

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Immunoglobuline humaine normale

HYQVIA 100 mg/mL,

solution pour perfusion par voie sous-cutanée

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC)
- Adulte, adolescent et enfant (≥ 0 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par IgIV »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

La spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale), en traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV dans la PIDC de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans), est une alternative thérapeutique aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée ayant les mêmes indications.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative *versus* les autres immunoglobulines humaines normales disponibles (IV ou SC), le choix d'une Ig par rapport à une autre dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IgIV ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission, les incertitudes concernant le profil de sécurité et de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez les femmes enceintes et allaitantes persistent à ce jour. D'après la rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP, les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) contenue dans HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) doit être prescrit avec vigilance chez les femmes enceintes et allaitantes.

À noter que les immunoglobulines humaines normales (IV et SC) font l'objet de tensions d'approvisionnement récurrentes (voir références 10 et 11 du présent avis).

Service médi-
cal rendu
(SMR)

IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – du besoin médical actuellement couvert, du fait de la disponibilité de nombreuses alternatives thérapeutiques, – des résultats de l'étude pivot ADVANCE-1 ayant démontré une supériorité de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) <i>versus</i> placebo sur la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période en double-aveugle (différence moyenne : -21,8% ; IC95% [-34,45 ; -7,94] ; $p < 0,0045$), mais avec des limites méthodologiques notamment du fait d'un pourcentage de données manquantes sur l'analyse du critère de jugement principal, plus fréquentes dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) par rapport au groupe placebo (9,7% <i>versus</i> 2,8%) et imputées comme « absence de rechute », – de l'absence de données cliniques dans la population pédiatrique pour laquelle l'AMM a été extrapolée à partir des données cliniques observées chez l'adulte et dans d'autres pathologies, – de l'absence de données cliniques d'efficacité comparatives par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales disponibles administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, – du profil de tolérance globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment réactions au site de perfusion) et des troubles généraux (céphalées, pyrexie, diarrhée, entre autres), – de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq 1/160$) survenus chez un faible nombre de patients inclus dans les études, et de la détection transitoire d'anticorps neutralisants chez deux patients au cours de l'étude d'extension (suivi médian de 33 mois, avec 56,5% des patients exposés ≥ 2 ans), ne permettant pas de lever l'incertitude sur la tolérance à long terme de l'administration de la hyaluronidase humaine recombinante, sur la fertilité notamment, la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
Population cible	La population cible est estimée au maximum 2 600 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude de phase III comparative <i>versus</i> placebo chez l'adulte (étude ADVANCE-1)	10
3.2.2	Données d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent.	13
3.3	Profil de tolérance	13
3.3.1	Synthèse des données de tolérance	13
3.3.2	Plan de gestion de risques (PGR)	16
3.4	Données d'utilisation	16
3.5	Modification du parcours de soins	16
3.6	Programme d'études	17
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3	Service Médical Rendu	19
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5	Population cible	21
5.6	Demande de données	21
5.7	Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par IgIV »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique) (J06BA01) HYQVIA 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée – Boite de 1 flacon de 1,25 mL + 1 flacon de 25 mL contenant 2,5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 1 9) – Boite de 1 flacon de 2,5 mL + 1 flacon de 50 mL contenant 5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 2 6) – Boite de 1 flacon de 5 mL + 1 flacon de 100 mL contenant 10 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 3 3) – Boite de 1 flacon de 10 mL + 1 flacon de 200 mL contenant 20 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 4 0) – Boite de 1 flacon de 15 mL + 1 flacon de 300 mL contenant 30 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 5 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TAKEDA FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 16/05/2013 – Date d'extension d'indication dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (objet du présent dossier) : 25/01/2024 – PGR européen – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Prescription hospitalière • 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 humain (MDS)
Posologie dans l'indication évaluée	« Avant d'initier le traitement, la dose équivalente hebdomadaire doit être calculée en divisant la dose prévue par l'intervalle de dose prévu en semaines. L'échelle d'intervalle de dose typique pour HYQVIA est de 3 à 4 semaines. La dose sous-cutanée recommandée est de 0,3 à 2,4 g/kg de poids corporel par mois, administrés en 1 ou 2 séances sur 1 ou 2 jours. Le dosage doit être adapté en fonction de la réponse clinique ». Pour plus d'informations, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	HYQVIA associe une immunoglobuline humaine normale de type G (IgG), responsable de l'effet thérapeutique, à la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, le traitement est pris en charge en Allemagne, Pays-Bas, Espagne et Italie dans l'indication de l'AMM. – Aux États-Unis, extension d'indication dans la PIDC avec un libellé non superposable à l'AMM européenne : « <i>HYQVIA is indicated for the</i>

	<i>treatment of primary immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients two years of age and older and for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) as maintenance therapy to prevent relapse of neuromuscular disability and impairment in adults. HYQVIA is for subcutaneous use only. »</i>
Autres indications de l'AMM	HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) est également indiqué dans le « traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de : – déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps, – déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et présentant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS), soit d'un taux d'IgG sérique de < 4 g/L. »
Rappel des évaluations précédentes	Dans son avis d'inscription du 16/09/2015¹, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) à la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dans le traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) : – atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que : agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales, déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes, – en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. Dans son avis d'extension pédiatrique du 06/12/2017², la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de DIP avec production défailante d'anticorps et dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. La Commission a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients adultes uniquement avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes. Dans son avis de réévaluation du 22/11/2023³, la Commission a considéré que le SMR restait important dans les indications AMM de l'adulte et a octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles chez l'enfant et l'adolescent atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) du 16/09/2015. Disponible sur : https://www.hassante.fr/jcms/c_2559091/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) du 06/12/2017. Disponible sur : https://www.hassante.fr/jcms/c_2823770/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-immunoglobuline-humaine

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) du 22/11/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20295_HYQVIA_PIC_REEV_AvisDef_CT20295.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) est une neuropathie inflammatoire, rare, d'étiologie auto-immune.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le pronostic de la PIDC est très variable allant de formes paucisymptomatiques (10%) à expression sensitive avec peu d'ataxie, aux formes sévères (10%) entraînant un handicap important ou définitif⁴.

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 rechute (dans 30% des cas) ou de façon chronique et progressive (dans 60% des cas), ou de façon monophasique avec une récupération permanente généralement totale (dans 10% des cas)⁵. L'atteinte des nerfs crâniens est possible (dans 5 à 30% des cas). Des douleurs neuropathiques, une atteinte des muscles respiratoires et une atteinte infra-clinique du système nerveux central ont été décrites. Une atteinte du système nerveux autonome est également possible.

Chez l'enfant, la PIDC s'installe plus vite, avec une gêne plus importante pendant les crises, et des rechutes plus fréquentes.

Diagnostic

Le diagnostic de PIDC doit être suspecté devant l'installation progressive d'un déficit sensitif et moteur proximo-distal symétrique, associé à une diminution (ou abolition) des réflexes tendineux. L'examen clé dans le diagnostic de la PIDC est l'électroneuromyogramme (ENMG) qui met en évidence des anomalies de la conduction nerveuse. Les critères de référence pour le diagnostic de PIDC ont été révisés en septembre 2021 par l'*European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society* (EAN/PNS)⁶.

Épidémiologie

La PIDC est une maladie rare dont la prévalence et l'incidence sont respectivement comprises de 1 à 8,9 pour 100 000 habitants et de 0,15 à 1,6 pour 100 000 habitants/an. Il s'agit d'une maladie à prédominance masculine, avec un sexe ratio homme/femme compris entre 1,3 et 2,8. L'âge de survenue des premiers symptômes est d'environ 53 ans, avec des extrêmes allant de 8 à 80 ans⁷.

⁴ Uncini a, et al. « Minimal and asymptomatic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. » Clin Neurophysiol, 1999;110:694–8.

⁵ Orphanet : « Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique » mise à jour de décembre 2010 ; <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2932>

⁶ Van den Bergh PYK, et al., «European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision.,» J Peripher Nerv Syst., vol. 26, n° 13, pp. 242-268, 2021 Sep.

⁷ Rajabally YA, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. Muscle Nerve. 2009;39(4):432–8.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations françaises en vigueur issues du PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) de 2021⁸ et les recommandations européennes conjointes de l'EAN (*European Academy of Neurology*) et de la PNS (*Peripheral Nerve Society*) de 2021⁹, un traitement doit être instauré rapidement, afin de limiter la réponse immune pour prévenir la dégénérescence axonale compromettant la récupération.

Le choix du traitement dépend de la gravité de la maladie, des comorbidités du patient, de ses préférences, des contre-indications aux traitements et de l'organisation des soins. Le traitement immunomodulateur repose sur les immunoglobulines (intraveineuses [IgIV] ou sous-cutanées [IgSC]), la corticothérapie (orale ou IV) ou les échanges plasmatiques.

Le schéma thérapeutique repose sur :

- une phase d'attaque, dont l'objectif est d'améliorer l'état clinique du patient,
- suivie d'une phase d'entretien, dont l'objectif est d'obtenir une rémission de la maladie permettant l'interruption du traitement. Si l'obtention d'une rémission n'est pas possible, l'objectif sera alors de maintenir le meilleur niveau de capacités fonctionnelles à l'aide d'un traitement continu ou itératif. La phase d'entretien inclut une diminution des doses et/ou une augmentation des intervalles inter-cures, ainsi que la possibilité de relayer le traitement par voie SC au domicile du patient.

Chez l'adulte, le traitement d'attaque repose en première intention sur les IgIV ou sur les corticoïdes (formes orale ou IV), selon la forme de la maladie. Les IgIV sont proposées à la dose initiale de 2 g/kg de poids corporel sur 2 à 5 jours, en cures répétées (2 à 5 cures). Selon la réponse clinique du patient, la poursuite du traitement se fait à la dose de 2 g/kg de poids corporel toutes les 4 à 6 semaines ou à la dose de 1 g/kg de poids corporel toutes les 3 semaines (2 à 5 cures), jusqu'à amélioration clinique. Les cures sont réalisées en milieu hospitalier ou à domicile, après initiation en milieu médicalisé. Les corticoïdes (prednisone ou prednisolone) sont proposés sous forme orale à la dose initiale de 60 mg/jour ou de 1 mg/kg/jour. La durée de traitement à pleine dose avant une décroissance progressive ne peut être inférieure à 2 semaines (4 à 6 semaines en général) ou jusqu'à amélioration clinique. La décroissance progressive se fera au minimum sur 12 semaines. Des mesures doivent être systématiquement proposées lors d'une corticothérapie prolongée afin de limiter la survenue d'événements indésirables (prise de poids, diabète cortico-induit, ostéoporose, etc.). D'autres corticoïdes (méthylprednisolone en bolus ou dexaméthasone, en traitement discontinu) peuvent également être proposés en alternative aux corticoïdes oraux. Les IgIV seront préférentiellement proposées aux patients ayant des contre-indications à la corticothérapie à long terme. L'association des corticoïdes et des IgIV peut également être mise en place. Les échanges plasmatiques sont utilisés en deuxième intention, après échec de traitements conventionnels, seuls ou en association, à la fréquence de 2 à 3 échanges par semaine.

En l'absence de rémission clinique, le maintien d'un traitement immunomodulateur au long cours est nécessaire. Le traitement d'entretien repose sur les IgIV, les immunoglobulines sous-cutanées, les corticoïdes ou les échanges plasmatiques. Les IgIV peuvent être administrées à la dose de 1 g/kg de poids corporel toutes les 3 semaines ou à des doses plus faibles sur une durée plus longue (0,4 à 1 g/kg de poids corporel toutes les 2 à 6 semaines). Les IgSC peuvent être administrées à la même dose que la dose d'IgIV précédemment reçue ou, en cas d'inefficacité, à une dose plus élevée (> 20 à 30

⁸ Centre de Référence des Maladies Rares « Neuropathies périphériques rares » CHU Bicêtre. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Polyradiculoneuropathie Inflammatoire Demyélinisante Chronique. Avril 2021.

⁹ Van den Bergh PYK, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol. 2021 ;28(11):3556-3583.

g/perfusion) en fractionnant les doses, augmentant la fréquence, ou en ayant recours à différents sites d'injection. Une réévaluation périodique du traitement est nécessaire (tous les 3 à 6 mois), afin de réévaluer la dose et d'évaluer le risque d'événements indésirables graves et la dépendance aux traitements.

Des traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés hors AMM, en cas d'échec aux traitements conventionnels ou en *add-on* des traitements d'entretien, avec un faible niveau de preuve : azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate mofétil et rituximab. Le recours à ces traitements se fera au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ou après avis d'un centre de référence pour les formes sévères et réfractaires.

Chez l'enfant, les molécules utilisées en traitement d'attaque sont les mêmes que celles utilisées chez l'adulte. Les IgIV sont le traitement d'attaque le plus utilisé en première intention. La corticothérapie peut être utilisée bien qu'aucune étude à haut niveau de preuve n'ait été publiée. A noter qu'avec la corticothérapie, des événements indésirables sévères à long terme et un risque de rechute lors de la décroissance peuvent être observés. Les échanges plasmatiques sont indiqués en troisième intention, chez les patients ne répondant pas aux IgIV ou aux corticoïdes et présentant des formes sévères, et ne peuvent pas être utilisés au long cours.

En traitement d'entretien, les IgIV, les immunoglobulines sous-cutanées, les corticoïdes ou les échanges plasmatiques peuvent être proposés, ainsi que des traitements immunosuppresseurs. Cependant, aucun essai clinique n'a été réalisé dans cette population et la toxicité à long terme n'a pas été évaluée. La décision d'instaurer ces traitements sera prise au cas par cas après avis auprès d'un centre de référence.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunoglobulines humaines administrées par voie sous-cutanée				
HIZENTRA 200 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) CSL Behring	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) [...] 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 (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV
Immunoglobulines humaines administrées par voie intraveineuse				
TEGELINE 50 mg/mL* (immunoglobuline humaine normale) LFB- Biomédicaments	Traitement immunomodulateur [...] Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).	27/01/2010 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR IV dans la prise en charge des PIDC.
PRIVIGEN 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) CSL Behring	Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents	16/10/2013 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport à TEGELINE

OCTAGAM 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>	(0 - 18 ans) en cas de [...] Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).	04/02/2015 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV (TEGELINE, PRIVIGEN).
CLAIRYG 50 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>LFB- Biomédicaments</i>		06/12/2017 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV (OCT AGAM, TEGELINE, PRIVIGEN)
GAMUNEX 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols</i>		04/09/2019 Inscription	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV et SC
KIOVIG 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Takeda France</i>		04/09/2019 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV.
FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols</i>		23/10/2019 Extension d'indication	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV.
INTRATECT 50 et 100 g/L (immunoglobuline humaine normale) <i>Biotest Pharma</i>		05/10/2022 Inscription	Important (pas d'ISP)	ASMR V par rapport aux autres IgIV et SC.

* : le RCP de la spécialité ne fait pas référence à la population pédiatrique.

L'ensemble des immunoglobulines humaines normales présentées dans le tableau 1 ci-dessus sont prises en charge par la solidarité nationale à ce jour. À noter que les immunoglobulines humaines normales IV et SC font l'objet de tensions d'approvisionnement récurrentes^{10,11}.

Les corticoïdes disposant d'une AMM dans la PIDC sont : CORTANCYL (prednisone) et ses génériques, SOLUPRED (prednisolone) et ses génériques, BETNESOL (bétaméthasone), CELESTENE (bétaméthasone) et ses génériques, MEDROL (méthylprednisolone) et DECTANCYL (dexaméthasone). Ils ont tous un SMR important et sont considérés comme des CCP. À noter qu'ils ne sont pas recommandés dans les formes motrices pures.

➔ Traitements non-médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux utilisé en relais des IgIV. En effet, les échanges plasmatiques sont des traitements de la PIDC pour les populations de patients non répondeurs aux IgIV et aux corticoïdes, ils ne se situent pas au même stade de la stratégie thérapeutique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles, les autres immunoglobulines humaines normales administrées par IV et SC. Néanmoins, en raison des tensions récurrentes d'approvisionnement, il persiste un besoin à disposer de nouvelles immunoglobulines humaines normales dans cette indication.

¹⁰ ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. Disponible sur : [Actualité - Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications - ANSM](#) (consulté en ligne le 22/01/2025).

¹¹ ANSM. Immunoglobulines sous-cutanées - Recommandations d'utilisation chez les patients atteints de PIDC dans un contexte de tension d'approvisionnement. Disponible sur : [Actualité - Immunoglobulines sous-cutanées - Recommandations d'utilisation chez les patients atteints de PIDC dans un contexte de tension d'approvisionnement - ANSM](#) (consulté en ligne le 22/01/2025).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'extension d'indication de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) repose sur :

- une étude pivot de phase III, étude ADVANCE-1 (ou étude 161403), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) en traitement d'entretien de la PIDC comparativement à un placebo sur une période allant jusqu'à 6 mois,
- suivie d'une étude d'extension non comparative en ouvert (étude 161505), dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) en traitement d'entretien de la PIDC. Compte-tenu de l'objectif principal de cette étude, les données seront présentées au paragraphe « 3.3. Profil de tolérance » de cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase III comparative *versus* placebo chez l'adulte (étude ADVANCE-1)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III comparative *versus* placebo, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'immunoglobuline humaine normale (HYQVIA) chez des patients adultes atteints de PIDC dans la prévention des rechutes.

La durée de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude était de 6 mois au maximum, en l'absence de rechute.

L'étude a débuté le 15/12/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 06/10/2022.

L'étude comportait 3 phases :

- Une phase de pré-randomisation de 8 semaines,
- Une phase de traitement en double-aveugle jusqu'à 6 mois - Epoch 1 - par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) administré par voie SC, afin d'évaluer son efficacité en traitement d'entretien dans la PIDC,
- Une phase de traitement en ouvert pour les patients ayant rechuté¹² lors de la phase Epoch 1 de 6 mois - Epoch 2 - par KIOVIG ou GAMMAGARD (immunoglobuline humaine normale), administré par voie IV afin d'évaluer son efficacité dans la PIDC en termes de troubles neuromusculaires.

Traitements reçus

Au cours de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1, un total de 138 patients adultes a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir par voie SC toutes les 2, 3 ou 4 semaines :

- Groupe HYQVIA (N=67 patients) : immunoglobuline humaine normale à 10%, à la dose équivalente à la dose mensuelle d'IgIV administrée lors de la phase de pré-randomisation. L'administration de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) était séquentielle car précédée d'une administration sous-cutanée de hyluronidase humaine recombinante (rHuPH20) à la dose de 80 U/g d'IgG,

¹² Une rechute était définie comme une aggravation de l'incapacité fonctionnelle définie par une augmentation d'au moins 1 point du score INCAT ajusté par rapport au score de référence sur 2 mesures consécutives réalisées à moins de 7 jours d'intervalle.

- Groupe placebo (N=71 patients) : solution d'albumine à 0,25%, au volume de perfusion calculé sur la base de la dose mensuelle d'IgIV administrée lors de la phase de pré-randomisation. L'administration du placebo était précédée d'une administration sous-cutanée de rHuPH20 à la dose de 80 U/10 mL.

L'initiation de traitement par IgSC était réalisée au centre d'étude ou en milieu hospitalier. Les administrations suivantes pouvaient être réalisées au domicile du patient ou poursuivies au même endroit.

Au cours de la période Epoch 2, les patients pouvaient recevoir par voie IV une immunoglobuline humaine normale à 10% (KIOVIG ou GAMMAGARD), à la dose d'induction de 2 g/kg de poids corporel pendant 2 à 5 jours consécutifs, suivie de doses d'entretien équivalentes à la dose mensuelle d'IgIV administrée lors de la phase de pré-randomisation, toutes les 3 semaines pendant 6 mois.

Les traitements prophylactiques suivants n'étaient pas autorisés au cours de l'étude : corticoïdes systémiques au cours de 8 semaines précédant la visite de sélection, traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs au cours des 6 mois précédant la visite de sélection et au cours de l'étude, échange plasmatique au cours des 3 mois précédant la visite de sélection et au cours de l'étude.

Population de l'étude

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de ≥ 18 ans, avoir un diagnostic documenté d'une PIDC certaine ou probable (selon les critères *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) et PNS 2010), avoir précédemment répondu au traitement par IgG (défini comme une résolution partielle ou complète des symptômes et déficits neurologiques) et recevant des doses stables d'IgIV correspondantes à une dose mensuelle cumulée de 0,4 à 2,4 g/kg de poids corporel administrée pendant au moins 12 semaines avant la visite de sélection (fréquence d'administration des IgIV comprise entre 2 à 6 semaines), avoir un score d'incapacité INCAT¹³ compris entre 0 et 7 (les patients avec des scores INCAT de 0 à 2 lors de la visite de sélection et/ou à l'inclusion devaient avoir en sus des antécédents d'incapacité significative tels que définis par un score d'invalidité INCAT ≥ 2 documenté dans leur dossier médical). Ont été exclus, les patients avec un diagnostic de PIDC focale atypique ou sensorielle atypique et les femmes enceintes.

Seules les données de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1 seront décrites dans le présent avis, la période Epoch 2 n'évaluant pas HYQVIA (immunoglobuline humaine normale).

La population analysée de la période de traitement Epoch 1 est la population en intention de traiter modifiée (mITT), définie par tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose des traitements alloués par randomisation. Elle incluait 132 patients, dont 62 dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 70 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des 132 patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'inclusion. L'âge médian des patients était de 56,0 ans (min-max : 19 ; 86 ans) et la majorité des patients était des hommes (56,1%). Le délai médian depuis les premiers symptômes de PIDC était de 4,1 ans (min-max : 0,2 ; 29,2 ans) et le délai médian depuis le diagnostic de PIDC de 2,3 ans (min-max : 0,2 ; 19,6 ans). L'âge moyen (ET) des patients au moment du diagnostic de PIDC était de 50,3 (13,9) ans. A l'inclusion, le score INCAT ajusté moyen (ET) était de 2,9 (1,4).

Un total de 99,2% (131/132) des patients a reçu un traitement antérieur. Parmi eux, la totalité (100%) a reçu des immunoglobulines. Les autres traitements antérieurs les plus fréquemment reçus ont été les suivants (fréquence $\geq 10\%$) : prégabaline (16,7%), paracétamol (11,4%) et acide acétylsalicylique (10,6%). Un total de 89,4% (118/132) des patients a reçu un traitement concomitant au cours de l'étude.

¹³ Le score INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) permet de mesurer l'invalidité des membres supérieurs et inférieurs. Chaque région étant scorée de 0 (absence d'invalidité) à 5 (invalidité maximum), pour un score total compris entre 0 et 10.

Les traitements concomitants les plus fréquemment reçus ont été (fréquence $\geq 15\%$) : paracétamol (20,5%) et prégabaline (17,4%).

Aucun patient n'a reçu d'échange plasmatique au cours des 6 mois précédant la visite de sélection ; 10,6% (14/132) des patients ont reçu des corticostéroïdes et 99,2% (131/132) des IgG au cours des 6 mois précédant la visite de sélection.

Au total, 99,3% (1245/1246) des administrations ont été réalisées au site d'étude ou en milieu hospitalier et 0,6% (8/1246) au domicile des patients, dont aucune pour HYQVIA (immunoglobuline humaine normale). L'intervalle de dose majoritaire était toutes les 4 semaines (87,9%) et la majorité des patients (91,4%) ne s'auto-administraient pas le traitement.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rechute à l'issue de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1, correspondant à une aggravation de l'incapacité fonctionnelle de la PIDC définie par une augmentation du score INCAT ajusté¹⁴ ≥ 1 point lors de deux évaluations consécutives obtenues à moins de 7 jours d'intervalle, dans la population mITT¹⁵.

Les données manquantes en termes de statut de rechute¹⁶ pour l'analyse du critère de jugement principal ont été imputées comme « absence de rechute ». Des analyses de sensibilité prévues au protocole pour le critère de jugement principal ont été réalisées à l'aide d'un test du chi-deux sur différents scénarios (imputation des données manquantes comme « rechute », cas observés et rechute définie comme une augmentation du score INCAT ajusté ≥ 1 point lors d'une évaluation unique).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (secondaires et tertiaires) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

La proportion de patients ayant rechuté à l'issue des 6 mois de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1 a été de 9,7% (6/62) dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et de 31,4% (22/70) dans le groupe placebo.

La supériorité de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) a été démontrée par rapport au placebo sur la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1 avec une différence moyenne de -21,8% (IC95% [-34,45 ; -7,94] ; $p < 0,0045$) (inférieure à la taille d'effet relative du taux de rechute de 29%).

Le pourcentage de données manquantes en termes de statut de rechute était de 9,7% (6/62) dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 2,9% (2/70) dans le groupe placebo.

À noter que les analyses de sensibilité prévues au protocole ont rapporté les résultats suivants sur la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période de traitement Epoch 1, avec imputation des données manquantes comme « rechute » : 19,4% (12/62) dans le groupe HYQVIA

¹⁴ Pour le score INCAT d'invalidité ajusté, le score des membres inférieurs reste inchangé par rapport à celui de l'échelle INCAT d'invalidité. En revanche, le score correspondant aux membres supérieurs est recalculé après exclusion du score égal à 1 (symptômes subjectifs n'affectant aucune des 4 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).

¹⁵ La population mITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu un traitement au cours de la période en double-aveugle.

¹⁶ Une donnée manquante en termes de statut de rechute était définie par l'absence de données sur le score INCAT à l'inclusion, ou après l'inclusion ou par l'absence de score INCAT de confirmation en présence d'un score INCAT anormal dans l'intervalle des 7 jours entre les deux évaluations consécutives.

(immunoglobuline humaine normale) *versus* 34,3% (24/70) dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -14,9% (IC95% [-29,04 ; 0,33]), non statistiquement significative.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ADVANCE-1 (161403) et sa phase d'extension (161505), dans des analyses exploratoires à l'aide de questionnaires non spécifiques : SF-36 et EQ-5D. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

La satisfaction des patients a été analysée à l'aide du questionnaire TSQM-9¹⁷ (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*). Les préférences du patient vis-à-vis du traitement ont été analysées à l'aide d'un questionnaire de préférence non validé portant sur le lieu d'administration du traitement, le nombre d'administrations et la commodité d'emploi. Ces deux paramètres ayant été analysés dans des analyses exploratoires, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Données d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent.

Aucune donnée sur la population pédiatrique n'a été fournie par le laboratoire à l'appui de sa demande d'extension d'indication, bien que celle-ci inclut l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans).

Considérant d'une part que la physiopathologie et la réponse aux traitements de la PIDC (Ig, corticoïdes, échange plasmatique) sont similaires entre la population adulte et la population pédiatrique, et d'autre part l'expérience clinique ainsi que le profil de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) favorable en pédiatrie dans le déficit immunitaire primitif, l'EMA a considéré que les données d'efficacité et de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez l'adulte dans la PIDC pouvaient être extrapolées aux enfants/adolescents de moins de 18 ans. A noter que les études portant sur HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) n'ont pas inclus de patients âgés de moins de 2 ans.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Synthèse des données de tolérance

3.3.1.1 Étude de phase III comparative *versus* placebo chez l'adulte (étude ADVANCE-1)

La population de tolérance¹⁸ était composée de 132 patients, dont 62 patients dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 70 patients dans le groupe placebo. Parmi eux, 77,4% (48/62) du groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 65,7% (46/70) du groupe placebo ont terminé la période en double-aveugle Epoch 1. Parmi les patients ayant arrêté prématurément la période de traitement en double-aveugle Epoch 1, 4,5% (6/132) ont retiré leur consentement et 3,0% (4/132) se sont retirés pour événement indésirable (EI) ou sur décision médicale.

La durée d'exposition médiane au traitement de l'étude était de 6,2 mois (min-max : 0,03 ; 7,26 mois) et la majorité des patients était exposée entre 3 à < 6 mois (13,6%).

¹⁷ Le questionnaire *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSMQ-9) évalue la satisfaction des patients vis-à-vis d'un traitement à l'aide de 9 items portant sur 3 dimensions (efficacité du traitement, commodité d'emploi et satisfaction globale). Le score total varie de 0 (pas satisfait) à 100 (très satisfait).

¹⁸ La population de tolérance correspond à l'ensemble des patients ayant reçu le traitement de l'étude en double-aveugle.

Un total de 1 247 injections a été administré. Parmi elles, 5,8% (72/1247) ont conduit à une interruption, ou un arrêt de traitement ou une réduction du débit de perfusion, et parmi elles, 0,3% (4/1247) l'ont été pour intolérance au traitement (sans plus de précision). La proportion d'interruptions/arrêts de traitement ou réductions du débit de perfusion était similaire dans les 2 groupes (HYQVIA/placebo : 6,2% *versus* 5,4%).

Au total, 67,4% (89/132) des patients de l'étude ont rapporté un EI. La proportion de patients ayant rapporté un EI était plus élevée dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) que dans le groupe placebo (79,0% *versus* 57,1%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants (fréquence $\geq$ 5%) : céphalées (12,1%), nausées (6,8%), fatigue et fièvre (6,1% chacun) et douleur au site d'injection (5,3%). Parmi l'ensemble des patients, 43,2% (57/132) ont rapportés des EI considérés comme liés au traitement de l'étude.

Un total de 5,3% (7/132) des patients a rapporté un EI grave (EIG). La proportion de patients ayant rapporté un EIG était plus faible dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, otite moyenne chronique et accident cérébrovasculaire) que dans le groupe placebo (arythmie et rechute de PIDC) (3,2% *versus* 7,1%). La totalité de ces EIG ont été considérés comme possiblement liés au traitement de l'étude.

Un total de 3,0% (4/132) des patients a arrêté le traitement pour EI (rash cutané, accident vasculaire cérébral, œdème et douleur au site d'injection). La totalité des EI a été considéré comme liée au traitement de l'étude et a été résolu, à l'exception du rash cutané.

Au total, 6,1% (8/132) des patients ont développé des anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq$ 1/160), dont 7 patients dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 1 patient dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant développé des anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq$ 1/160) ont été les suivants : réaction au site d'injection et tremblement (25,0% chacun). Aucun patient du groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) n'a rapporté de réaction allergique, de réaction médiée par le complexe immunitaire (locale ou systémique) ou d'événement thromboembolique, ni n'a développé d'anticorps neutralisants.

Aucun décès n'a été observé au cours de la période de traitement en double-aveugle Epoch 1 dans les 2 groupes de traitement.

3.3.1.2 Étude d'extension de phase IIIb non comparative en ouvert (étude 161505)

Il s'agit d'une étude d'extension de l'étude ADVANCE-1 (étude 161403) non comparative, en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez des patients adultes en traitement d'entretien de la PIDC.

Pour être inclus, les patients devaient avoir terminé la période de traitement en double-aveugle Epoch 1 de l'étude pivot ADVANCE-1, sans aggravation de leur PIDC.

Les patients recevant HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) lors de l'étude pivot ADVANCE-1 poursuivaient le traitement selon les mêmes modalités d'administration. Les patients recevant le placebo lors de l'étude pivot ADVANCE-1 recevaient HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) par voie SC toutes les 2, 3 ou 4 semaines, séquentiellement car précédée par une administration SC de rHuPH20 à la dose de 80 U/g d'IgG. Les administrations pouvaient être réalisées au centre d'étude, en milieu hospitalier ou au domicile des patients, à l'exception des deux premières administrations pour surveillance. Après 12 semaines de traitement dans l'étude d'extension, la fréquence d'administration pouvait être modifiée, selon les préférences du patient.

Au total, 86 patients de l'étude pivot ADVANCE-1 étaient éligibles pour entrer dans l'étude d'extension. Parmi eux, 85 (98,8%) ont reçu le traitement de l'étude d'extension, dont 43 patients ayant précédemment été traités par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 42 patients ayant précédemment

étaient traités par placebo, constituant la population de tolérance¹⁹. Les caractéristiques des patients de l'étude d'extension étaient similaires à celles des patients de l'étude pivot ADVANCE-1. L'âge médian des patients était de 55 ans (min-max : 20 ; 85 ans).

La totalité des patients ont prématurément arrêté l'étude, dont 41,2% (35/85) par le promoteur²⁰, 24,7% (21/85) sur décision médicale (dont 8 patients étaient en rechute et 6 en rémission) et 22,4% (19/85) pour retrait du consentement.

La durée d'exposition médiane au traitement de l'étude était de 33,1 mois (min-max : 0 ; 77,3 mois) et la majorité des patients a été exposée plus de 6 mois (94,1%). La majorité des patients avait un intervalle de dose de 4 semaines (88,2%).

Un total de 3 487 injections a été administré. Parmi elles, 88,0% (3070/3487) ont été réalisées au site d'étude et 11,9% (416/3487) au domicile du patient. A noter que 3,5% (123/3487) ont conduit à une interruption/arrêt de traitement ou une réduction du débit de perfusion, dont 0,1% (3/3487) l'ont été pour intolérance au traitement.

Un total de 89,4% (76/85) des patients a rapporté un EI. La proportion de patients ayant rapporté un EI dans le groupe précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) était plus élevée que dans le groupe précédemment traité par placebo (93,0% *versus* 85,7%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants (fréquence ≥ 10%) : céphalées (27,1%), COVID-19 (22,4%), fièvre (20,0%), érythème au site d'injection (15,3%), arthralgie, fatigue et diarrhée (14,1% chacun) et nausées (12,9%). La diarrhée était plus fréquente dans le groupe précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, 16,3% *versus* 11,9%). Parmi l'ensemble des patients, 60,0% (51/85) ont rapportés des EI considérés liés au traitement de l'étude.

Un total de 23,5% (20/85) des patients a rapporté un EIG. La proportion de patients ayant rapporté un EIG dans les groupes précédemment traités par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, insuffisance cardiaque, tachycardie sinusale, œdème papillaire, diarrhée, douleurs abdominales, COVID-19, infection du tractus urinaire, troubles du disque intervertébral, syndrome de la coiffe des rotateurs, syndrome du cône médullaire, syncope, dépression, polype vaginal, hypoventilation et maladie pulmonaire obstructive chronique) ou placebo (fibrillation ventriculaire, hernie inguinale, tuberculose pulmonaire, infection cutanée, lupus érythémateux systémique, fibromyalgie, infarctus du myocarde, cholangiocarcinome et lymphome à cellules du manteau) était similaire (23,3% *versus* 23,8%). A noter que 2 EIG rapportés chez les patients précédemment traités par placebo ont été considérés comme possiblement liés au traitement de l'étude : infection cutanée de la région abdominale apparue dans les 24 heures suivant l'administration, traitée par traitement médicamenteux et résolue, et syndrome douloureux sévère causé par une fibromyalgie apparu dans les 72 heures suivant l'administration et résolue contre 1 EIG rapporté chez les patients précédemment traités par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) : insuffisance cardiaque chez une femme de 70 ans apparue dans les 72 heures après l'administration, résolu avec séquelles.

Un total de 7,1% (6/85) des patients a arrêté le traitement pour EI (cholangiocarcinome, lymphome à cellules du manteau, PIDC et douleur abdominale). Parmi eux, 2,4% (2/85) ont été considérés comme possiblement liés au traitement de l'étude (augmentation de la faiblesse de la main apparue dans les 72 heures suivant l'administration chez une femme de 43 ans précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale), résolue avec séquelles, et insuffisance cardiaque ; voir supra).

¹⁹ La population de tolérance correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'étude d'extension et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

²⁰ L'étude a été prématurément arrêtée par le promoteur afin d'éviter de manquer des occasions de « congé de traitement » pour évaluer si les patients avaient encore besoin de recevoir un traitement par IgG ou s'ils étaient en rémission.

Un (1,3%) décès a été rapporté chez un patient ayant précédemment été traité par placebo (cholangiocarcinome) mais n'a pas été considéré comme lié au traitement de l'étude. Aucun décès n'a été rapporté dans le groupe précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale).

Au total, 16,7% (14/85) des patients ont développé des anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq 1/160$), dont 12 dans le groupe précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 2 dans le groupe précédemment traité par placebo. Deux (2,4%) patients du groupe précédemment traité par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale), positifs aux anticorps anti-rHuPH20 (des semaines 12 à 160 pour l'un et dès l'inclusion pour l'autre), ont développé des anticorps neutralisants (de la semaine 96 à la semaine 108). Il n'y a pas eu réponse immunitaire complexe (locale ou systémique) ou de réaction allergique. Aucun des patients du groupe précédemment traité par placebo n'a développé d'anticorps neutralisants.

3.3.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de HYQVIA (version 16.0 du 31/07/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions allergiques/d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, en particulier chez les patients présentant un déficit en IgA – Réactions au site de perfusion (fuite au site de perfusion) – Événements thromboemboliques
Risques importants potentiels	– Erreur d'administration du médicament : séquence d'administration incorrecte des produits
Informations manquantes	– Informations limitées sur la tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes – Informations limitées sur la tolérance chez les nouveau-nés ou les nourrissons de moins de 2 ans et sur le traitement à long terme chez les patients de moins de 18 ans – Données cliniques limitées sur les réactions locales et systémiques à long terme liées au développement potentiel d'anticorps anti-rHuPH20

Depuis la précédente évaluation par la Commission, les éléments suivants ont été retirés du PGR :

- Risques importants identifiés : réponse immunitaire altérée (efficacité réduite des vaccins vivants atténués tels que rougeole, oreillons, rubéole et varicelle et interférence avec les tests sérologiques après perfusion d'immunoglobuline), hémolyse/anémie hémolytique et syndrome de méningite aseptique (AMS),
- Risques importants potentiels : agents infectieux transmissibles, propagation de l'infection localisée et dysfonctionnement/insuffisance rénale.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

La spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard de ses propriétés pharmacocinétiques lui conférant la possibilité d'une administration par voie SC toutes les 3 à 4 semaines. Son mode d'administration lui permet une utilisation à domicile, bien que celle-ci doive être instaurée et surveillée par un médecin expérimenté. Le patient sera formé aux techniques de perfusion, à l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue, à la tenue d'un carnet de traitement, à la reconnaissance d'effets indésirables

sévères et aux mesures à prendre en cas d'apparition de ceux-ci (se référer au RCP pour plus de précision).

À noter que l'administration de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) implique la réalisation de 2 injections successives à l'aide de la même aiguille : injection de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) suivie de l'injection de l'immunoglobuline humaine normale à 10%.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TAK-771-3002	Étude de phase III en ouvert, pour l'évaluation de l'efficacité, la sécurité et la tolérance de HYQVIA pour le traitement de la PIDC et de la neuropathie motrice multifocale (NMM) au sein de la population japonaise	Estimation de fin de l'étude : juin 2025
TAK-771-5008	Étude en vie réelle menée à l'échelle mondiale pour l'évaluation de l'utilisation et de l'impact clinique de HYQVIA chez les patients atteints de PIDC lors du passage d'une thérapie antérieure vers HYQVIA	Non renseigné
TAK-771-4001	Étude prospective, non interventionnelle, multicentrique aux Etats-Unis pour évaluer le bénéfice clinique et rapporté par les patients utilisant le dispositif médical HyHub en pratique courante chez les patients atteints de PIDC	Non renseigné
CCR-2022-200301	Étude collaborative sur l'expérience patient avec Inspire (plateforme digitale réunissant les communautés de patients et professionnels de santé)	Non renseigné

➔ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours chez les patients atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires.

4. Discussion

Au total, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (étude ADVANCE-1) chez 132 patients adultes atteints de PIDC sur la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période de traitement en double-aveugle : 9,7% (6/62) dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et de 31,4% (22/70) dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -21,8% (IC95% [-34,45 ; -7,94] ; $p < 0,0045$), inférieure à la taille d'effet relative de 29%.

Les données manquantes sur le statut de rechute était de 9,7% (6/62) pour le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) et 2,9% (2/70) pour le groupe placebo, avec imputation en « absence de rechute ». A noter que les analyses de sensibilité prévues au protocole sur le critère de jugement principal avec imputation des données manquantes en « rechute » ont suggéré une différence moyenne de -14,9% (IC95% [-29,04 ; 0,33]), non statistiquement significative.

Aucune donnée clinique n'a été fournie chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, bien que l'AMM autorise l'administration de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dès la naissance, l'EMA ayant considéré que les données d'efficacité et de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez l'adulte dans la PIDC pouvaient être

extrapolées aux enfants/adolescents de moins de 18 ans. A noter que les études portant sur HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) n'ont pas inclus de patients âgés de moins de 2 ans.

Les effets indésirables observés au cours des études fournies étaient similaires à ceux rapportés dans le RCP. Le profil de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) observé dans ces études apparaît cohérent avec ceux observés des autres immunoglobulines humaines normales (IV ou SC) décrits dans la littérature et/ou dans les précédentes évaluations de la Commission.

Entre 6 à 17% des patients des études fournies ont développé des anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq 1/160$), avec une proportion (environ 9%, soit 2 patients) ayant développé des anticorps neutralisants de manière transitoire, sans augmentation de l'incidence ou la sévérité des EI. Le PGR de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) précise que les informations sur les réactions locales et systémiques à long terme liées au développement d'anticorps anti-rHuPH20 restent limitées.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission, les incertitudes concernant le profil de sécurité et de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez les femmes enceintes et allaitantes persistent à ce jour. D'après la rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP, les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) contenue dans HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) doit être prescrit avec vigilance chez les femmes enceintes et allaitantes.

Même si une meilleure observance peut être attendue compte-tenu de l'espacement des injections, il convient de préciser que cette propriété pharmacocinétique est obtenue grâce à la hyaluronidase humaine recombinante, ce qui implique la réalisation de 2 injections successives sur le même site d'administration, au lieu d'une seule, contrairement aux immunoglobulines administrées de façon hebdomadaire. Par ce mécanisme, le volume d'administration est de fait augmenté, ce qui allonge le temps consacré à cette injection.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- absence de donnée comparative *versus* les autres immunoglobulines humaines normales (IV ou SC) ayant les mêmes indications, bien que des comparaisons aient été possibles,
- aucun patient âgé de moins de 18 ans n'a été inclus dans les études,
- dans l'étude ADVANCE-1, des données manquantes sur l'analyse du critère de jugement principal plus fréquentes dans le groupe HYQVIA (9,7% *versus* 2,8%) et imputées comme « absence de rechute », favorisant le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) ; de plus, sur les 6 patients du groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) ayant des données manquantes, 33,3% avaient une aggravation de leur PIDC,
- une minorité de perfusions de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) ayant été réalisées à domicile (environ 12% dans l'étude 161505 et aucune dans l'étude ADVANCE-1), ne permettant pas de quantifier l'impact sur l'organisation des soins,
- l'absence de données de qualité de vie robustes,
- l'absence de recul sur la tolérance à long terme liée à une administration prolongée en sous-cutanée de la hyaluronidase humaine recombinante, avec une exposition moyenne au cours de l'étude 161505 à long terme de 2,5 ans (avec 56,5% des patients exposés ≥ 2 ans) ; le traitement pouvant être prescrit au long cours,

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie.

L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré, bien qu'attendu au regard des propriétés pharmacocinétiques de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale), en traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV dans la PIDC de l'adulte, de l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans), est une alternative thérapeutique aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée ayant les mêmes indications.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative *versus* les autres immunoglobulines humaines normales disponibles (IV ou SC), le choix d'une Ig par rapport à une autre dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IgIV ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.

Depuis les précédentes évaluations par la Commission, les incertitudes concernant le profil de sécurité et de tolérance de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) chez les femmes enceintes et allaitantes persistent à ce jour. D'après la rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP, les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) contenue dans HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) doit être prescrit avec vigilance chez les femmes enceintes et allaitantes.

À noter que les immunoglobulines humaines normales IV et SC font l'objet de tensions d'approvisionnement récurrentes^{21,22}.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dans le périmètre retenu sont les CCP cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La PIDC est une maladie grave, progressive et invalidante pouvant être à l'origine d'un handicap moteur qui détériore de manière importante la qualité de vie des patients et de leur entourage.

²¹ ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications. Disponible sur : [Actualité - Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications - ANSM](#) (consulté en ligne le 22/01/2025).

²² ANSM. Immunoglobulines sous-cutanées - Recommandations d'utilisation chez les patients atteints de PIDC dans un contexte de tension d'approvisionnement. Disponible sur : [Actualité - Immunoglobulines sous-cutanées - Recommandations d'utilisation chez les patients atteints de PIDC dans un contexte de tension d'approvisionnement - ANSM](#) (consulté en ligne le 22/01/2025).

- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention dans le traitement d'entretien de la PIDC après stabilisation par IgIV.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la PIDC et de sa faible prévalence,
- du besoin médical actuellement couvert par les alternatives mais prenant en compte les tensions d'approvisionnement récurrentes,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte-tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales disponibles (IV ou SC), en l'absence de comparaison vis-à-vis de celles-ci,
 - d'un impact supplémentaire sur l'organisation du système de soins et sur le parcours de soins et de vie des patients. En effet, les propriétés pharmacocinétiques de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) permettent un espacement mensuel des doses mais nécessite en contrepartie 2 injections successives (une 1^{ère} injection d'hyaluronidase humaine recombinante suivie d'une 2^{ème} injection d'immunoglobuline humaine normale) ce qui implique de fait une augmentation du temps et du volume d'administration.

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée, est important dans le traitement immunomodulateur de l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par IgIV.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement immunomodulateur de l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteint de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par IgIV et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du besoin médical actuellement couvert, du fait de la disponibilité de nombreuses alternatives thérapeutiques,
- des résultats de l'étude pivot ADVANCE-1 ayant démontré une supériorité de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) *versus* placebo sur la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période en double-aveugle (différence moyenne : -21,8% ; IC95% [-34,45 ; -7,94] ; $p < 0,0045$), mais avec des limites méthodologiques notamment du fait d'un pourcentage de données manquantes sur l'analyse du critère de jugement principal, plus fréquentes

dans le groupe HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) par rapport au groupe placebo (9,7% *versus* 2,8%) et imputées comme « absence de rechute »,

- de l'absence de données cliniques dans la population pédiatrique pour laquelle l'AMM a été extrapolée à partir des données cliniques observées chez l'adulte et dans d'autres pathologies,
- de l'absence de données cliniques d'efficacité comparatives par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales disponibles administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée,
- du profil de tolérance globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment réactions au site de perfusion) et des troubles généraux (céphalées, pyrexie, diarrhée, entre autres),
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 (titre $\geq 1/160$) survenus chez un faible nombre de patients inclus dans les études, et de la détection transitoire d'anticorps neutralisants chez deux patients au cours de l'étude d'extension (suivi médian de 33 mois, avec 56,5% des patients exposés ≥ 2 ans), ne permettant pas de lever l'incertitude sur la tolérance à long terme de l'administration de la hyaluronidase humaine recombinante, sur la fertilité notamment,

la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) 100 mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

5.5 Population cible

La population cible de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) est constituée par les patients ayant une PIDC nécessitant un traitement immunomodulateur comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV.

La PIDC est une pathologie rare. Du fait de l'absence de tests diagnostiques spécifiques et de l'existence probable de formes atypiques méconnues²³, leur fréquence est mal établie.

D'après les données d'Orphanet mises à jour en novembre 2023, la prévalence des PIDC en Europe est estimée à 3,7/100 000, soit 2 532 patients après extrapolation à partir des données démographiques INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2024.

Considérant l'absence de données permettant de quantifier la proportion de patients n'étant pas éligibles au traitement immunomodulateur (symptômes légers avec gêne modérée notamment) par Ig, et l'absence de données sur le nombre de patients dont la PIDC est stabilisée par IgIV, cette population apparaît surestimée.

La population cible est estimée au maximum 2 600 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

²³ Vallat J.M., 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.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.