

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
1^{ER} JUIN 2022

immunoglobuline humaine normale
XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux immunoglobulines déjà existantes.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité par XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée.

XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) a obtenu une AMM en France le 17/12/2021 par procédure de reconnaissance mutuelle.

Conformément aux recommandations de l'EMA¹ pour le développement clinique des immunoglobulines par voie sous cutanée, les données d'efficacité et de sécurité de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) ont été évaluées dans le modèle physiopathologique des déficits immunitaires primitifs (DIP).

Sur la base de ces données, les propriétés d'immunosubstitution et d'immunomodulation de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée ont été démontrées et cette spécialité a obtenu une AMM dans toutes les indications dites « établies » pour les immunoglobulines par voie sous-cutanée.

À noter que du fait des tensions d'approvisionnement, l'ANSM et la Direction générale de la santé proposent une hiérarchisation des indications des Ig afin de respecter les usages prioritaires des Ig pour réserver ces traitements aux patients pour lesquels l'indication est primordiale et justifiée. Une note d'information DGS/DGOS relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des Ig est disponible depuis le 31 mai 2018².

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

- d'un déficit immunitaire primitif (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP) ;
- d'une hypogammaglobulinémie avec infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez lesquels l'antibioprophylaxie a échoué ou est contre-indiquée ;
- d'une hypogammaglobulinémie avec infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM) ;
- d'une hypogammaglobulinémie chez des patients en pré- et post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH allogénique) ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement substitutif doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.

Posologie

La dose et la posologie dépendent de l'indication.

¹ Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev 1

² ANSM – Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes dans un contexte de tension d'approvisionnement <https://ansm.sante.fr/actualites/utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement-diffusion-dune-note-dinformation-relative-a-la-hierarchisation-des-indications>

Traitement substitutif

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée. En traitement substitutif, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre l'obtention d'un taux résiduel d'IgG (mesuré avant la perfusion suivante) d'au moins 5 à 6 g/L et être dans l'intervalle de référence des taux d'IgG sériques pour la tranche d'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1 à 2,5 mL/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être fractionnée sur plusieurs jours, avec une dose maximale quotidienne de 0,1 à 0,15 g/kg de poids corporel. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, des doses d'entretien sont administrées à intervalles réguliers (environ une fois par semaine) de façon à atteindre une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel. Chaque dose unique peut nécessiter d'être injectée sur différents sites anatomiques. Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en fonction de l'incidence des infections. Pour réduire le taux d'infections, il peut être nécessaire d'augmenter la dose et de cibler des taux résiduels plus élevés.

Personnes âgées

La dose étant déterminée en fonction du poids corporel et ajustée à la réponse clinique dans les pathologies susmentionnées, la dose utilisée chez les patients âgés n'est pas différente de celle utilisée chez les patients âgés de 18 à 65 ans. Dans les études cliniques, XEMBIFY a été évalué chez 5 patients atteints de DIP âgés de plus de 65 ans et aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques cible.

Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et adolescents (de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle des adultes, puisque pour chaque indication, la posologie est déterminée en fonction du poids corporel et ajustée à la réponse clinique dans les indications de traitement substitutif. XEMBIFY a été évalué chez 43 sujets pédiatriques atteints de DIP âgés de 2 à 16 ans (inclus), parmi lesquels 28 patients étaient âgés de 12 ans ou moins. Dans la population pédiatrique, aucun ajustement posologique spécifique n'a été nécessaire pour atteindre les taux d'IgG sériques cible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement. La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans l'accompagnement des patients traités à domicile. Des pompes à perfusion adaptées à l'administration sous-cutanée des immunoglobulines peuvent être utilisées. Le patient ou un aidant doivent être formés à l'utilisation d'une pompe à perfusion, aux techniques de perfusion, à la tenue d'un carnet de suivi du traitement, à la reconnaissance et à la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables sévères. XEMBIFY peut être injecté dans des sites tels que l'abdomen, la cuisse, le bras et la face latérale de la hanche. Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins individuels de chaque patient. Le débit et le volume de perfusion par site sont ajustés selon la tolérance du produit par le patient.

Il est recommandé d'utiliser un débit de perfusion initial de 10 mL/h/site. Si la tolérance est bonne (voir rubrique 4.4), le débit peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 20 mL/h/site chez les patients pédiatriques et jusqu'à un maximum de 25 mL/h/site de perfusion chez les adultes pour les deux premières perfusions. Si la tolérance est bonne (voir rubrique 4.4) pendant deux perfusions, le débit de perfusion peut être augmenté progressivement à 35 mL/h/site. Plusieurs pompes peuvent être utilisées simultanément. La quantité de produit perfusé dans un site donné est variable. Chez les nourrissons et les enfants, les sites de perfusion peuvent être changés tous les 5 à 15 mL. Chez les adultes, les volumes de plus de 30 mL peuvent être fractionnés en fonction des préférences du patient. Le nombre de sites de perfusion n'est pas limité. Les sites de perfusion doivent être espacés d'au moins 5 cm. Une rotation des sites de perfusion est nécessaire et les proéminences osseuses doivent être évitées ».

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée sont les immunoglobulines disponibles, pouvant être administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intra-veineuse (IV) dans les indications de l'AMM de XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale).

04.1 Médicaments

4.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
GAMMANORM 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France SAS</i>	Traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs chez les adultes et chez les enfants, comme : - les agammaglobulinémies et hypogammaglobulinémies congénitales, - le déficit immunitaire variable commun (DIVC), - le déficit immunitaire combiné sévère, - les déficits en sous-classes d'immunoglobulines G avec infections récurrentes.	11/05/2005 Inscription	Important	ASMR III	Oui
	Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphatique chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.				
	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 du RCP). - 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 (GCSH).	19/09/2018 Extension d'indication	Important	ASMR V	

HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) CSL Behring SA	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	20/07/2011 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.				
	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de : [...] • hypogammaglobulinémies chez les patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.	25/07/2018 Extension d'indication	Important	ASMR V	
	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 immunoglobulines I.V.	17/04/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	
HYQVIA 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) Shire France SAS	« 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'immunoglobulines G avec infections récurrentes.	16/09/2015 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. » • « Traitement substitutif chez [...] l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps ; • « Traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients (enfants et adultes) avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. »	06/12/2017 Extension d'indication	Important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte et Insuffisant dans les autres indications.	ASMR V	

CUVITRU 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Shire France SAS</i>	Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 18 ans) atteint de : - syndromes d'immunodéficience primaire avec production défailante d'anticorps, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple, - Hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.	25/07/2018 Inscription	Important	ASMR V	Oui
CUTAQUIG 165 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma</i>	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de : - Déficit immunitaire primitif avec production défailante d'anticorps, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée, - Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple (MM), - Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).	17/02/2021 Inscription	Important	ASMR V	Oui

4.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intra-veineuse

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TEGELINE (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement de substitution : - déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale - infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH - déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. Traitement immunomodulateur : - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.	05/02/1997 Inscription	Important	ASMR I	Oui

	Maladie de Kawasaki Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques				
	- Rétinoblastose de Birdshot - Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte	21/02/2001 Extension d'indication	Important	ASMR II	Oui
	Traitement de la neuropathie motrice multifocale (NMM)	09/05/2007 Extension d'indication	Important	ASMR II	Oui
	Traitement de substitution : - déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale. - infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH. - déficit immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier : -la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition, -L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. Traitement immunomodulateur : - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, - Rétinoblastose de Birdshot, - Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, - Neuropathie motrice multifocale (NMM), - Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). - Maladie de Kawasaki.	27/01/2010 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur : poussées aiguës de myasthénie	20/07/2016 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) Baxter SA	Chez les patients avec déficits en immunoglobuline A (IgA) et anticorps anti-IgA : - Traitement immunomodulateur : - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, - Maladie de Kawasaki, - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	Inscription 01/12/1999	Important	ASMR I	Oui
		09/01/2002 Extension d'indication	Important	ASMR I	Oui
OCTAGAM 50 et 100 mg/mL	OCTAGAM 50 mg/mL : Traitement de substitution :	Inscription OCTAGAM 50mg/mL	Important	ASMR V	Oui

(immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France SAS</i>	- Déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale. - Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH. - Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition. » Traitement immunomodulateur dans : - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) aigu de l'enfant ou phase aiguë du PTI de l'adulte en cas de syndrome hémorragique, prévention en cas d'acte médical ou chirurgical exposant à un risque hémorragique et (ou) avec un taux de plaquettes inférieur à 20 x 10⁹/l pour corriger le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain-Barré. - Maladie de Kawasaki. - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. <u>OCTAGAM 100 mg/mL</u> Traitement de substitution : - Déficits immunitaires primitifs tels que : - Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales. - Déficit immunitaire commun variable. - Déficit immunitaire combiné sévère. - Syndrome de Wiskott Aldrich. - Myélomes ou leucémies lymphoïdes chroniques avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections à répétition. - Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Effet immunomodulateur - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant ou de l'adulte présentant un haut risque hémorragique, ou préalablement à une intervention chirurgicale pour normaliser le taux de plaquettes. - Syndrome de Guillain-Barré. - Maladie de Kawasaki. - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques »	Décembre 1999			
		Inscription OCTAGAM 100mg/mL 10/03/2010	Important	ASMR V	Oui
		23/03/2011 Réévaluation du SMR	Insuffisant	-	Oui
		22/06/2011 Réévaluation du SMR	Important	-	Oui
	OCTAGAM 50mg/mL Traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	04/02/2015 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	Traitement de substitution en cas de : - Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : - Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales - Déficit immunitaire commun variable - Déficit immunitaire combiné sévère - Syndrome de Wiskott-Aldrich	03/09/2008 Inscription	Important	ASMR V	Oui

	• Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Effet immunomodulateur • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. Greffe de moelle osseuse allogénique				
	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).	16/10/2013 Extension d'indication	Important	ASMR V	
CLAIRYG 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Traitement de substitution en cas de : • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Effet immunomodulateur • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	10/02/2010 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur dans les polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	06/12/2017 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM).	22/05/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
KIOVIG 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Takeda France</i>	Traitement de substitution en cas de : • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable	21/06/2006 Inscription	Important	ASMR V	Oui

	• Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Effet immunomodulateur • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.				
	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) en cas de neuropathie motrice multifocale (NMM).	29/02/2012 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) atteints d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)	04/09/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols SA</i>	Traitement de substitution en cas de : • Syndromes de déficit immunitaire primitif (DIP) tels que : • Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales • Déficit immunitaire commun variable • Déficit immunitaire combiné sévère • Syndrome de Wiskott-Aldrich • Myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes • Infections récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH. Effet immunomodulateur • Purpura thrombopénique immunologique (PTI), chez l'enfant ou l'adulte présentant un risque hémorragique élevé ou préalablement à tout acte chirurgical afin de corriger le nombre de plaquettes. • Syndrome de Guillain-Barré. • Maladie de Kawasaki. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	06/10/2010 Inscription	Important	ASMR V	Oui
	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) atteints de : - Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). - Neuropathie motrice multifocale (NMM).	23/10/2019 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
GAMUNEX 100 mg/mL	Traitement de substitution chez les adultes, et les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) :	04/09/2019 Inscription	Important	ASMR V	Oui

(immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols SA</i>	• Déficits immunitaires primitifs (DIP) avec défaut de production d'anticorps. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une antibiothérapie prophylactique. • Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints d'un myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique. • Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. • Infection congénitale par le VIH avec infections bactériennes récurrentes. Immunomodulation chez les adultes et chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans) en cas de : • Thrombocytopénie immune primaire (TIP), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes. • Syndrome de Guillain Barré. • Maladie de Kawasaki. • Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).				
	Immunomodulation chez les adultes, les enfants et les adolescents (2 à 18 ans) en cas de [...] neuropathie motrice multifocale (NMM).	24/06/2020 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui
	Immunomodulation chez les adultes âgés de 18 ans et plus en cas de poussées myasthéniques aiguës sévères.	06/01/2021 Extension d'indication	Important	ASMR V	Oui

04.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des immunoglobulines administrées par voies sous-cutanée et intraveineuse citées dans les tableaux.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Le 3 juillet 2019, la FDA a approuvé XEMBIFY dans la prise en charge des déficits immunitaires primitifs chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

► Prise en charge dans l'Union européenne

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne	En cours	AMM
Italie	En cours	AMM
Allemagne	En cours	AMM
Royaume-Uni	Oui	AMM
Suède	En cours	AMM
Finlande	En cours	AMM
République tchèque	En cours	AMM
Slovaquie	En cours	AMM

06 DONNEES CLINIQUES

L'évaluation de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée repose sur deux études cliniques de phase III (GTI1503 et GTI1502), non comparatives, multicentriques, réalisées chez des patients adultes, adolescents et enfants atteints de déficits immunitaires primitifs dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance pour l'étude GTI1503, et la pharmacocinétique et la tolérance pour l'étude GTI1502.

06.1 Efficacité

L'étude clinique de phase III (GTI1503), non comparative, multicentrique, a évalué l'efficacité, la pharmacocinétique et la tolérance de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) pendant 12 mois chez 61 patients adultes et enfants à partir de 2 ans atteints de déficits immunitaires primitifs.

Le schéma de l'étude incluait 3 périodes :

- une phase d'inclusion et de traitement des patients avec leur précédente thérapie et pouvant aller jusqu'à 8 semaines ;
- une première phase de traitement par administration hebdomadaire de IGSC 20% de 13 semaines ;
- une seconde phase de traitement par IGSC 20% de 39 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux d'infections bactériennes graves, par personne-année de traitement (critère de jugement clinique préconisé par les recommandations de l'EMA).

Le critère pharmacocinétique analysé était les concentrations résiduelles sériques des IgG totales à l'état d'équilibre durant la phase de traitement précédente et les phases de traitement à l'état d'équilibre.

Résultats

Au total, 68 patients (22 centres dont un centre français) ont été inclus dont 61 ont été traités.

Parmi les patients inclus, 32 patients (52,5%) étaient des enfants ou adolescents âgés de moins de 16 ans dont 6 patients étaient âgés de 2 à 5 ans, 14 patients de 5 à 12 ans et 12 patients de 12 à 16 ans. L'âge médian était de 17 ans (2 à 69 ans). La majorité des patients (68,9%) étaient de sexe masculin.

Au cours des 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude, 65,6 % (40/61) des patients étaient traités par IV et 36,1 % (22/61) par SC.

Pour les patients qui étaient sous IV, 57,5% recevaient une dose toutes les 4 semaines et 42,5% toutes les 3 semaines.

À inclusion dans l'étude, 63,9% des patients (39/61) avaient un déficit immunitaire commun variable (DICV) dont 21,3% (13/61) avec une agammaglobulinémie liée à l'X, 13,1% (8/61) avec une hypogammaglobulinémie primitive, et 1,6 % (1/61) avec un syndrome d'hyper-IgM.

La concentration moyenne en IgG totales à l'inclusion était de 893,7 mg/dL.

Critère de jugement principal

Au total, un événement de pneumonie (1/61, 1,6%) diagnostiquée comme une infection bactérienne grave au cours de la seconde phase de traitement de l'étude a été signalé chez un enfant. Aucune infection bactérienne grave n'a été signalé dans le groupe d'âge des plus de 16 ans et il n'y a eu aucun événement infection bactérienne grave signalée durant la première phase de traitement.

Le taux global annuel d'infections bactériennes graves n'a pas dépassé la limite prédéfinie de 1 (taux de 0,016, avec limite supérieure de l'IC 99 % de 0,036).

En conditions d'équilibre et après administration des perfusions de XEMBIFY (immunoglobuline humaine normale), la moyenne des concentrations résiduelles sériques des IgG totales à l'état d'équilibre a été de 947,64 mg/dL.

06.2 Données de tolérance

6.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance reprises dans le RCP sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines. Pour information, le nombre d'infections relevés dans l'étude GTI1503 a été de 44 (72,1%) patients dans l'étude et de 26 (53,1%) patients pour l'étude GTI1502.

6.2.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR (23 avril 2021) de XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée (version 01.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions au site de perfusion
	- Réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques
	- Événements thromboemboliques
Risques importants potentiels	- Méningite aseptique
	- Risque théorique d'infection pathogène
	- Interaction avec les vaccins vivants atténués
	- Erreurs médicamenteuses dues à l'auto-administration
Informations manquantes	- Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes

6.2.1 Données issues du RCP

Il est précisé dans le RCP que des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissement, réactions allergiques, nausée, arthralgie, pression artérielle basse et douleur dans la partie inférieure du dos peuvent survenir occasionnellement. Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute subite de la pression artérielle et dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'avait pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure. Les réactions locales observées aux sites de perfusion telles qu'elles gonflement, douleur, rougeur, induration, chaleur locale, démangeaison, contusion et rash, peuvent fréquemment survenir

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique devraient être identiques à celles observées chez les adultes.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés et notifiés depuis la mise sur le marché de XEMBIFY : réaction locale au site de perfusion telle qu'érythème et gonflement, dyspnée, fatigue, douleur, nausée et céphalée.

06.3 Résumé

Les résultats obtenus avec XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée, tant en termes d'efficacité que de tolérance, sont cohérents avec ceux constatés avec d'autres immunoglobulines humaines normales et ceux décrits dans la littérature. Néanmoins, le plan méthodologique de l'étude (absence de comparaison) ne permet pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance de XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

07 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 antigrippales et anti-pneumococciques. L'administration d'Ig humaines polyvalentes se fait soit par voie intraveineuse toutes les 3 ou 4 semaines (en milieu hospitalier), soit par voie sous-cutanée, en hebdomadaire ou toutes les 3 ou 4 semaines selon la spécialité. Le traitement doit assurer un taux d'IgG résiduel (c'est-à-dire avant l'injection suivante d'Ig) d'au moins 5 à 6 g/l et approchant 8 g/l. Après le début du traitement par Ig par voie IV, l'équilibre s'effectue en 3 à 6 mois. L'administration par voie sous-cutanée peut être substituée à la voie IV.

Déficit immunitaire primitif

Dans le déficit immunitaire primitif, l'intérêt du traitement substitutif du déficit humoral est établi³. 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.

Déficit immunitaire secondaire

Dans le déficit immunitaire secondaire, les recommandations nationales^{4,5} et internationales^{6,7}, 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 répétés chez les patients atteints de LLC ou de myélome.

Transplantation de CSH allogéniques

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

Place de XEMBIFY dans la stratégie thérapeutique

La spécialité XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications. Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe versus les autres immunoglobulines (IV ou SC) 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.

³ CEDIT, Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Déficiences immunitaires primitives 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

⁴ HAS – INCA- Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique, juin 2011. Consultable au lien http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf

⁵ 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

⁶ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Multiple myeloma. V1.2014.

⁷ National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2015.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- ▮ La spécialité XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est un médicament à visée préventive
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques qui sont les autres spécialités d'immunoglobulines IV ou SC.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

- ▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité des déficits immunitaires nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines,
- de leur faible prévalence
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais prenant en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de l'efficacité démontrée sur le taux global annuel d'infections bactériennes graves (critère de jugement clinique préconisé par les recommandations de l'EMA),
- de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et d'organisation des soins, par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales,

XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) est important dans les indications de l'AMM.

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.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée 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.

08.3 Population cible

La population cible de la spécialité XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée est représentée par les adultes et enfants atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires et nécessitant un traitement de substitution par immunoglobulines. L'introduction de XEMBIFY 200 mg/ml (immunoglobuline humaine normale) par voie sous-cutanée dans la stratégie thérapeutique de traitement des déficits immunitaires primitifs et secondaires n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission dans l'avis d'un comparateur récemment évalué (cf. avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2015 et du 6 décembre 2017 de la spécialité HYQVIA 100 mg/ml, solution injectable sous-cutanée).

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23/03/2022 Date d'examen : 01/06/2022
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	XEMBIFY 200 mg/ml, solution injectable sous cutanée 5 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 440 7 4) 10 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 440 8 1) 20 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 440 9 8) 50 mL en flacon (verre), boîte de 1 (CIP : 34009 302 441 0 4)
Demandeur	GRIFOLS France
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date : 17/12/2021 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée. Médicament dérivé du sang
Classification ATC	J06BA01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire