

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Immunoglobuline humaine normale (co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante)

**HYQVIA 100 mg/ml,**

solution pour perfusion par voie sous-cutanée

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Immunoglobuline
- Adulte / Adolescent / Enfant (0 à 18 ans)
- Secteur : Hôpital

Avis favorable au remboursement dans le « traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés 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. »

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml solution pour perfusion sous-cutanée, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs ou secondaires.</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>Chez l'adulte</b></p> <p>Reste <b>IMPORTANT</b></p> <p><b>Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)</b></p> <p><b>IMPORTANT</b></p>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service</b>	<p><b>Chez l'adulte</b></p>

## médical rendu (ASMR)

Compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité clinique ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables dont les plus fréquents ont été des infections (notamment sinusite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fièvre, douleur au site d'injection) sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (étude européenne 161302, étude américaine 161406), et des infections bactériennes aiguës graves survenues uniquement chez les patients atteints de DIP (étude observationnelle FIGARO) ;
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un faible nombre de patients inclus dans les études, avec une incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 estimée entre 0,04 et 0,317 cas par patient-année ;
- de la mise en place d'un registre de grossesse prospectif (étude PASS 161301) ayant inclus seulement 9 femmes enceintes dont 7 ont reçu un traitement substitutif par HYQVIA, et dont les résultats ont montré un test négatif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 chez les 4 patientes ayant réalisé le test ;

la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

### Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de données d'efficacité clinique comparatives par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment douleur et prurit au site de perfusion) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fatigue, pyrexie et maux de tête), sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (études européenne 161504 et américaine 161406) et d'efficacité (étude américaine 161503) ;
- du manque de recul notamment sur la tolérance chez 5 nourrissons exposés in utero par HYQVIA, et suivis pendant les deux premières années de leur vie (étude PASS 161301)
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un patient (étude américaine 161503) et sans aucune détection d'anticorps neutralisant mise en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans, sans lever toutefois l'incertitude des conséquences de l'administration concomitante de la hyaluronidase sur la fertilité

la Commission considère que HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

## Population cible

La population cible est estimée à 6 000 patients.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>10</b>
3.1 Données disponibles	10
3.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	11
3.2.1 Avis de la Commission du 16 septembre 2015 (population adulte) <sup>1</sup>	11
3.2.2 Avis de la Commission du 6 décembre 2017 (population pédiatrique) <sup>2</sup>	12
3.3 Synthèse des données d'efficacité	14
3.4 Profil de tolérance	16
3.5 Données d'utilisation	23
3.6 Modification du parcours de soins	24
3.7 Programme d'études	24
<b>4. Discussion</b>	<b>25</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>26</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.3.1 Chez l'adulte	26
5.3.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.4.1 Chez l'adulte	28
5.4.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)	29
5.5 Population cible	29
5.5.1 Chez l'adulte	29
5.5.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)	30
5.6 Autres recommandations de la Commission	31

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Précisions</b>	<p>Réévaluation à la demande du laboratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Du SMR chez les enfants et adolescents (âgé de 0 à 18 ans), dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires, notamment les situations d'hypogammaglobulinémie dans le cadre de transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes (CSH), conformément à l'indication de l'AMM dans le contexte de nouvelles données disponibles sur la tolérance, sur la base des données de l'étude PASS européenne 161504 à l'EMA le 22 avril 2022 et de l'étude pédiatrique américaine 161503 ;</li> <li>- De l'ASMR et de l'ISP dans toutes les tranches d'âge, dans les déficits immunitaires primitifs et secondaires, conformément à l'indication de l'AMM, sur la base des résultats d'une étude de cohorte rétrospective (base de données du SNDS sur la période 2016-2018).</li> </ul>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>immunoglobuline humaine normale (J06BA01)</p> <p><b>HYQVIA 100mg/mL, solution pour perfusion par voie sous-cutanée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Boite de 1 flacon de 1,25 mL + 1 flacon de 25mL contenant 2,5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 1 9)</li> <li>- Boite de 1 flacon de 2,5 mL + 1 flacon de 50mL contenant 5 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 2 6)</li> <li>- Boite de 1 flacon de 5 mL + 1 flacon de 100mL contenant 10 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 3 3)</li> <li>- Boite de 1 flacon de 10 mL + 1 flacon de 200mL contenant 20 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 4 0)</li> <li>- Boite de 1 flacon de 15 mL + 1 flacon de 300mL contenant 30 g d'Ig (CIP : 34009 550 042 5 7)</li> </ul>
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	TAKEDA FRANCE SAS
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication de l'AMM</b> : « Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP) ;</li> <li>- 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 &lt; 4 g/L.</li> </ul> <p>* DAAS : défaut de réponse vaccinale définie par un échec du doublement du titre des anticorps IgG après un vaccin pneumococcique utilisant des antigènes polypeptidiques et polysaccharidiques. »</p>
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 16/05/2013</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 27 octobre 2022 : modification des sections 4.8 et 5.1 du RCP, et mise à jour de l'annexe II du PGR, à la suite de la soumission des résultats de l'étude PASS européenne (161504) visant à collecter des données additionnelles sur la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité d'HYQVIA chez les patients âgés de 2 à &lt; 18 ans atteints de DIP.</li> </ul>

<b>Conditions et statuts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament dérivé du sang humain</li> <li>– Prescription hospitalière</li> <li>– Prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« Le traitement substitutif doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.</p> <p>La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.</p> <p>Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.</p> <p>Dans le traitement substitutif, la posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. La posologie selon le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients maigres ou obèses. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'une immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée.</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>HYQVIA associe une immunoglobuline humaine normale de type G (IgG2), responsable de l'effet thérapeutique, à la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) qui est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine.</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient essentiellement des immunoglobulines de type G (IgG), qui représentent un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants contre les agents infectieux.</p> <p>L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale.</p> <p>En général, elle est préparée à partir de pools de plasma humain provenant d'un minimum de 1 000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées d'immunoglobuline humaine normale sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas.</p> <p>L'action conjuguée de la rHuPH20 à l'IgG permet d'administrer HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) par voie sous-cutanée en une seule injection toutes les 3 à 4 semaines. Les autres IgG par voie sous-cutanée ont un schéma d'administration hebdomadaire, avec plusieurs sites d'injection simultanés.</p> <p>La rHuPH20 modifie la perméabilité du tissu conjonctif par hydrolyse de l'acide hyaluronique et agit en tant qu'amplificateur de perméabilité afin de favoriser l'absorption de l'IgG. Les deux composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille, en commençant par la hyaluronidase humaine recombinante, suivie de l'immunoglobuline.</p> <p>A noter que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale administrées par voie sous-cutanée ont toutes l'indication chez l'adulte et chez l'enfant mais ne sont pas accompagnées de l'administration de rHuPH20.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p><b>En Europe</b>, HYQVIA est pris en charge en Angleterre, Allemagne, Pays-Bas, Italie et Espagne dans l'indication de l'AMM.</p>

	<p><b>Aux Etats-Unis</b>, HYQVIA a obtenu une AMM dans l'indication suivante : « HYQVIA is an immune globulin with a Recombinant Human Hyaluronidase indicated for the treatment of Primary Immunodeficiency (PI) in adults and pediatric patients two years of age and older »</p>
<p><b>Rappel des évaluations précédentes</b></p>	<p>Dans son avis du 16/09/2015<sup>1</sup>, la CT 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 l'indication suivante : « Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) atteint de déficits immunitaires primitifs (DIP) tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales</li> <li>– déficit immunitaire commun variable</li> <li>– déficit immunitaire combiné sévère</li> <li>– déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.</li> </ul> <p>Traitement substitutif chez l'adulte (≥ 18 ans) en cas de myélome ou de leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes. »</p> <p>Dans son avis du 06/12/2017<sup>2</sup>, la CT a évalué à la spécialité HYQVIA (immunoglobuline humaine normale) dans l'indication suivante : « Traitement substitutif chez l'adulte l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps et l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes ». Ses conclusions ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs de l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) ;</li> <li>– SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie, avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) ;</li> <li>– SMR important dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes de l'adulte ;</li> <li>– ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, de l'adulte uniquement.</li> </ul>
<p><b>Evaluation par la Commission</b></p>	<p>Calendrier d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date d'examen et d'adoption : 22 novembre 2023.</li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui : Association Immunodéficience primitive Recherche Information Soutien I.R.I.S</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à HYQVIA. 16/09/2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2559091/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2559091/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale) [Consulté le 14/11/2023].

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à HYQVIA. 06/12/2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2823770/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-immunoglobuline-humaine](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2823770/fr/hyqvia-immunoglobuline-humaine-normale-immunoglobuline-humaine) [Consulté le 14/11/2023].

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) constituent un groupe hétérogène de plus de 200 maladies<sup>3</sup>, caractérisées par un déficit génétique du système immunitaire inné ou acquis. Il s'agit d'une défaillance du système immunitaire qu'aucune cause infectieuse, néoplasique ou iatrogène ne peut expliquer. Les formes les plus fréquentes (60 à 70 %) des DIP résultent d'un déficit primitif de l'immunité humorale avec notamment le déficit en IgA ou le déficit immunitaire commun variable (DICV), caractérisé par une hypogammaglobulinémie avec déficit de production d'anticorps spécifiques après immunisation, provoquant des infections bactériennes récidivantes, en général par bactéries encapsulées.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués résultent de mutations interférant avec le développement ou la fonction des cellules du système immunitaire.

Le diagnostic de DIP doit être évoqué devant la survenue d'infections sévères et/ou récidivantes mais aussi devant d'autres manifestations comme une granulomatose, des manifestations auto-immunes, un syndrome d'activation lympho-histiocytaire, un syndrome lymphoprolifératif, voire certaines tumeurs solides.

Chez les enfants, la cassure de la courbe staturo-pondérale constitue l'un des signes cliniques d'alerte de DIP en plus des épisodes infectieux répétés<sup>4</sup>.

Les déficits immunitaires peuvent également être secondaires à une hémopathie maligne entraînant une augmentation du risque de décès d'origine infectieuse. Le déficit immunitaire secondaire est induit ou aggravé par les hémopathies malignes, les traitements immunosuppresseurs, ou la corticothérapie.

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

Le déficit immunitaire en immunoglobulines, primitif ou secondaire à une hémopathie lymphoïde B (myélome et leucémie lymphoïde B chronique), est à l'origine d'une morbi-mortalité par infections répétées, essentiellement bactériennes et souvent sévères. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des infections récurrentes ou persistantes<sup>5</sup>, notamment bactériennes, atteignant essentiellement les poumons et la sphère ORL.

Ces infections peuvent occasionner un handicap fonctionnel marqué (dilatation des bronches) voire engager le pronostic vital, soulignant ainsi la gravité potentielle de ces hypogammaglobulinémies et la nécessité d'une prise en charge rigoureuse et spécifique, centrée sur la substitution en immunoglobulines humaines polyvalentes humaines de façon définitive. Celles-ci sont administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans l'objectif de prévenir les infections à répétition en maintenant un taux d'IgG sérique protecteur.

Par ailleurs, les DIP sont le plus souvent associés à de nombreuses comorbidités telles que des troubles endocriniens, des maladies auto-immunes, des neutropénies et des thrombocytopénies<sup>6,7</sup>. Les patients atteints de DIP ont ainsi une incidence augmentée de survenue de maladies auto-

<sup>3</sup> Suarez F. Déficit immunitaire. La revue du praticien vol. 60. Avril 2010.

<sup>4</sup> CEREDIH. Outils- Signes cliniques d'alerte d'un DIP chez l'enfant [https://www.ceredih.fr/page/view?p\\_id=38](https://www.ceredih.fr/page/view?p_id=38)

<sup>5</sup> Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 2003;68 :2001-8.

<sup>6</sup> Immune Deficiency Foundation, «Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases, » 2015.

<sup>7</sup> Savides C, Shaker M. «More than just infections: an update on primary immune deficiencies. » Curr Opin Pediatr, vol. 22, pp. 647-654, 2010.

immunes, pouvant conduire à des complications importantes à long terme<sup>7</sup> (complications auditives, pulmonaires, gastro-intestinales) et mettre en jeu le pronostic vital des patients<sup>8</sup>.

D'autre part, les patients atteints de DIP, notamment de DICV, ont un risque accru de développer un cancer, notamment du système lymphoïde, de la peau et du système gastro-intestinal.

## Épidémiologie

Les données du Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), en date du 19 mai 2017, indiquent que la prévalence des patients atteints de DIP, sur la France entière, est de 5 469 patients. L'incidence est estimée à 350 nouveaux cas par an<sup>9</sup>.

Selon des données du CEREDIH publiées en 2015, 32 % des patients atteints de déficiences immunitaires héréditaires avaient moins de 15 ans, ce qui correspond à 1 750 patients pour l'année 2017 et 22,6 % des patients avaient entre 15 et 25 ans, soit 1 235 patients pour l'année 2017.

## 2.2 Prise en charge actuelle

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de maladies hématologiques non malignes telles que l'aplasie médullaire<sup>10</sup>.

D'après l'Agence de la Biomédecine, 1 936 patients ont reçu une ou plusieurs injections de CSH allogéniques en 2015 dont 240 enfants de moins de 18 ans, d'après la base ProMise<sup>11,12</sup>. La greffe a été réalisée principalement dans le cadre d'hémopathies malignes (environ 90 %) comme les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myélodysplasies, ainsi que dans le cadre de tumeurs solides ou de maladies auto-immunes. Qu'il s'agisse de la préparation à la greffe ou du suivi post-greffe, le choix du protocole de traitement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge et les comorbidités du patient, et le type d'hémopathie. Le traitement par IgG n'est pas systématique dans le contexte d'hypogammaglobulinémie liée à la greffe, il dépend de la sévérité des infections et des pratiques médicales locales.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/mL par voie sous-cutanée sont les immunoglobulines pouvant être administrées par voie sous-cutanée (SC) ou intra-veineuse (IV) dans le traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficiences immunitaires primitifs ou de déficiences immunitaires secondaires (cf. RCP de HYQVIA pour plus de précision).

<sup>8</sup> Beauté J, Levy P, Millet V., «Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. » Clinical and Experimental Immunology, vol., vol. 160, pp. 240-245, 2009.

<sup>9</sup> CEREDIH. Estimation de la prévalence des patients avec DIH en France au 19/05/2017. Données fournies à la demande par le CEREDIH. <http://www.ceredih.fr/>

<sup>10</sup> Dhédin N, Vernant JP. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. EMC Hématologie, 2010

<sup>11</sup> Agence de la Biomédecine, Activité France <https://www.agence-biomedecine.fr/Activite-regionale-CSH>

<sup>12</sup> Agence de la Biomédecine, Activité de greffe allogénique pédiatrique <https://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm#figCSHG16>



## → Traitements médicamenteux

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

Spécialité	Laboratoire	Formes pharmaceutiques	Prise en charge
<b>Immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée</b>			
GAMMANORM 165 mg/mL	Octapharma France SAS	Solution injectable	Non
HIZENTRA 200 mg/mL	CSL Behring SA	Solution injectable	Oui
CUVITRU 200 mg/mL	Takeda France SAS	Solution injectable	Oui
CUTAQUIG 165 mg/mL	Octapharma France SAS	Solution injectable	Oui
XEMBIFY 200 mg/mL	Grifols France	Solution injectable	Non
<b>Immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse</b>			
TEGELINE 50 mg/mL	LFB Biomédicaments	Poudre et solvant pour perfusion	Oui
GAMMAGARD 50 mg/mL	Takeda France SAS	Poudre et solvant pour perfusion	Oui
OCTAGAM 50 et 100 mg/mL	Octapharma France SAS	Solution pour perfusion	Oui
PRIVIGEN 100 mg/mL	CSL Behring	Solution pour perfusion	Oui
CLAIRYG 50 mg/mL	LFB Biomédicaments	Solution pour perfusion	Oui
KIOVIG 100 mg/mL	Takeda France SAS	Solution pour perfusion	Oui
FLEBOGAMMA DIF 50 et 100 mg/mL	Instituto Grifols SA	Solution pour perfusion	Oui
GAMUNEX 100 mg/mL	Instituto Grifols SA	Solution pour perfusion	Oui
INTRATECT 50 et 100 g/L	Biotest Pharma GMBH	Solution pour perfusion	Non

A noter que toutes ces immunoglobulines humaines normales ont été évaluées par la Commission de la transparence et ont obtenu un SMR important et une ASMR V, à l'exception des spécialités GAMMAGARD et TEGELINE qui ont obtenu une ASMR I et GAMMANORM qui a obtenu une ASMR III.

Il convient de noter que les spécialités INTRATECT et XEMBIFY ne sont pas prises en charge en France (aucune inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités) malgré un avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM octroyé par la Commission.

Par ailleurs, la spécialité GAMMANORM n'est plus disponible en France en raison d'un arrêt de commercialisation.

## → Traitements 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.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande de réévaluation de la spécialité HYQVIA (IgHy) repose principalement sur :

- L'étude de phase IV (**PASS pédiatrique 161504 européenne**), non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'IgHy chez **42 patients âgés entre 2 ans et < 18 ans atteints de déficit immunitaire primitif (DIP) et ayant reçu un traitement par immunoglobulines avant l'inclusion dans l'étude** ;
- L'étude de phase III (**pédiatrique 161503 américaine**), non contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance, dont l'immunogénicité, d'IgHy chez **44 patients âgés entre 2 ans et < 16 ans atteints de DIP et ayant reçu un traitement par immunoglobulines avant l'inclusion dans l'étude**.

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui seront détaillées dans la rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis :

- L'étude de phase IV (**post-*authorisation safety study* ou PASS 161302 européenne**), réalisée chez **106 patients adultes atteints de DIP**, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 ;
- L'étude de phase IV (**PASS 161406 américaine**), réalisée chez **227 patients âgés de 16 ans et plus, atteints de DIP**, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 ;
- Le résumé de pharmacovigilance réalisé sur la base du dernier PBRRER ;
- L'étude de phase IV (**PASS 161301**), non contrôlée, multicentrique, évaluant la tolérance d'IgHy, et notamment l'impact du développement d'anticorps anti-rHuPH20 chez **9 femmes enceintes exposées** ainsi que chez leurs **enfants de la naissance jusqu'à les 2 premières années de vie** (registre de grossesse prospectif) ;
- L'étude observationnelle (**FIGARO**) dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation d'IgHy en conditions de vie réelles en termes de faisabilité et de tolérance chez **156 patients atteints de DIP / DIS (dont 15 enfants)**.

D'autre part, le laboratoire a également fourni des données observationnelles qui ne seront pas détaillées en raison d'un nombre limité de patient inclus dans l'étude RAHPP et du faible niveau de preuve méthodologique des études :

- L'étude observationnelle (RAHPP) réalisée en Allemagne, dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation d'IgHy en condition de vie réelle chez **30 patients pédiatriques atteints de DIP ou DIS** et traités depuis au moins 6 mois ;
- L'étude de cohorte (EconomHYQ), réalisée à partir des bases de données du SNDS extraites sur la période du 01/11/2016 au 30/06/2018, dont l'objectif était de comparer l'utilisation des ressources de soins chez **534 patients atteints de DIP et 1478 patients atteints de déficit immunitaire secondaire (DIS)**, nouvellement traités par IgHy ou par immunoglobuline, administrés par voie sous-cutanée de manière hebdomadaire.

L'abréviation IgHy (pour immunoglobuline hyaluronidase) sera utilisée dans l'avis pour désigner HYQVIA. IgHy désigne donc l'administration sous-cutanée de rHuPH20 (75U/g d'Ig) puis l'administration sous-cutanée d'une Ig 10% (dose équivalente à 108% de la dose d'IgIV).

## 3.2 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

### 3.2.1 Avis de la Commission du 16 septembre 2015 (population adulte)<sup>1</sup>

#### « Efficacité

L'efficacité et la tolérance de HYQVIA (IgHy) dans le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs ou secondaires de l'adulte ont été évaluées dans une étude de phase III (étude 160603), multicentrique non comparative chez 83 patients atteints de DIP (dont 14 âgés de 2 à 12 ans), et pré-traités par immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (à intervalles réguliers de 3 ou 4 semaines, n = 56) ou par immunoglobuline humaine normale par voie sous-cutanée (à intervalles réguliers hebdomadaires, n = 31) au cours de la période 1 de l'étude. Au cours de la période 2, les patients ont reçu IgHy à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois en médiane (après une période de titration de 6 semaines environ). La dose d'IgHy était établie sur la dose du traitement précédent par IgIV et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude. Les résultats de l'étude ont montré un taux annuel d'infections bactériennes graves aiguës validé (critère principal de jugement) de 0,025 lors du traitement par IgHy. Ce taux est inférieur au seuil de 1 prédéfini (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046, p<0,001).

Si l'on compare les patients traités par IgHy (période 2) à ceux traités par IgIV (période 1), on observe que le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy (2,97 (IC<sub>95%</sub> [2,51 ; 3,47]) versus 4,51 (IC<sub>95%</sub> [3,50 ; 5,69]) ainsi que le nombre de jours/mois de traitement par antibiotiques (1,69 (IC<sub>95%</sub> [1,29 ; 2,16]) versus 3,15 (IC<sub>95%</sub> [2,19 ; 4,35])). On constate également que le nombre médian de sites de perfusion par mois avec IgHy a été de 1,09 soit un nombre inférieur à celui de l'IgIV (1,34) et IgSC (21,43). Les concentrations résiduelles étaient comparables et supérieures au taux recommandé d'au moins 5 g/l : 10,7 g/l pour IgHy versus 10,4 g/l pour IgIV. Cependant ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), d'autant que les patients étaient tous pré-traités par Ig en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats ont montré des scores médians comparables entre le traitement par IgSC, IgIV et IgHy.

Enfin, s'agissant de la préférence des patients, 12 patients sur les 69 évalués (17 %) ont mentionné ne pas souhaiter poursuivre le traitement par IgHy principalement en raison de la complexité d'injection du produit ou des douleurs associées.

Au cours des 3 années de suivi (étude d'extension 160902), le taux d'infections toutes causes confondues a été stable (3,25 ; 3,36 et 2,33).

#### Tolérance

Les principaux événements indésirables (EI) observés ont été systémiques avec : maux de tête (taux par injection = 0,031), fatigue (0,012), nausées (0,010), fièvre (0,009), vomissements (0,008) et frissons (0,003).

Des effets indésirables ont conduit à l'arrêt de traitement chez 6 patients dont 2 enfants (respectivement maux de tête et douleur locale) et 4 adultes (gonflements localisés, n = 2).

Au cours des 3 années de suivi, les taux d'EI locaux et systémiques ont été stables et aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante (anticorps anti-rHuPH20).

Dans le cadre du PGR plusieurs mesures ont été mises en place dont notamment la tenue d'un registre de suivi des femmes enceintes, la surveillance renforcée des réponses allergiques incluant les réactions anaphylactiques et l'évaluation du risque d'événements thromboemboliques.

## Discussion

La portée des conclusions des études est limitée par les éléments suivants :

- la méthodologie non comparative de l'étude pivot limite la pertinence des résultats ; une étude versus l'administration d'IgIV ou IgSC hebdomadaire aurait permis d'apprécier le bénéfice de l'association de la hyaluronidase humaine recombinante à l'Ig.
- un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé (taux = 0,025), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude.
- l'avantage en termes de commodités d'utilisation d'IgHy, qui permet une administration SC mensuelle en un site unique (par rapport aux IgIV administrées en un site ou IgSC en plusieurs sites), ne s'est pas traduit par une amélioration de la qualité de vie, bien que 80 % des patients soient satisfaits du traitement.
- aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré, en effet sur les 1 129 injections d'IgHy seulement 25 % (n = 282) ont eu lieu au domicile du patient. De plus, la formation du personnel soignant est nécessaire, à cet effet un kit pédagogique a été mis en place dans le cadre du PGR.
- le manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante. »

### 3.2.2 Avis de la Commission du 6 décembre 2017 (population pédiatrique)<sup>2</sup>

#### « Efficacité

L'efficacité de HYQVIA (IgHy), par l'administration successive de hyaluronidase puis d'Ig SC, a principalement été évaluée à partir d'une analyse post-hoc en sous-groupe des patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de phase III 160603 et sa phase d'extension. Les résultats de cette étude ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 16 septembre 2015.

Parmi les 83 patients inclus dans l'étude 160603, 26/83 (31 %) étaient âgés de 4 à 17 ans.

Chez ces patients, 4 pneumonies sont survenues. Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves, critère de jugement principal, a été de 0,08 par patient-année (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % : 0,20), significativement inférieur au seuil de 1 prédéfini dans le protocole ( $p < 0,0001$ ).

Le taux résiduel médian en IgG, quelle que soit la fréquence de perfusion considéré, a été compris entre 10 et 16 g/L ; il a été supérieur au seuil de référence de 8 g/L considéré comme la valeur cible dans le traitement immunosubstitutif. Ces données doivent être interprétées avec prudence en raison des limites inhérentes à ce type de comparaison (avant/après), ce d'autant que les patients étaient tous prétraités par Ig I.V. au moins 3 mois en période 1 de l'étude.

S'agissant de la qualité de vie, les résultats disponibles pour 20/26 patients indiquent une préférence en faveur du traitement par IgHy (95 % des patients ou parents) par rapport à l'administration intraveineuse d'immunoglobulines.

La phase d'extension de l'étude 160603 a été prématurément interrompue à la demande de la FDA compte-tenu du risque potentiel d'exposition aux anticorps anti- rHuPH20.

La population de moins de 18 ans avait été exclue de l'AMM initiale, en 2013, le CHMP ayant invoqué une possible réaction croisée entre des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase humaine recombinante), pouvant se développer chez les patients traités par IgHy et la hyaluronidase endogène entraînant un risque potentiel sur la fertilité, la grossesse, la neurogénèse et la réparation neuronale.

## **Tolérance**

Dans l'étude 160603, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté chez les patients de moins de 18 ans. Les 137 effets indésirables d'intensité légère ou modérée observés dans cette sous-population se répartissent en :

- 70 effets systémiques dont les plus fréquents ont été maux de tête (taux par perfusion = 0,030), fièvre (0,019) et fatigue (0,007) ;
- 67 effets locaux dont les plus fréquents ont été inconfort/douleur au site d'injection (taux par perfusion = 0,051) et érythème (0,014).

Les taux d'EI systémiques observés chez les patients de moins de 18 ans ont été stables au cours des 3 années de suivi. Les taux d'EI locaux ont eu tendance à diminuer au cours des deux études.

Aucune modification du tissu cutané ou sous-cutané n'a été observée.

En termes d'immunogénicité, aucun patient n'a développé d'anticorps neutralisant dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20). Trois patients (3/24 soit 12,5 %) ont transitoirement développé des anticorps non-neutralisants anti-rHuPH20.

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le développement d'anticorps anti-rHuPH20 et l'efficacité ou la tolérance.

Dans une étude prospective de phase II/III aux Etats Unis, arrêtée prématurément, et une étude chez 1 526 patients recevant de la hyaluronidase dans le cadre de différents traitements des anticorps anti-rHuPH20 ont été détectés ; aucun n'était neutralisant, il n'y a eu d'impact ni sur la pharmacocinétique ou l'efficacité du médicament ni sur la hyaluronidase endogène.

Une étude descriptive sur des échantillons sanguins de population normale de 767 adultes et 129 enfants n'a pas pu établir de lien entre la présence d'anticorps anti-rHuPH20 dans le sang des patients et un éventuel impact sur la fertilité. Cependant, le plan de cette étude descriptive ne permettait pas de savoir si le taux d'anticorps anti-rHuPH20 avait été mesuré avant ou après la conception.

D'après le RCP, en rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement, « Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans IgHy sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus. »

Dans le PGR, les informations limitées sur l'impact au long terme de développement d'anticorps anti rHuPH20 sont rapportées.

## **Discussion**

La portée des conclusions de ces analyses réalisées chez l'enfant est limitée par les éléments suivants :

- les résultats d'efficacité sont issus d'une analyse en sous-groupe post-hoc à partir d'une étude de phase III et de sa phase d'extension.
- le nombre de patients de moins de 18 ans inclus dans l'étude de phase III est limité à 26 patients. Une étude PASS en cours prévoit d'inclure 40 enfants/adolescents supplémentaires (résultats attendus pour 2021)
- le suivi limité dans le temps chez les moins de 18 ans (2 ans de suivi en moyenne) nécessite d'obtenir des données à long terme dans cette population.

- aucun enfant âgé de 0 et 4 ans n'a été inclus dans l'étude.
- le manque de recul sur la tolérance liée à l'administration prolongée, en sous-cutanée de hyaluronidase humaine recombinante reste une préoccupation majeure, notamment dans la population pédiatrique. Il est rappelé qu'à ce jour aucun développement d'anticorps neutralisant anti-rHuPH20 n'a été rapporté.
- les données sur les troubles de la fertilité sont très limitées et la recherche d'anticorps anti-rHuPH20 ne fait pas partie des examens d'exploration des troubles de la fertilité chez l'homme et la femme.
- l'impact sur l'organisation du système de soin n'est pas assuré chez l'enfant. Une minorité de perfusions a été réalisée à domicile : 45,5 % des perfusions pendant l'étude de phase III et 20 % pendant la phase d'extension. Aucun site européen n'a participé à l'étude. La transposabilité de résultats n'est donc pas assurée.
- compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des doutes sur la transposabilité des résultats, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Les limites discutées dans l'avis de la Commission du 16 septembre 2015 d'HYQVIA (IgHy) chez l'adulte dans le DIP s'appliquent également :

- « la méthodologie non comparative de l'étude de phase III et de son extension limite la pertinence des résultats,
- un nombre très faible d'événements en termes d'infections bactériennes graves a été observé chez les moins de 18 ans (taux = 0,08 par patient-année), alors que l'hypothèse initiale pour le calcul de la population cible prévoyait un taux à 0,7. Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients étaient prétraités en période 1 de l'étude. »

En conséquence, HYQVIA (IgHy) n'est pas susceptible de répondre au besoin médical couvert. »

### 3.3 Synthèse des données d'efficacité

#### Etude PASS pédiatrique 161504 européenne

Cette étude comportait 3 phases : une phase d'escalade de dose de 6 semaines (Epoch 1) uniquement pour les patients précédemment traités par une autre immunoglobuline qu'IgHy, IV ou SC ; une phase de traitement par IgHy jusqu'à 3 ans (Epoch 2) et une phase de suivi additionnel de 1 an (Epoch 3) avec un traitement par KIOVIG IV ou CUVITRU SC.

Lors de la phase de traitement (Epoch 2) et après 1 an de suivi, deux situations se présentaient :

- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 < 160** lors de l'ensemble des visites devaient effectuer la visite de fin d'étude à la prochaine occasion possible ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 ≥ 160** pendant l'étude et/ou à la dernière mesure, devaient poursuivre l'étude et le traitement par IgHy pendant 2 années supplémentaires.

La phase de suivi additionnel (Epoch 3) concernait les patients suivants :

- **Les patients avec un titre d'anticorps ≥ 160 anti-rHuPH20 pendant « Epoch 1 ou 2 »** et ayant rapporté un EI lié au traitement grave ou sévère ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps < 160 et ayant rapporté un EI grave ou sévère considéré lié au traitement**, le choix était laissé à la discrétion de l'investigateur : 1) possibilité d'arrêt de l'étude, 2) transition dans « Epoch 3 » ou 3) poursuivre dans « Epoch 1 » ou « Epoch 2 » avec par exemple la diminution de la vitesse d'administration d'IgHy et/ ou prémédication.

Dans la population *Full analysis set* (FAS, analyse de l'efficacité), 42 patients ont été inclus dont 23 patients nouvellement traités par IgHy et 19 précédemment traités par IgHy. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 11,0 ans ( $\pm$  4,07), dont 6 patients âgés entre 2 et 6 ans. Les patients étaient majoritairement (81,0 %) de sexe masculin. Les déficits immunitaires primitifs (DIP) les plus fréquents étaient le type commun variable (DICV) pour 42,9 % (18/42) des patients et l'agammaglobulinémie liée à l'X pour 38,1 % (16/42) des patients.

Lors de la phase de traitement « Epoch 2 », les taux résiduels moyen en IgG total (critère de jugement secondaire) ont été comparables lors des différentes mesures d'évaluation : 8,801 g/L au mois 0 ; 8,862 g/L au mois 6 et 8,469 g/L au mois 12. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été mise en évidence entre les différents groupes d'âge.

Les taux résiduels moyens pour l'ensemble des sous-classes d'IgG (critère de jugement secondaire) ont faiblement varié entre l'état initial et les différents temps de visites lors de la phase « Epoch 2 ». Les évolutions moyennes et médianes des taux résiduels des sous-classes d'IgG par rapport à l'état initial ont été comparables entre les patients nouvellement traités et ceux précédemment traités par IgHy.

Lors de la visite de fin d'étude, les taux sériques résiduels d'anticorps spécifiques contre l'anatoxine de *Clostridium tetani*, l'*Haemophilus influenzae* de type B et le virus de l'hépatite B (VHB) (critères de jugement secondaires) ont été pour l'ensemble des patients 10 fois plus élevés que les seuils considérés comme protecteurs.

### Etude pédiatrique 161503 américaine

Cette étude comportait 3 phases : une phase d'escalade de dose d'IgHy de 6 semaines (Epoch 1) ; une phase de traitement par IgHy jusqu'à 3 ans (Epoch 2) et une phase de suivi additionnel de 1 an (Epoch 3) avec un traitement par GAMMAGARD LIQUID IV (commercialisé en France sous le nom de KIOVIG IV).

Lors de la phase de traitement (Epoch 2) et après 1 an de suivi, deux situations se présentaient :

- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20 < 160** lors de l'ensemble des visites devaient effectuer la visite de fin d'étude à la prochaine occasion possible ;
- **Les patients avec un titre d'anticorps anti-rHuPH20  $\geq$  160** pendant l'étude et/ou à la dernière mesure, devaient poursuivre l'étude et le traitement par IgHy pendant 2 années supplémentaires.

La phase de suivi additionnel (Epoch 3) concernait les **patients avec un titre d'anticorps  $\geq$  160 anti-rHuPH20 pendant « Epoch 1 ou 2 »** et ayant rapporté un EI lié au traitement grave ou sévère.

Dans la population *Full analysis set* (FAS, analyse de l'efficacité), 44 patients ont été inclus. A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 9,0 ans ( $\pm$  3,63), dont 9 patients âgés entre 2 et 6 ans. Les patients étaient majoritairement (59,1 %) de sexe masculin. Les DIP les plus fréquents étaient le type DICV pour 40,9 % (18/44) des patients et le déficit des anticorps spécifiques pour 36,4 % (16/44) des patients.

L'analyse finale a montré un taux annuel moyen d'infections bactériennes aiguës graves (critère de jugement principal) de 0,04 par patient-année avec une limite supérieure de l'IC<sub>99%</sub> à 0,20,  $p < 0,001$  (valeur inférieure au seuil de 1 prédéfinie par la FDA pour la démonstration d'efficacité). Sur les 44 patients inclus dans l'étude, 1 enfant a eu une pneumonie bactérienne.

Lors de la phase de traitement « Epoch 2 », les taux résiduels moyens d'IgG total (critère de jugement secondaire) ont été comparables lors des différentes mesures d'évaluation : 10,381 g/L au mois 0 et 9,214 g/L au mois 12 (restant supérieur au taux protecteur de 7 g/L).

Les taux résiduels moyens et médians pour l'ensemble des sous-classes d'IgG (critère de jugement secondaire) ont été stables entre l'état initial et les différents temps de visites lors de la phase « Epoch 2 ».

Lors de la visite de fin d'étude, les taux sériques résiduels d'anticorps spécifiques contre l'anatoxine de *C. tetani*, l'*H. influenzae* de type B et le VHB (critères de jugement secondaires) ont été pour l'ensemble des patients 10 fois plus élevés que les seuils considérés comme protecteurs.

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études PASS européenne 161504 et américaine 161503 dans des analyses exploratoires à l'aide d'un questionnaire de préférence patient, un questionnaire de satisfaction (TSQM-9) et trois questionnaires spécifiques (Peds-QL, EQ-5D et LQI). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.4 Profil de tolérance

### Données issues des études cliniques

#### Etude PASS 161302 européenne – Population adulte

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 106 patients adultes ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 302,35 patient-années et le suivi médian de 3,17 ans (min-max. : 0,02-5,22).

Au total, 55 (49,5 %) patients ont terminé l'étude et 56 (50,5 %) l'ont interrompue prématurément. Les raisons de l'arrêt prématuré de l'étude étaient les suivantes : retrait du patient (18 patients, 32,1 %), perdu de vue (14 patients, 25,0 %), effets indésirables (13 patients, 23,2 %), décision du médecin (4 patients, 7,1 %), grossesse (2 patients, 3,6 %) et "autre" (5 patients, 8,9 %). Sur les 13 patients qui ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables (EI), 7 ont présenté des EI classés comme étant probablement liés au traitement. Chez ces 7 patients, 10 EI systémiques et 11 EI locaux ont été signalés et tous sauf un ont été considérés comme légers ou modérés. L'EI grave était un érythème toxique local et sévère de la peau de l'abdomen, survenu après plusieurs doses sans incident.

Des EI ont été rapportés au total chez 88,7 % (94/106) des patients. Les EI les plus fréquemment rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections (72,6 %, [77/106]), les troubles généraux liés à l'injection (52,8 %, [56/106]) avec notamment fièvre et syndrome grippal chez 15,1 %, fatigue chez 13,2 % des patients et douleurs au site d'injection chez 12,3 % des patients, troubles gastrointestinaux (41,5 %, [44/106]), troubles musculosquelettiques (34 %, [36/106]) et affections du système nerveux central (30,2 %, [32/106]) avec majoritairement des maux de tête chez 19,8 %.

Les EI ont été majoritairement d'intensité modérée chez 37,7 % (40/106) patients.



## Événements indésirables graves

Un total de 82 événements indésirables graves (EIG) liés au traitement a été rapporté chez 34,0 % (36/106) des patients. Un cas d'insuffisance cardiaque congestive a été classé comme fatal et n'a pas été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

## Événements indésirables non graves

Au total, 724 EI non graves, à l'exclusion des infections, ont été rapportés chez 84 patients. Sur ces 84 patients, 42 ont rapporté 297 EI liés au traitement. En incluant les EI de type infections, 1 089 EI non graves ont été rapportés chez 92 patients, dont 42 ont rapporté 298 EI liés au traitement.

## Événements indésirables de type infections

Les infections les plus fréquemment rapportées ont été la bronchite (22,6 %, [24/106]), la sinusite (21,7 %, [23/106]), la rhinopharyngite (19,8 %, [21/106]), la pneumonie (15,1 %, [16/106]), l'infection des voies respiratoires supérieures (15,1 %, [16/106]) et l'infection des voies respiratoires (10,4 %, [11/106]).

## Événements indésirables de type allergiques systémiques

L'incidence globale des EI allergiques systémiques temporairement et/ou causalement associés au traitement a été de 0,94 %. Un cas de suspicion de réaction immunologique d'intensité légère et considéré comme probablement lié au traitement a été rapporté (picotement de la gorge et de la langue).

## Événements indésirables de type gastro-intestinaux

Un total de 87 EI gastro-intestinaux a été rapporté chez 41,5 % (44/106) des patients. Les EI gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (16,0 %, [17/106]), les nausées (8,5 %, [9/106]), les douleurs abdominales (7,5 %, [8/106]) et les vomissements (4,7 %, [5/106]).

## Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20

Au total, 74 patients ont eu au moins 1 évaluation d'anticorps anti-rHuPH20 et seuls 3 patients ont eu un résultat positif (titre  $\geq 160$ ). Ces 3 patients avaient déjà précédemment reçu un traitement par IgHy.

L'incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 a été de 0,04 cas par patient-année (IC<sub>95%</sub> [0,01 ; 0,08]).

L'incidence a été de 14,3 % (2/14) chez les patients âgés de 30 à < 40 ans et de 11,1 % (1/9) chez les patients âgés de 65 ans et plus. L'incidence a été de 16,7 % (1/6) chez les patients atteints de DIS et de 3 % (2/66) chez les patients atteints de DIP.

## Etude PASS 161406 américaine – Population adolescente (16–18 ans) et adulte

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 227 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 237,29 patients-années et la durée médiane de traitement de 9,95 mois (min–max. : 0,03–22,14).

Sur les 13 patients avec un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 (titre  $\geq 160$ ) ayant intégré la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, un patient (7,7 %) a interrompu l'étude au cours de la première année de la 2<sup>ème</sup> partie de l'étude, sur décision du patient. Neuf patients (75,0 %) ont participé à l'étude pendant deux années supplémentaires, à partir du moment où ils ont été admis dans l'étude et 3 patients (25,0 %) ont interrompu l'étude au cours de la deuxième année de l'époque 1, les raisons étant la perte de suivi (n=2, 66,7 %) et l'abandon par le patient (n=1, 33,3 %).

Des EI ont été rapportés chez 70,9 % (161/227) des patients. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la sinusite chez 13 % des patients (33/227), les maux de tête chez 5,1 % des patients (13/227),

l'infection des voies aériennes supérieures chez 11,1 % des patients (28/227), la bronchite chez 11,1 % des patients (28/227) et la douleur au site d'injection chez 4,7 % des patients (12/227).

### **Événements indésirables graves**

Un total de 59 EIG a été rapporté chez 15,4 % (35/227) des patients. Deux cas d'EIG ont été considérés liés au traitement selon l'investigateur (méningite aseptique et thrombose veineuse profonde).

### **Événements indésirables non graves**

Au total, 280 EI non graves considérés comme liés au traitement selon l'investigateur ont été rapportés chez 22,0 % (50/227) patients.

### **Événements indésirables de type infections**

Au total, les infections ont représenté 43,9 % des EI. Les principales infections sont les mêmes que citées précédemment à savoir la sinusite, l'infection des voies aériennes supérieures et la bronchite.

Les infections ont également représenté 5,9 % (15/227) des EI graves, avec notamment une pneumonie chez 2,4 % des patients (6/227) et la cellulite chez 1,2 % des patients (3/227).

15 patients ont également été hospitalisés pour cause d'infections.

### **Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20**

Au total, 13 patients ont eu un résultat positif à l'évaluation d'anticorps anti-rHuPH20 (titre  $\geq$  160). L'incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 a été de 0,317 cas par patient-année (IC<sub>95%</sub> [0,244 ; 0,405]).

## **Etude PASS 161504 - population pédiatrique**

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 42 patients ont été inclus dont 23 patients nouvellement traités et 19 patients précédemment traités par HYQVIA (IgHy).

L'exposition cumulée à IgHy a été de 52,48 patients-années et le suivi médian de 14,42 mois (min-max. : 0,3–19,1).

### **Événements indésirables**

Les EI ont été rapportés chez 90,5 % (38/42) des patients (avec infections) et chez 69,0 % (29/42) des patients (hors infections).

Parmi les patients nouvellement traités par IgHy, 91,3 % (21/23) d'entre eux ont rapporté au moins 1 EI. Parmi les patients précédemment traités par IgHy, 89,5 % (17/19) d'entre eux ont rapporté au moins 1 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la toux (28,6 %, [12/42]), la douleur au site de perfusion (19,0 %, [8/42]), la pyrexie (14,3 %, [6/42]) et le prurit au site de perfusion (11,9 %, [5/42]).

### **Événements indésirables graves**

Les EIG ont été rapportés chez 16,7 % (7/42) des patients dont 8,7 % [2/23] des patients nouvellement traités par IgHy et 26,3 % [5/19] des patients précédemment traités par IgHy.

Les EIG les plus fréquemment rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations (9,5 %, [4/42]), et les affections gastro-intestinales (4,8 %, [2/42]).

### **Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20**

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq$  160.

## Etude 161503 américaine – population pédiatrique

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 44 patients ont été inclus.

L'exposition cumulée à IgHy a été de 51,66 patients-années et le suivi médian de 14,93 mois (min-max. : 0,7–38,7).

### Evénements indésirables

Les EI ont été rapportés chez 97,7 % (43/44) des patients (avec ou hors infections).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les maux de tête (taux par patient-année = 1,626), la douleur au site de perfusion (0,929), l'érythème au site de perfusion (0,716), le prurit au site de perfusion (0,426), l'extravasation au site de perfusion (0,406), le gonflement au site de perfusion (0,348), la fièvre (0,348), la douleur au point d'injection (0,252), l'asthme (0,232), les vomissements (0,232), l'épistaxis (0,194), la fatigue (0,194), la diarrhée (0,194), la nausée (0,174) et la réaction liée à la perfusion (0,155). La majorité des EI a été d'intensité légère ou modérée.

### Evénements indésirables graves

Les EIG ont été rapportés chez 9,1 % (4/42) des patients. Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

### Incidence et titre en anticorps liants ou neutralisants anti-rHuPH20

Seul un patient a développé des anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  lors de la phase « Epoch 2 » (mois 6). Cependant, aucun anticorps neutralisant n'a été mis en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans tel que prévu au protocole (mois 36).

## Etude PASS 161301 - populations adultes et pédiatriques

### Tolérance chez la mère

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 9 mères ont été incluses dont 4 avant l'accouchement et 5 après. Au total, 7 patientes ont reçu IgHy et 2 patientes un traitement alternatif. Parmi les 4 patientes ayant des données disponibles, la durée moyenne de traitement par IgHy a été de 540 jours.

Les 13 EI ont été rapportés chez 4 patientes, dont 1 patiente traitée par le traitement alternatif. Les principaux EI rapportés ont été : l'anémie de grossesse (n=2), la pré-éclampsie (n=1), la thrombocytopénie (n=1), la bronchite (n=1), l'herpès génital simple (n=1), la grippe (n=1), la laryngite (n=1), l'infection urinaire (n=1), l'augmentation des enzymes hépatiques (n=1), les verrues anogénitales (n=1), et les contractions utérines pendant la grossesse (n=1). La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée.

Deux EIG ont été rapportés chez une seule patiente traitée par IgHy (une thrombocytopénie et une pré-éclampsie).

Les anticorps anti-rHuPH20 ont été évalués uniquement chez les femmes enceintes.

Parmi les 4 patientes ayant fait l'objet d'une évaluation des anticorps anti-rHuPH20, 2 patientes ont été traitées par IgHy et 2 patientes ont été traitées par un traitement alternatif. Toutes les évaluations des anticorps de liaison anti-rHuPH20 ont été négatives (titre <160).

### Tolérance chez le nourrisson

Dans la population de tolérance (*Safety Analysis set*), 7 nourrissons ont été inclus. Au total, 5 nourrissons ont été exposés in utero à IgHy et 2 nourrissons à un traitement alternatif.

Parmi les nourrissons exposés in utero à IgHy (n=5), 14 EI non liés ont été rapportés. Les principaux EI rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations

(n=2), les troubles congénitaux, familiaux et génétiques (n=2), la blessure, l'empoisonnement et les complications procédurales (n=1), les troubles du système sanguin et lymphatique (n=1), les troubles gastro-intestinaux (n=1), les troubles hépatobiliaires (n=1), les troubles de l'humeur (n=1), les investigations (n=1), les troubles du métabolisme et de la nutrition (n=1) et les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (n=1).

Parmi les nourrissons exposés in utero au traitement alternatif (n=2), 2 EI non liés ont été rapportés. Les principaux EI rapportés, selon la classe de système d'organes MedDRA, ont été : les infections et infestations (n=1) et les blessures, empoisonnements et complications procédurales (n=1).

Deux EIG ont été rapportés chez 2 nourrissons exposés in utero à IgHy : 1 cas de fente labiale sans fente palatine et 1 cas de talipes calcaneovalgus. Ces deux EIG ont été considérés comme non liés au traitement antérieur et actuel de leur mère par IgHy.

## Etude observationnelle FIGARO

Au cours du suivi, des infections bactériennes aiguës graves ont été rapportées chez 6 patients à 6 mois, chez 4 patients à 12 mois, chez 5 patients à 18 mois, chez 5 patients à 24 mois, chez 3 patients à 30 mois et chez aucun patient à 36 mois. Toutes ces infections ont été rapportées uniquement chez les patients atteints de DIP.

D'autres infections bactériennes ont été rapportées chez 34 patients à 6 mois, chez 36 patients à 12 mois, chez 13 patients à 18 mois, chez 16 patients à 24 mois, chez 11 patients à 30 mois et chez 9 patients à 36 mois. Dans l'ensemble, le taux d'autres infections bactériennes a été plus élevé chez les patients atteints de DIP (22,9 %, [28/125]) que chez les patients atteints de DIS (9,1 %, [3/31]).

Lors de toutes les visites, des EI associés à la perfusion d'IgHy ont été rapportés lors de 104 visites (16,1 %). Lors de 82 visites (12,7 %), des EI locaux ont été rapportés (majoritairement une inflammation du site de perfusion). Lors de 48 visites (7,4 %), des EI systémiques ont été rapportés. Lors de 12 visites, il a été rapporté des symptômes pseudo-grippaux et lors de 7 visites, des maux de tête.

La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée. Un seul cas d'EI a conduit à l'arrêt du traitement à l'étude.

## Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du plan de gestion des risques (PGR) d'HYQVIA (version 14.0 du 13 janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Réactions allergiques/d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, en particulier chez les patients ayant un déficit en IgA</li><li>- Réponse immunitaire altérée :<ul style="list-style-type: none"><li>• Efficacité réduite des vaccins vivants atténués tels que rougeole, oreillons, rubéole et varicelle</li><li>• Interférence avec les tests sérologiques après perfusion d'immunoglobuline</li></ul></li><li>- Efficacité réduite des vaccins vivants atténués tels que rougeole, oreillons, rubéole et varicelle</li><li>- Interférence avec les tests sérologiques après perfusion d'immunoglobuline</li><li>- Réactions au site de perfusion (fuite au site de perfusion)</li><li>- Evénements thromboemboliques</li><li>- Hémolyse/anémie hémolytique</li><li>- Syndrome de méningite aseptique (AMS)</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Agents infectieux transmissibles</li><li>- Propagation de l'infection localisée</li><li>- Dysfonctionnement/insuffisance rénale</li><li>- Erreur d'administration du médicament : séquence d'administration incorrecte des produits</li></ul>

## 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

## Données issues du PBRER

Les données de pharmacovigilance collectées dans le cadre du dernier PBRER couvrent la période du 1<sup>er</sup> juin 2021 au 31 mai 2022. L'exposition post-commercialisation à HYQVIA est estimée à 8 271 patients/mois.

Aucun nouveau risque n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PBRER. Les activités de pharmacovigilance de routine sont jugées suffisantes pour gérer et surveiller le profil de sécurité d'HYQVIA dans l'indication de l'AMM.

## Données issues du RCP

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables, il est indiqué :

### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec HYQVIA étaient les réactions locales. Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée, la fatigue et la fièvre. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

#### *Immunoglobuline humaine normale*

Des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administrations antérieures.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymoses et rash.

Des cas de méningite aseptique transitoire, de réactions hémolytiques transitoires, d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés avec de l'immunoglobuline humaine normale, voir rubrique 4.4 du RCP.

Des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ont été observées dans de rares cas lors de l'administration par voie IV et SC de produits à base d'immunoglobuline.

#### *Hyaluronidase humaine recombinante*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la mise sur le marché de la hyaluronidase humaine recombinante dans des formulations semblables administrées par voie sous-cutanée pour la dispersion et l'absorption de médicaments par voie sous-cutanée ont été de légères réactions locales telles qu'un érythème et une douleur au site de perfusion. Des cas d'œdème ont été rapportés, généralement en association avec l'administration de grands volumes par voie sous-cutanée.

#### *Anticorps contre la hyaluronidase humaine recombinante*

Au total, 13 des 83 patients qui ont participé à l'étude pivot ont développé un anticorps dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) au moins une fois au cours de l'étude clinique. Ces

anticorps n'étaient pas capables de neutraliser la hyaluronidase humaine recombinante. Aucune association temporelle n'a pu être démontrée entre les effets indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'ont été observée chez les patients ayant développé des anticorps à la hyaluronidase humaine recombinante.

### Liste des effets indésirables

La sécurité d'HYQVIA a été évaluée dans le cadre de 4 études cliniques (160602, 160603, 160902 et 161101) chez 124 patients uniques atteints de DIP qui ont reçu au total 3 202 perfusions.

[...]

Outre les effets indésirables constatés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation post-marketing (la fréquence de ces effets est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :

- Infections et infestations : méningite aseptique
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome grippal, fuite au site de perfusion

Outre les effets indésirables repris ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour les produits à base d'immunoglobuline administrés par voie sous-cutanée :

- choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde, tremblement, tachycardie, hypotension, bouffée congestive, pâleur, froideur des extrémités, dyspnée, paresthésie orale, gonflement du visage, dermatite allergique, raideur musculo-squelettique, urticaire au point d'injection, rash au point d'injection, alanine aminotransférase augmentée.

### Description de certains effets indésirables

Les réactions locales observées pendant l'étude clinique pivot incluent un léger gonflement du site de perfusion, (constaté avec la plupart des perfusions) en raison des grands volumes de produit perfusés, mais elles n'ont généralement été considérées comme des effets indésirables que si elles occasionnaient une gêne. Seuls deux cas d'effets indésirables locaux de douleur et gonflement au point de perfusion ont été sévères. Deux cas d'œdème génital transitoire, dont un considéré comme sévère, ont été rapportés suite à la diffusion du médicament depuis le site de perfusion dans l'abdomen. Les modifications cutanées observées se sont toutes résolues au cours de l'étude clinique.

### Population pédiatrique

Au cours de l'étude pivot 160603, 2 des 24 patients pédiatriques ont présenté des taux totaux d'anticorps anti-rHuPH20 supérieurs ou égaux à 1:160. Aucun n'a développé d'anticorps neutralisants.

Une étude de phase 4 prospective, multicentrique menée en Europe a évalué 42 patients pédiatriques (âge de 2 à < 18 ans) qui avaient reçu un traitement par immunoglobuline au préalable (étude 161504). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Aucun patient n'était positif (titre  $\geq 160$ ) pour les anticorps liants anti-rHuPH20. Il a été démontré que HYQVIA était sûr et toléré chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) atteints de DIP.

Les résultats des études cliniques ont indiqué des profils de sécurité similaires dans la population pédiatrique et adulte, notamment en termes de nature, de fréquence, de sévérité et de réversibilité des effets indésirables. »

Par ailleurs dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi il est indiqué :

« *Immunogénicité de la hyaluronidase humaine recombinante*

Lors d'études cliniques, le développement d'anticorps non neutralisants contre la hyaluronidase humaine recombinante a été rapporté chez des patients recevant de l'HYQVIA. Il existe un risque que

ces anticorps réagissent de manière croisée avec le PH20 endogène, connu pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. Nous ignorons si ces anticorps peuvent avoir une signification clinique chez l'homme. »

Dans la rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement il est indiqué :

#### « Grossesse

La sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées ; HYQVIA doit donc être prescrit avec vigilance aux femmes enceintes et à celles qui allaitent.

Neuf femmes ayant déjà été traitées par HYQVIA ont été recrutées dans un registre de grossesse prospectif, non contrôlé, multicentrique et post-autorisation (étude 161301). Sur les 8 grossesses dont l'issue était connue, il y a eu 8 naissances vivantes avec des scores d'Apgar normaux. Aucune complication lors du travail ou de l'accouchement n'a été spécifiée. Aucun événement indésirable n'a été rapporté comme étant lié à HYQVIA. Quatre mères ont été testées pour la recherche d'anticorps de liaison ou de neutralisation anti-rHuPH20 et aucun anticorps n'a été détecté.

Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobuline pénètrent dans le placenta, et ceci de façon plus importante pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

Des études visant à évaluer la toxicologie de la hyaluronidase recombinante concernant le développement et la reproduction ont été menées sur des souris et des lapins. Aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti-rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti-rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HYQVIA sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus (voir rubrique 5.3 du RCP).

#### Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui peuvent pénétrer dans les muqueuses. Un nourrisson du registre de grossesse (étude 161301) a été allaité. Tous les événements indésirables ont été rapportés comme n'étant pas liés à un traitement antérieur ou actuel par HYQVIA.

#### Fertilité

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité d'emploi de HYQVIA concernant la fertilité.

L'expérience clinique concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu avec l'Ig à 10 %.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de la hyaluronidase humaine recombinante sur la reproduction aux doses utilisées pour faciliter l'administration de l'Ig à 10 % (voir rubrique 5.3 du RCP). »

## 3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

## 3.6 Modification du parcours de soins

### Commodité d'emploi

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 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 sous-cutanée toutes les 3 à 4 semaines. Son mode d'administration lui permet une utilisation à domicile, bien que celle-ci doit 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).

## 3.7 Programme d'études

### → Dans l'indication évaluée

#### Population adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
	Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique aux Etats-Unis et en Europe dont l'objectif est d'évaluer le bénéfice clinique et rapporté par les patients utilisant le dispositif médical HyHub en pratique courante chez les patients atteints de DIP.	NA
	Etude prospective, non interventionnelle, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'utilisation en vie réelle d'HYQVIA chez les patients atteints de myélome multiple et présentant un DIS.	NA

#### Population pédiatrique

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TAK-771-3004 TAK-771-3005 (extension)	Etudes pivotales de phase III et d'extension dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, la tolérance, l'immunogénicité et la pharmacocinétique d'HYQVIA dans la population japonaise âgée de plus de 2 ans et atteinte de DIP.	NA

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours :

- Advance CIDP 1 et 3 : études pivotales au long cours dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'HYQVIA dans la polyradiculonévrite inflammatoire chronique démyélinisante (PIDC) ;
- Etude de phase III, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'HYQVIA pour le traitement de la PIDC et de la neuropathie motrice multifocale (NMM) au sein de la population japonaise.



## 4. Discussion

Par rapport aux évaluations précédentes, des études réalisées en Europe ont été versées au dossier, et des études de suivi propres aux enfants ont été mises en place ; cependant toutes les études disponibles étaient non comparatives, et elles représentaient majoritairement des études de suivi post commercialisation, ce qui de ce fait, rend les résultats en grande partie exploratoires.

Il convient de signaler que même si l'AMM autorise l'administration d'HYQVIA (IgHy) chez les enfants dès la naissance, aucun patient âgé de moins de 3 ans n'a été inclus dans les études cliniques.

Peu de patients semblent avoir développé des anticorps anti-rHuPH20, y compris des anticorps neutralisants, dans les différentes études.

Concernant les incertitudes sur les femmes enceintes soulevées lors des précédentes évaluations, un registre a été conduit avec pour objectif d'évaluer la tolérance d'HYQVIA (IgHy) et l'impact des anticorps anti-rHuPH20 pendant la grossesse et le développement du fœtus et pendant les 2 premières années de vie du nourrisson. Neuf mères ont été incluses, et 7 nourrissons ont été suivis. Deux EIG ont été rapportés chez une seule patiente traitée par IgHy (une thrombocytopenie et une pré-éclampsie). Le nombre de femmes incluses dans ce registre est cependant faible, ce qui ne permet pas de lever les incertitudes concernant le profil de sécurité et de tolérance d'HYQVIA chez les femmes enceintes.

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 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.

Le profil de tolérance d'HYQVIA (IgHy) observé dans ces études apparaît cohérent avec ceux observés des autres immunoglobulines humaines normales intraveineuse ou sous-cutanée décrits dans la littérature et/ou dans les précédentes évaluations de la Commission. Néanmoins, leurs plans méthodologiques (absence de comparaison à d'autres immunoglobulines) ne permettent pas de tirer de conclusion quant à l'efficacité et la tolérance d'HYQVIA par rapport à d'autres immunoglobulines humaines normales.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues de données non comparatives, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie. En conséquence, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale, co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les autres immunoglobulines.**

## 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

#### → Dans le périmètre du remboursement :

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.

**Au même titre que les autres spécialités d'immunoglobuline humaine normale, HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml solution pour perfusion sous-cutanée, est un traitement de première intention dans le traitement de substitution chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs ou secondaires.**

**Compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines (IV ou SC), le choix d'une immunoglobuline par rapport à une autre ne peut être précisé. Ce choix dépend par ailleurs des caractéristiques et de la préférence du patient.**

### 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) d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le périmètre retenu sont l'ensemble des immunoglobulines polyvalentes humaines IV ou SC dans leurs indications communes (cf. paragraphe 2.2 du présent avis).

### 5.3 Service Médical Rendu

#### 5.3.1 Chez l'adulte

- Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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'absence de démonstration :
  - d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie du fait de critères retenus portant uniquement sur la tolérance, et en l'absence d'étude comparative par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales ;
  - 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 d'HYQVIA permettent un espacement mensuel des doses mais nécessite en contrepartie 2 injections (une 1<sup>ère</sup> injection d'hyaluronidase humaine recombinante suivie d'une 2<sup>ème</sup> injection d'immunoglobuline humaine normale) ce qui implique de fait une augmentation du temps et du volume d'administration.

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 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 co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, reste important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

### 5.3.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)

- Les déficits immunitaires qui nécessitent un traitement de substitution par immunoglobulines sont des maladies peu fréquentes, graves, menaçant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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'absence de démonstration :
  - d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie du fait de critères retenus portant uniquement sur la tolérance, et en l'absence d'étude comparative par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales ;
  - 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 d'HYQVIA permettent un espacement mensuel des doses mais nécessite en contrepartie 2 injections (une 1ère injection d'hyaluronidase humaine recombinante suivie d'une 2ème injection d'immunoglobuline humaine normale) ce qui implique de fait une augmentation du temps et du volume d'administration.

HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 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 co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) 100 mg/ml, par voie sous-cutanée, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### 5.4.1 Chez l'adulte

Compte tenu :

- du besoin médical actuellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de nouvelles données d'efficacité clinique ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables dont les plus fréquents ont été des infections (notamment sinusite, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fièvre, douleur au site d'injection) sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (étude européenne 161302, étude américaine 161406), et des infections bactériennes aiguës graves survenues uniquement chez les patients atteints de DIP (étude observationnelle FIGARO) ;
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un faible nombre de patients inclus dans les études, avec une incidence globale d'un test positif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 estimée entre 0,04 et 0,317 cas par patient-année ;
- de la mise en place d'un registre de grossesse prospectif (étude PASS 161301) ayant inclus seulement 9 femmes enceintes dont 7 ont reçu un traitement substitutif par HYQVIA, et dont les résultats ont montré un test négatif pour la fixation des anticorps anti-rHuPH20 chez les 4 patientes ayant réalisé le test ;

**la Commission considère qu'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée.**

#### **5.4.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)**

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert, du fait de la présence de nombreuses alternatives thérapeutiques disponibles ;
- de l'absence de données d'efficacité clinique comparatives par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée ;
- d'un profil de tolérance d'HYQVIA globalement favorable marqué par des événements indésirables locaux (notamment douleur et prurit au site de perfusion) et des troubles généraux liés à l'injection (notamment fatigue, pyrexie et maux de tête), sur la base des nouvelles études de tolérance post-autorisation (études européenne 161504 et américaine 161406) et d'efficacité (étude américaine 161503) ;
- du manque de recul notamment sur la tolérance chez 5 nourrissons exposés in utero par HYQVIA, et suivis pendant les deux premières années de leur vie (étude PASS 161301)
- de la présence d'anticorps anti-rHuPH20 avec un titre  $\geq 160$  (test positif) survenue chez un patient (étude américaine 161503) et sans aucune détection d'anticorps neutralisant mise en évidence lors de l'ensemble des visites du suivi additionnel de 2 ans, sans lever toutefois l'incertitude des conséquences de l'administration concomitante de la hyaluronidase sur la fertilité ;

**la Commission considère qu'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.**

### **5.5 Population cible**

La population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) est constituée dans la stratégie de traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec altération de la production d'anticorps ou de déficits immunitaires secondaires (DIS) avec des infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et ayant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques (DAAS), soit d'un taux d'IgG sérique de  $< 4$  g/L.

#### **5.5.1 Chez l'adulte**

##### **Déficits immunitaires primitifs**

Le centre de référence des déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH) a estimé que la prévalence des patients atteints de DIP en France en date du 15 juin 2021, était de 5 861 patients. D'après

l'enquête IRIS<sup>13</sup> conduite par questionnaires auto-administrés auprès de 327 patients atteints de DIP entre le 15 novembre 2011 et le 15 janvier 2012, la proportion de patients traités par IgSC est de 87 %. Il convient de souligner que la méthode de recueil des questionnaires de l'enquête a induit un biais d'échantillon, la part des patients traités par IgIV ayant été sous-représentée. La proportion de patients traités par IgSC est donc à considérer en tant que valeur maximale.

Au vu de ces données, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le traitement substitutif chez l'adulte atteint de DIP serait estimée au maximum 3 340 patients.

### **Déficits immunitaires secondaires**

Il n'existe pas de donnée épidémiologique précise permettant de déterminer précisément la population de patients adultes atteints de déficits immunitaires secondaires relevant d'un traitement par immunoglobuline.

## **5.5.2 Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans)**

### **Déficits immunitaires primitifs**

Selon les données du CEREDIH, en date du 15 juin 2021, il y aurait 5 861 patients vivants aux dernières nouvelles, et environ 43 % des patients inclus seraient âgés de moins de 18 ans. Selon cette même source, 46 % des patients recevraient un traitement substitutif par immunoglobulines<sup>14</sup>.

Au vu de ces données, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) dans le traitement substitutif chez l'enfant atteint de DIP serait estimée au maximum à 1 200 patients.

### **Déficits immunitaires secondaires : notamment hypogammaglobulinémie avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes**

D'après l'Agence de la Biomédecine et la base ProMise, 2014 patients, dont 295 de moins de 18 ans, ont reçu en 2021 une greffe de CSH allogéniques<sup>15</sup>.

Il n'existe pas dans la littérature de données permettant d'estimer précisément la proportion de patients ayant une hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ni la part de patients ayant une hypogammaglobulinémie nécessitant un traitement par immunoglobulines.

Au cours de l'allogreffe de moelle osseuse, l'indication des immunoglobulines n'est pas systématique<sup>16</sup>. Selon avis d'expert, 20 à 25 % des patients suivis dans leur première année post-greffe reçoivent de l'Ig tous les mois ou tous les 2 mois<sup>17</sup>.

On peut estimer que 60 à 75 patients pédiatriques sont susceptibles de recevoir des immunoglobulines.

<sup>13</sup> Association IRIS. Enquête sur le traitement substitutif en immunoglobulines auprès de patients atteints de déficits immunitaires primitifs. 2012. Disponible sur : <http://www.associationiris.org/>

<sup>14</sup> CEREDIH, « 17<sup>ème</sup> Réunion du Réseau national des Cliniciens & Biologistes - Registre national du CEREDIH » 11 12 2020. [En ligne]. Available: <https://www.ceredih.fr/documents/scientific>.

<sup>15</sup> Agence de la biomédecine, « Le rapport médical et scientifique 2021 du prélèvement et de la greffe en France » 2021.

<sup>16</sup> Mouthon L, Berezné A, Le-Guern V, Guillevin L., « Indications thérapeutiques des immunoglobulines intraveineuses. » La Presse Médicale, vol. 33, n° 116, pp. 1166-1175, 2005.

<sup>17</sup> HAS, « Avis CT HYQVIA - Décembre 2017 ».

## Conclusion générale

Selon le CEREDIH, la prévalence des patients atteints de DIP en France au 15 juin 2021 était de 5 861 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de déterminer précisément les patients atteints de DIS, notamment chez les adultes. Chez les enfants, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale coadministrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) serait de 60 à 75 patients.

Au total, la population cible d'HYQVIA (immunoglobuline humaine normale co-administrée avec la hyaluronidase humaine recombinante) pourrait être estimée à environ 6 000 patients.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

---

HYQVIA 100 mg/ml, 22 novembre 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)