153-9.

²² Wells GA, Shea B et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet] Consulté le 15/10/2018 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

²³ L'échelle de Newcastle-Ottawa est utilisée pour évaluer la qualité des études non-randomisées. Cette échelle attribue des scores matérialisés sous forme d'étoile de 0 (mauvaise qualité) à 9 étoiles (meilleure qualité) concernant 3 domaines : qualité de la sélection des patients, la comparabilité et la qualité de la mesure des résultats (ex : durée d'étude, perte de vue).

Figure 2: Comparaison des scores MRC après une période de traitement par IG I.V et par IG SC dans la PIDC



(■ : différence moyenne dans l'étude ; ◆ différence moyenne sur l'ensemble des études)

► Résultat sur le critère de jugement secondaire : risque relatif de survenue d'effets indésirables

Se référer au chapitre 9.2.1 tolérance.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude PATH

L'exposition moyenne dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg (57 patients) a été de 118,9 jours et 129 jours dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg (58 patients).

Durant la phase de traitement sous IG SC, un total de 84/172 patients a présenté 324 évènements indésirables :

- 21/57 (36,8 %) patients dans le groupe placebo ont rapporté 52 évènements indésirables, dont 1/57 (1,8 %) patient avec un évènement grave.
- 33/57 (57,9 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg ont rapporté 158 évènements indésirables, dont 3/57 (5,3%) patients avec un évènement grave.
- 30/58 (51,7 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg ont rapporté 114 évènements indésirables, dont 2/58 (3,4 %) patients avec un évènement grave.

Le résumé tabulé des évènements indésirables n'était pas disponible, seul les groupes de système organe étaient rapportés : les troubles généraux au site d'injection représentaient environ 30 % des évènements indésirables pour les 2 groupes HIZENTRA. Les réactions locales, infections, troubles musculo-squelettique et troubles du système nerveux concernaient plus de 10 % des patients dans les 2 groupes HIZENTRA.

Dans le groupe placebo, les troubles généraux et réactions au site d'injection et infections concernaient plus de 10 % des patients.

Les évènements indésirables étaient la plupart du temps d'intensité légère à modéré. Pour 6 patients (3,4 %) (dont 1 dans le groupe placebo) un total de 11 évènements indésirables sévères ont été rapportés (dont 1 dans le groupe placebo). Un évènement indésirable grave a été imputé au produit : une réaction cutanée allergique aiguë dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg. Les autres évènements indésirables grave, considérés comme non reliés au traitement étaient : une hernie inguinale (dans le groupe placebo), une infection liée à un dispositif (arthrodèse de cheville), une fracture non consolidée, une infection bactériologique locale sévère, une arthralgie, une cholécystite aiguë (x2), une anémie, une septicémie et une arthropathie.

Aucune hémolyse, et aucun cas de décès n'ont été rapportés lors de la phase de traitement sous IG SC.

► Etude d'extension de l'étude PATH

Une étude d'extension a été réalisée sur 48 semaines supplémentaires. Il s'agissait d'une étude prospective, en ouvert, multicentrique pour les patients ayant reçu HIZENTRA ou le placebo dans l'étude PATH. L'objectif principal était de décrire la tolérance à long-terme.

Parmi les objectifs secondaires, l'efficacité au moyen des scores INCAT, force de préhension, MRC et R-ODS ont également été décrit. Ces données ne sont pas présentées, en l'absence d'analyse statistique prévue au protocole. La qualité de vie était également suivie à l'aide des mêmes questionnaires que dans l'étude PATH. Cependant étant donné que l'étude d'extension est en ouvert, il n'est pas possible d'interpréter les données de qualité de vie, celles-ci ne seront donc pas présentées.

La méthodologie de l'étude d'extension a évolué notablement en cours d'étude, modifiant le schéma de traitement.

Dans la version initiale du protocole, les patients recevaient tous HIZENTRA à 0,4g/kg pendant 24 semaines puis HIZENTRA à 0,2 g/kg durant les 24 semaines suivantes. Les patients en rechute de la PIDC avec HIZENTRA à 0,4 g/kg dans cette étude d'extension pouvaient continuer à cette dose ou sortir de l'étude.

Un amendement du protocole le 31 juillet 2014 a modifié le schéma de traitement comme suit :

- les patients étaient traités par HIZENTRA à 0,2 g/kg par semaine pendant 48 semaines,
- tout patient en rechute de la PIDC pendant l'étude d'extension recevait HIZENTRA à 0,4 g/kg. En cas de retour à l'équilibre ou d'amélioration du score INCAT les patients continuaient à cette dose jusqu'à la fin de l'étude. Dans les autres cas, les patients sortaient d'étude.

Au total, 82 patients ont été inclus, dont 63/82 (77 %) avant l'amendement du 31 juillet 2014.

Le nombre de patients ayant terminé l'étude a été de 66/82 (80,5 %), les sorties d'études prématurées l'ont été pour les raisons suivantes : manque d'efficacité (n = 8), décision du médecin (n = 2), effets indésirables (n = 3), retrait de consentement (n = 3).

L'exposition moyenne dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg (73 patients) a été de 125,8 jours et 196,1 jours dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg (72 patients).

Au total, 62/82 (75,6 %) patients ont présenté au moins un total de 180 événements indésirables :

- 33/73 (45,2 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg ont rapporté 77 événements indésirables.
- 46/72 (63,9 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg ont rapporté 103 événements indésirables.

Les troubles généraux au site d'injection (notamment gonflement et érythème) concernaient 11 % (8/73) des patients du groupe HIZENTRA 0,2 g/kg et 25 % (18/72) du groupe HIZENTRA 0,4 g/kg. Les autres troubles concernant plus de 10 % des patients de l'un ou l'autre des 2 groupes HIZENTRA étaient les réactions locales, infections, troubles musculo-squelettique et troubles du système nerveux.

Les événements indésirables étaient la plupart du temps d'intensité légère (62,2 %) à modérée (29,3 %), pour 8 patients (9,8 %), un total de 12 événements indésirables sévères a été rapporté. Dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg, 5 patients ont présenté 5 événements indésirables sévères, et dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg, 3 patients ont présenté 7 événements indésirables sévères. Parmi ces événements, 3 ont été considérés comme reliés à HIZENTRA, il s'agissait de réactions au site d'injection : gonflement, érythème et douleur locale. Aucun cas de décès n'a été rapporté.

► Méta-analyse

Pour la méthodologie de l'étude, se référer au chapitre 9.1.2.

Un total de 8 études comprenant 138 patients ayant une PIDC ou une NMM ont été analysés.

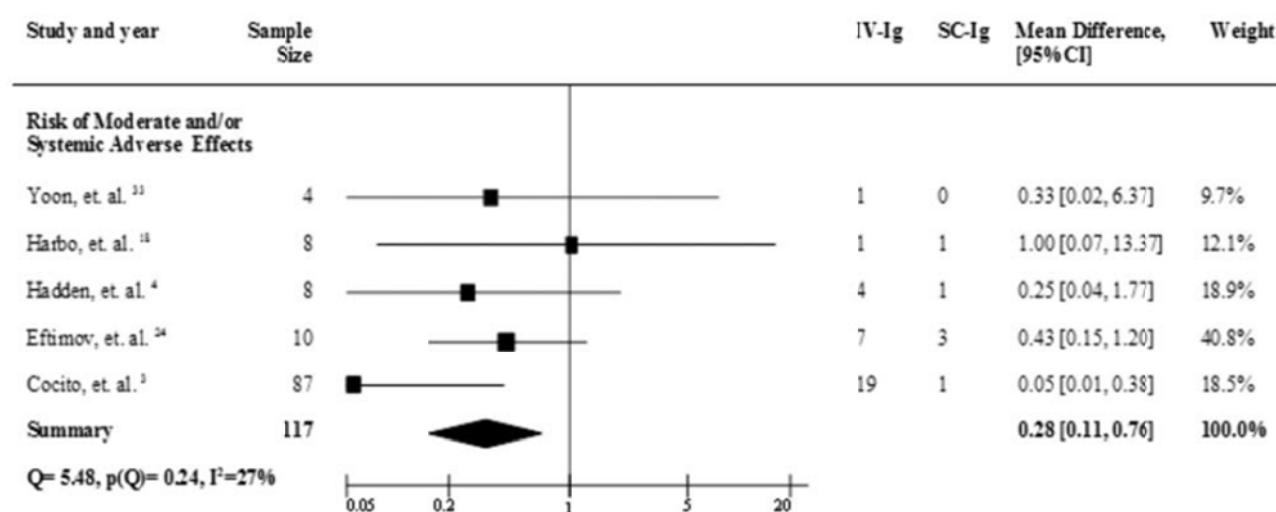
Le critère secondaire de jugement dans la méta-analyse portait sur la différence de risque relatif d'effets indésirables, systémique ou d'intensité modérée entre le traitement par IG SC et le traitement par IG I.V dans l'ensemble des 8 études. Des données sur les effets indésirables étaient disponibles pour 5 études, dont 3 ayant inclus des patients avec PIDC.

L'hétérogénéité de ce critère secondaire, étant élevée ($I^2 = 27\%$ supérieur au seuil haut de 25%), un modèle à effet aléatoire a été appliqué pour la méta-analyse.

Le résultat est présenté dans la Figure 3 pour l'ensemble des patients qu'ils aient une PIDC ou une NMM.

Cette étude suggère que les effets indésirables systémiques ou d'intensité modérée seraient moins fréquents avec les IG SC par rapport aux IG I.V (avec une différence de 28% IC $95\% = [0,11 ; 0,76]$).

Figure 3: Comparaison des effets indésirables après une période de traitement par IG I.V et par IG SC dans la PIDC et la NMM



(■ : différence moyenne dans l'étude ; ◆ différence moyenne sur l'ensemble des études)

9.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse des données de pharmacovigilance rapportée dans le PSUR 8, portant sur la période du 1 juin 2016 au 31 mai 2017, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

L'exposition cumulée des patients à HIZENTRA est d'environ 94 000 patients/ années, extrapolé à partir des données de vente.

9.2.3 Données issues du RCP

Le RCP d'HIZENTRA a été mis à jour en incluant les données de pharmacovigilance issue notamment de l'étude de phase III, PATH dans la PIDC.

« Des réactions indésirables de type frissons, céphalée, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, hypotension 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'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. »

Ces données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines (cf. RCP).

9.2.4 Données issues du PGR

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2: Résumé des risques du PGR

Risques importants identifiés	Réactions locales y compris ulcération au site d'injection Réactions anaphylactiques Méningites aseptiques Événements thromboemboliques
Risques potentiels identifiés	Risques inconnus liés à l'(auto-)administration à domicile Exacerbation d'hyperprolénémie pré-existante (produit-spécifique) Hémolyse Transmission d'agents infectieux
Informations importantes manquantes	Potentiel hors-AMM dans des aires thérapeutiques dont l'usage est bien établi pour les IG I.V Utilisation dans la population pédiatrique Utilisation dans la population âgée

09.3 Qualité de vie

Dans l'étude PATH, plusieurs données de qualité de vie ont été collectées à différents moments de l'étude. En l'absence de méthodologie statistique prévue au protocole concernant les données de qualité de vie, ces données sont présentées à titre informatif. Au total, 4 échelles de qualité de vie ont été mesurées :

- 3 sont validées (score EQ-5D, TSQM et WPAI-GH), mais n'ont pas comparés HIZENTRA par rapport aux IG I.V
- 1 est non validée (préférence du patient) et a comparé HIZENTRA par rapport au traitement préalable par IG I.V.

Seules les variations de résultats obtenus entre la visite de référence et la dernière observation des patients sont présentées.

► Score EQ-5D

Le Tableau 3 reprend les résultats d'amélioration ou de stabilisation des 5 dimensions du score EQ-5D lors du traitement par IG SC.

Tableau 3: Amélioration ou stabilisation selon les 5 dimensions du score EQ-5D (population ITT)

	groupe placebo (n = 57) (%)	groupe HIZENTRA 0,2 g/kg (n = 57) (%)	groupe HIZENTRA 0,4 g/kg (n = 58) (%)
mobilité	32 (72,7)	47 (87,0)	45 (84,9)
autonomie	35 (79,5)	47 (87,0)	47 (88,7)
activités courantes	30 (68,2)	46 (85,2)	48 (90,6)
douleurs/gênes	37 (84,1)	50 (92,6)	48 (90,6)
anxiété/dépression	36 (81,8)	47 (87,0)	47 (88,7)

► Questionnaire de satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux (TSQM)

A titre informatif, pour les 3 items concernant la satisfaction globale, en per-protocol, les résultats ont été les suivants :

- o dans le groupe placebo : - 8,3 points en médiane (données disponibles pour 41/52 patients)
- o dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg : - 8,3 points en médiane (données disponibles pour 50/54 patients)
- o dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg : - 2,8 points en médiane (données disponibles pour 45/47 patients)

► Questionnaire lié à l'impact sur le travail (WPAI-GH)

Pour ce questionnaire, moins de la moitié des réponses des patients étaient disponibles, 18/ 57 pour les groupes placebo et HIZENTRA 0,2 g/kg et 20/58 patients pour le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg. Par conséquent, étant donné ce trop faible nombre de patients, les résultats de ce questionnaire ne sont pas présentés.

► Préférence du patient

Les préférences du patient vis-à-vis du traitement basé notamment sur la fréquence d'administration, le ressenti sur le temps gagné, l'efficacité les effets indésirables. Il s'agit d'un questionnaire non-validé.

- o dans le groupe placebo, 38,6 % (22/57) des patients ont préféré l'administration IG SC, et 24,6 % (14/57) ont préféré l'IG I.V,
- o dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg, 52,6 % (30/57) des patients ont préféré l'administration IG SC et 17,5 % (10/57) ont préféré l'IG I.V,
- o dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg, 53,4 % (31/58) des patients ont préféré l'administration IG SC et 19 % (11/58) ont préféré l'IG I.V.

09.4 Résumé & discussion

Dans la PIDC, le traitement d'entretien par IG I.V est désormais bien établi^{1,2} et la plupart des IG I.V ont l'indication dans cette maladie (cf chapitre 6.1.1 sur les comparateurs cliniquement pertinents). HIZENTRA est la première immunoglobuline sous-cutanée à être indiqué dans la PIDC comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de HIZENTRA (Immunoglobuline humaine administrée par voie SC.) dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC), repose essentiellement sur les résultats de 2 études:

- une étude de phase III (étude PATH³), comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de HIZENTRA sur 24 semaines dans le traitement d'entretien des patients ayant une PIDC et répondeurs à un traitement par Ig I.V.
- une méta-analyse⁴ ayant pour critère de jugement principal l'évolution de la force motrice lors du changement d'un traitement par IG I.V vers un traitement par IG SC.

L'étude PATH³ a été réalisée chez 172 patients adultes ayant une PIDC qui répondaient et qui étaient stabilisés sous traitement par immunoglobuline par voie intraveineuse. Les patients ont été randomisés en 3 groupes (1 :1 :1) pour recevoir soit un placebo (57 patients), soit HIZENTRA à la dose de 0,2 g/kg (57 patients) ou de 0,4 g/kg (58 patients) pour un traitement d'entretien pendant 24 semaines.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rechute de la PIDC, correspondant à l'augmentation ≥ 1 point du score INCAT ajusté, ou ayant arrêté l'étude pour toute autre raison durant les 24 semaines de traitement.

Dans la population ITT, la proportion de rechute de la PIDC ou de patients sortis d'études pour toute autre raison dans le groupe placebo a été de 63,2 % (36/57 patients) (IC95% = [50,2 ; 74,5]). Dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg ce critère a été de 32,8 % (19/58 patients) (IC95% = [22,1 ; 45,6]), statistiquement inférieur aux résultats du groupe placebo avec une différence de - 30,40 (IC95% = -45,96 ; -12,16]), $p < 0,001$.

Dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg ce critère a été de 38,6 % (22/57 patients) (IC95% = [27,1 ; 51,6]) statistiquement inférieur aux résultats du groupe placebo avec une différence de - 24,56 (IC95% = -40,72 ; -6,21), $p = 0,007$.

Les données portant sur les critères de jugement secondaires (échelles de motricité) et les données de qualité de vie (EQ-5D, TSQM, WPAI-GH, et un questionnaire non validé de préférence patients) ne sont pas retenus en l'absence de méthodologie statistique prévue au protocole pour les analyser.

Durant la phase de traitement sous IG SC, un total de 84/172 patients a présenté 324 évènements indésirables :

- 21/57 (36,8 %) patients dans le groupe placebo ont rapporté 52 évènements indésirables, dont 1/57 (1,8 %) patient avec un évènement grave.
- 33/57 (57,9 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,2 g/kg ont rapporté 158 évènements indésirables, dont 3/57 (5,3%) patients avec un évènement grave.
- 30/58 (51,7 %) patients dans le groupe HIZENTRA 0,4 g/kg ont rapporté 114 évènements indésirables, dont 2/58 (3,4 %) patients avec un évènement grave.

Une étude d'extension a inclus 82 patients de l'étude PATH pour poursuivre le traitement par HIZENTRA pendant 48 semaines supplémentaires afin d'évaluer la tolérance au long terme. Il n'y a pas eu de signaux spécifiques de tolérance lors de cette étude au long cours par rapport au profil de tolérance déjà connu de HIZENTRA.

Enfin, une méta-analyse a évalué en critère de jugement principal l'évolution de la force motrice sur l'échelle motrice MRC-SS des patients lors du changement d'un traitement par IG I.V vers une IG SC. Un total de 8 études comprenant 138 patients ayant une PIDC ou une NMM (neuropathie motrice multifocale) ont été incluses dans la méta-analyse. La principale limite de ces études a été la taille des groupes de patients, entre 1 et 87 patients par études avec 6 études comprenant moins de 10 patients. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur ce score entre les IG I.V et les IG SC dans le traitement d'entretien de la PIDC (4 études).

En conclusion :

Compte tenu :

- des données d'efficacité de l'étude de phase III, démontrant la supériorité d'HIZENTRA versus placebo, dans le cadre d'un traitement d'entretien chez des patients ayant une PIDC et répondeurs et stabilisés à un traitement initial par IG I.V,
- des données d'efficacité de la méta-analyse, ayant inclus un faible nombre de patients et qui a inclus des patients ayant une neuropathie motrice multifocale n'a pas mis en évidence de différence sur le score MRC-SS entre les IG I.V et les IG SC dans le traitement d'entretien de la PIDC,
- de l'absence d'étude comparative démontrant une supériorité ou une non-infériorité des IG SC versus IG I.V dans le traitement d'entretien de la PIDC,
- de l'intérêt de la forme sous cutanée pour les patients, sans donnée permettant de démontrer un impact sur la qualité de vie par rapport à la forme IV,
- des données de tolérance disponibles n'ayant pas mis en évidence de signaux spécifiques de tolérance par rapport au profil de tolérance déjà connu de HIZENTRA.

il n'est pas attendu un impact supplémentaire de HIZENTRA sur la morbi-mortalité par rapport aux autres IG.

En conséquence, HIZENTRA contribue à répondre au besoin médical identifié dans le traitement d'entretien de la PIDC, au même titre que les IG I.V.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Selon les recommandations françaises du CEDIT 2008²⁴ et de l'AP-HP 2014²⁵, ainsi que les recommandations européennes (EFN/PNS 2010⁸), les IG I.V représentent le traitement de 1ère intention des PIDC, au même titre que la corticothérapie et les échanges plasmatiques. Toute instauration de traitement et renouvellement de traitement nécessite l'avis d'un RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS²⁶.

Par ailleurs, la prescription des IG SC en remplacement des IG I.V doit tenir compte²⁶ :

- de la situation clinique du patient ;
- de l'accès et la préservation de la voie d'abord veineux ;
- des considérations pratiques (proche aidant d'une part et contraintes de déplacement d'autre part)
- d'une décision médicale partagée avec les patients.

La stratégie d'utilisation des immunoglobulines dans la PIDC comporte un traitement initial et un traitement d'entretien.

Traitement initial :

- En cas de symptômes légers avec gêne modérée dans les activités de tous les jours, un suivi sans traitement est préconisé.
- En cas de handicap modéré à sévère avec atteinte sensitivomotrice : les IG I.V (2 g/kg sur 2-5 jours) (niveau A) et les corticoïdes (1 mg/kg ou 60 mg/j de prednisolone) (niveau B) sont des traitements de 1ère intention. Le choix de l'un ou l'autre de ces traitements se fera en fonction des contre-indications respectives.
- En cas de forme motrice pure : les IG I.V sont le traitement de choix, les corticoïdes exposant à une aggravation neurologique.
- En cas d'échec des IG I.V ou de la corticothérapie, les échanges plasmatiques sont utilisés (leur place apparaît donc comme en deuxième intention).
- Le patient doit être au centre de la décision du choix du traitement et connaître les avantages et les inconvénients des différentes options thérapeutiques.

Traitement d'entretien :

Lorsque le traitement est efficace, il doit être poursuivi jusqu'à atteindre le bénéfice maximum puis être adapté en fonction de la réponse individuelle.

Ainsi une fois la réponse clinique obtenue, il est recommandé :

- avec les IG I.V, si le traitement est efficace, de le poursuivre jusqu'à atteindre un maximum d'efficacité, puis réduire la dose pour obtenir la plus faible dose efficace de maintien (Bonnes pratiques).
- avec les corticoïdes :
 - o de maintenir la dose initiale pendant 12 semaines avant de conclure à leur inefficacité ;
 - o de diminuer les doses très progressivement sur 1 à 2 ans, jusqu'à la dose minimale efficace.

²⁴ Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). Immunoglobulines humaines normales intraveineuses (Ig IV) et sous-cutanée (Ig SC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2006. Décembre 2007. AP-HP, Direction de la politique médicale.

²⁵ JUSTE PRESCRIPTION de l'Île de France, Recommandation sur les immunoglobulines humaines normales voie intraveineuse. AP-HP. Janvier 2014.

²⁶ NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes. [Internet]
http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/07/cir_43740.pdf

Si la réponse aux IG ou aux corticoïdes est jugée insuffisante par le médecin et le patient, ou si les doses d'entretien sont trop élevées, l'adjonction d'un immunomodulateur pourra être envisagée, mais aucun de ces traitements n'a été validé par une étude randomisée contrôlée dans les PIDC.

Place de HIZENTRA dans la stratégie thérapeutique

La spécialité HIZENTRA, en traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V, est une alternative thérapeutique aux IG I.V ayant les mêmes indications (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE).

A noter que les modalités de passage de l'IG I.V à l'IG SC chez les patients stabilisés sous IG I.V n'ont pas fait l'objet de recommandations à ce jour. Dans l'étude de phase III, l'instauration du traitement par IG SC était réalisée chez des patients répondeurs aux IG, ayant reçus préalablement au moins 8 semaines de traitement par IG I.V.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines le choix d'une IG par rapport à une autre dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IG I.V ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les PIDC sont des neuropathies inflammatoires, rares, d'étiologie inconnue, répondant probablement à un mécanisme dysimmunitaire, touchant les nerfs périphériques et répondant favorablement à un traitement immunomodulateur. Il s'agit d'une pathologie grave qui évolue vers un handicap lourd et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de complications : quadriplégie, insuffisance respiratoire et troubles de la déglutition qui sont à l'origine de 3 à 11% des décès de patients atteints par cette pathologie.

► Cette spécialité est un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement d'entretien des PIDC étant donné une démonstration de supériorité d'HIZENTRA versus placebo sur une durée de 24 semaines chez des patients stabilisés sous IG I.V et en l'absence de comparaison versus les IG I.V.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IG I.V, au même titre que les autres IG I.V.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des PIDC,
- de la prévalence faible,
- du besoin médical déjà couvert par les IG I.V, dans un contexte où il persiste un besoin médical en immunoglobulines,
- des données d'efficacité disponibles, démontrant dans le traitement d'entretien des PIDC, une proportion de rechute de la PIDC inférieure avec HIZENTRA par rapport au placebo et une méta-analyse qui suggère qu'il n'y a pas de différence entre les IG I.V et les IG SC concernant la variation du score de MRC-SS.
- de l'intérêt de la forme sous cutanée pour les patients, sans donnée permettant de démontrer un impact sur la qualité de vie ou l'organisation du système de santé par rapport à la forme IV,

il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour HIZENTRA dans cette nouvelle indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HIZENTRA est important dans « le traitement immunomodulateur des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement immunomodulateur des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'efficacité de HIZENTRA 0,2 g/kg et 0,4 g/kg (IG SC) versus placebo dans le traitement d'entretien des patients ayant une PIDC après stabilisation par des immunoglobulines IV (IG I.V), en termes de proportion de patients en rechute,
- des résultats d'une méta-analyse, ayant inclus un faible nombre de patients, et qui n'a pas mis en évidence de différence entre les IG I.V et les IG SC sur l'évaluation de la fonction motrice (échelle MRC-SS) dans le traitement d'entretien de la PIDC,
- et de l'absence de données comparatives directes de HIZENTRA versus les IG I.V,

la Commission considère qu'HIZENTRA, en traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines (CLAIRYG, OCTAGAM, PRIVIGEN, TEGELINE) dans le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

011.3 Population cible

La population cible de HIZENTRA est constituée par les patients ayant une PIDC nécessitant un traitement immunomodulateur comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V.

Les PIDC sont des pathologies rares. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues²⁷, leur fréquence est mal établie. Par ailleurs, aucune donnée épidémiologique de prévalence des PIDC en France n'a été retrouvée.

D'après les Cahiers d'Orphanet mis à jour en juin 2018, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000, ce qui représenterait 2 485 patients, après extrapolation à partir des données démographiques de la population française au 1^{er} janvier 2018^{5,28}.

Estimation

Au total, la population cible de HIZENTRA est estimée au maximum à 2 500 patients. Considérant l'absence de données permettant de quantifier la proportion de patients n'étant pas éligibles au traitement immunomodulateur (symptômes légers avec gène modéré notamment) par immunoglobuline, et l'absence de données sur le nombre de patients dont la PIDC est stabilisée par IG I.V, cette population apparaît surestimée.

²⁷ Vallat JM, Tabaraud F *et al.* Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve* 2003; 27:478-85

²⁸ Données INSEE au 1^{er} Janvier 2018

012 ANNEXE 1 : DEROULEMENT DE L'ETUDE PATH EN 3 PHASES

