

Tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines normales (IGHN) - actualisation des recommandations ANSM (31/05/2018)

Dans une logique d'épargne des IGHN, il convient d'appliquer ces recommandations.

INDICATIONS AMM : TRAITEMENT SUBSTITUTIF

- Déficiences immunitaires primitives avec déficit de production d'anticorps, chez les patients adultes (≥ 18 ans).

AMM
■ Gammanorm® : 18/01/2005
■ Hizentra® : 14/04/2011
■ Hyqvia® : 16/05/13

Avis HAS/CT :

■ Gammanorm® : 11/05/2005 ; 06/07/2005 ; 01/10/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

SMR important, ASMR III en termes de tolérance par rapport aux IG IV, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse // **ASMR V pour les compléments de gamme** (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

■ Hizentra® : 20/07/2011

■ Hyqvia® : 16/09/2015

SMR important, ASMR V (par rapport aux autres Ig)

*NB : Hyqvia® = alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une **administration SC mensuelle en un site unique** (par rapport aux IgIV administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire). Le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé.*

Agrément aux collectivités :

■ Gammanorm® : JO 2005 ; JO 28/10/2014

■ Hizentra® : JO 21/10/2011

■ Hyqvia® : JO 25/10/2016 ; JO 15/08/2017

Liste en sus :

■ Gammanorm® : JO 03/02/2006 ; JO 28/04/2006 (rectificatif) ; JO 19/12/2007 ; JO 18/11/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml) ; JO 03/07/2018

■ Hizentra® : JO 25/10/2011 (fl 5ml ; 10ml ; 20ml) ; JO 04/07/2013 (fl 50ml) ; JO 03/07/2018

■ Hyqvia® : JO 25/10/2016 ; JO 03/07/2018

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

■ Gammanorm® : JO 2005 ; JO 11/12/2014 // JO 03/02/2015

■ Hizentra® : JO 30/08/2011 // JO 26/07/2013

■ Hyqvia® : JO 25/10/2016 // JO 01/12/2016

Pertinence scientifique :

► **Etude ZLB06_001CR** ouverte de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance d'**Hizentra®** chez des patients atteints de DIP (n=51), précédemment traités par IgIV ou par IgSC (à intervalles réguliers hebdomadaires depuis au moins 6 mois à doses stables), et ayant au moins 3 valeurs documentées de taux d'IgG résiduels ≥ 5 g/L pendant les 3 mois de traitement par IgG précédant le traitement par Hizentra®. Traitement de 28 semaines. Après une période de wash-in/wash-out de 12 semaines, le taux d'IgG sérique résiduel, critère principal de jugement, est passé de 7,49 g/l (±1,57) à 8,10 g/l (±1,44), entre l'inclusion et la fin de l'étude. Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée.

► **Etude 160603** (Wasserman RL et al, 2012), de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance d'**HyQvia®** chez 83 patients atteints de DIP traités à intervalles de 3 ou 4 semaines

pendant 12 mois. La dose d'HyQvia® était basée sur le traitement précédent par Ig à 10 % par voie IV 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 d'infections bactériennes graves aiguës de 0,025 par an (2/83 patients) pendant le traitement. Le taux annuel d'infections toutes causes confondues a été plus faible avec IgHy : 2,97 (IC95% [2,51 ; 3,47]) *versus* IgIV 4,51 (IC95% [3,50;5,69]). La **quasi-totalité des sujets (94%) ont pu atteindre le même intervalle de dose** avec HyQvia® *versus* IgIV. Au cours des 3 années de suivi (étude d'extension **160902**), le taux d'infections toutes causes confondues a été stable.

Wasserman RL et al, 2012 (étude 160603) // Cooper MA et al, 2003// Gardulf et al, 1995 (Gammanorm®)

- Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps, chez les enfants et adolescents (âgés de 0 à 18 ans).

AMM ■ Gammanorm® : 18/01/2005
■ Hizentra® : 14/04/2011
■ Hyqvia® : 01/06/2016

Avis HAS/CT :

- Gammanorm® : 11/05/2005 ; 06/07/2005 ; 01/10/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

SMR important, ASMR III en termes de tolérance par rapport aux IG IV, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse // **ASMR V pour les compléments de gamme** (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

- Hizentra® : 20/07/2011

SMR important, ASMR V (par rapport aux autres IgSC)

- Hyqvia® : 06/12/2017

SMR insuffisant ; compte-tenu : de l'absence de donnée comparative versus les IGHN ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC ; du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration SC de hyaluronidase humaine recombinante (exposition 3,3 ans au maximum) alors que le traitement sera prescrit au long terme ; des incertitudes sur l'impact de la hyaluronidase humaine recombinante sur la fertilité, tout particulièrement chez l'enfant ; et de l'existence d'alternative thérapeutique, aussi efficace et sans cette incertitude sur la tolérance → **pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

Agrément aux collectivités :

- Gammanorm® : JO 2005 ; JO 28/10/2014
- Hizentra® : JO 21/10/2011
- Hyqvia® : NON

Liste en sus :

■ Gammanorm® : JO 03/02/2006; JO 28/04/2006 (rectificatif); JO 19/12/2007; JO 18/11/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml) ; JO 03/07/2018
■ Hizentra® : JO 25/10/2011 (fl 5ml ; 10ml ; 20ml); JO 04/07/2013 (fl 50ml) ; JO 03/07/2018
■ Hyqvia® : NON

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

- Gammanorm® : JO 2005 ; JO 11/12/2014 // JO 03/02/2015
- Hizentra® : JO 30/08/2011 // JO 26/07/2013
- Hyqvia® : NON

Pertinence scientifique :

► **Etude ZLB06_001CR** ouverte de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance d'**Hizentra®** chez des patients atteints de DIP (n=51), précédemment traités par IgIV ou par IgSC (à intervalles réguliers hebdomadaires depuis au moins 6 mois à doses stables), et ayant au moins 3 valeurs documentées de taux d'IgG résiduels ≥ 5 g/L pendant les 3 mois de traitement par IgG précédant le traitement par Hizentra®. Traitement de 28 semaines. 17 patients étaient âgés de 2 à 12 ans, 5 entre 12 et 16 ans. Après une période de

wash-in/wash-out de 12 semaines, le taux d'IgG sérique résiduel, critère principal de jugement, est passé de 7,49 g/l ($\pm 1,57$) à 8,10 g/l ($\pm 1,44$), entre l'inclusion et la fin de l'étude. Aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée.

► **Etude 160603** (Wasserman RL et al, 2012) de phase III, prospective, en ouvert, multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance d'**HyQvia**® chez 26 patients âgés de 4 à 17 ans atteints de DIP traités à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois. La dose d'**HyQvia**® était basée sur le traitement précédent par Ig à 10 % par voie IV et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude. Le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves (critère de jugement principal) a été de 0,08 par patient-année, 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 ($>$ au seuil de référence de 8 g/L considéré comme la valeur cible dans le traitement immunosubstitutif).

Wasserman RL et al, 2012 (étude 160603) // Cooper MA et al, 2003 // Abrahamsen et al, 1996 (Gammanorm®)

- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique, chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients adultes atteints de myélome multiple.

AMM
■ Gammanorm® : 18/01/2005
■ Hizentra® : 14/04/2011
■ Hyqvia® : 16/05/13

Alignement du libellé de l'indication en immunosubstitution dans la LLC selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015 : rajout de la mention « chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est CI » (dates révisions RCP Hyqvia® : 11/05/2016 ; Hizentra® : 13/03/2017 ; Gammanorm® : 29/01/2018).

Avis HAS/CT

■ Gammanorm® : 11/05/2005 ; 06/07/2005 ; 01/10/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

SMR important, ASMR III en termes de tolérance par rapport aux IG IV, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse // **ASMR V pour les compléments de gamme** (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

■ Hizentra® : 20/07/2011

■ Hyqvia® : 16/09/2015

SMR important, ASMR V par rapport aux autres Ig.

*NB : Hyqvia® = alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une **administration SC mensuelle en un site unique** (par rapport aux IgIV administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire). Le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé.*

Agrément aux collectivités :

■ Gammanorm® : JO 2005 ; JO 28/10/2014

■ Hizentra® : JO 21/10/2011

■ Hyqvia® : JO 25/10/2016 ; JO 15/08/2017

Liste en sus :

■ Gammanorm® : JO 03/02/2006 ; JO 28/04/2006 (rectificatif) ; JO 19/12/2007 ; JO 18/11/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml) ; JO 03/07/2018

■ Hizentra® : JO 25/10/2011 (fl 5ml ; 10ml ; 20ml) ; JO 04/07/2013 (fl 50ml) ; JO 03/07/2018

■ Hyqvia® : JO 25/10/2016 ; JO 03/07/2018

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

■ Gammanorm® : JO 2005 ; JO 11/12/2014 // JO 03/02/2015

- Hizentra[®] : JO 30/08/2011 // JO 26/07/2013
- Hyqvia[®] : JO 25/10/2016 // JO 01/12/2016

Pertinence scientifique : cf études mentionnées ci-dessus et Hammarström et al, 1995 (Gammanorm[®])

- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des enfants atteints de leucémie lymphoïde chronique, chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des enfants atteints de myélome multiple.

AMM

- Gammanorm[®] : 18/01/2005
- Hizentra[®] : 14/04/2011
- Hyqvia[®] : 01/06/2016

Alignement du libellé de l'indication en immunosubstitution dans la LLC selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015 : rajout de la mention « chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est CI » (dates révisions RCP Hizentra[®] : 13/03/2017 ; Gammanorm[®] : 29/01/2018).

Avis HAS/CT

- Gammanorm[®] : 11/05/2005 ; 06/07/2005 ; 01/10/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

SMR important, ASMR III en termes de tolérance par rapport aux IG IV, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse // **ASMR V pour les compléments de gamme** (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml)

- Hizentra[®] : 20/07/2011

SMR important, ASMR V (par rapport aux autres IgSC)

- Hyqvia[®] : NON

Agrément aux collectivités :

- Gammanorm[®] : JO 2005 ; JO 28/10/2014
- Hizentra[®] : JO 21/10/2011
- Hyqvia[®] : **NON**

Liste en sus :

- Gammanorm[®] : JO 03/02/2006; JO 28/04/2006 (rectificatif); JO 19/12/2007; JO 18/11/2014 (fl 6ml ; 12ml ; 24ml ; 48ml) ; JO 03/07/2018
- Hizentra[®] : JO 25/10/2011 (fl 5ml ; 10ml ; 20ml) ; JO 04/07/2013 (fl 50ml) ; JO 03/07/2018
- Hyqvia[®] : NON

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

- Gammanorm[®] : JO 2005 ; JO 11/12/2014 // JO 03/02/2015
- Hizentra[®] : JO 30/08/2011 // JO 26/07/2013
- Hyqvia[®] : NON

Pertinence scientifique : cf études mentionnées ci-dessus et Hammarström et al, 1995 (Gammanorm[®])

- Hypogammaglobulinémie chez des patients adultes en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

AMM

- Gammanorm® : 29/01/2018 (date de révision du RCP, alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015)
- Hizentra® : 13/03/2017 (date de révision de l'EPAR, alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015)
- Hyqvia® : 11/05/2016 (date de révision de l'EPAR, alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015)

Avis HAS/CT

■ Gammanorm® : 19/09/2018 / **SMR important, ASMR V**. Cette demande est accompagnée d'une demande de modification des conditions d'inscription avec l'ajout d'un nouveau mode d'administration SC rapide manuel par seringue (RapidPush).

■ Hizentra® : 25/07/2018 / **SMR important, ASMR V**.

■ Hyqvia® : 06/12/2017 / **SMR important, ASMR V**.

*NB : Hyqvia® = alternative thérapeutique supplémentaire qui permet une **administration SC mensuelle en un site unique** (par rapport aux IgIV administrées en un site de façon mensuelle et par rapport aux IgSC administrées en plusieurs sites de façon hebdomadaire). Le choix d'une Ig par rapport à une autre ne peut être précisé.*

Agrément aux collectivités :

■ Gammanorm® : 11/12/2018

■ Hizentra® : 01/11/2018

■ Hyqvia® : 13/04/2018

Liste en sus :

■ Gammanorm® : 11/12/2018

■ Hizentra® : 01/11/2018

■ Hyqvia® : 13/04/2018

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

■ Gammanorm® : 11/12/2018

■ Hizentra® : 01/11/2018

■ Hyqvia® : 13/04/2018

Pertinence scientifique : cf études mentionnées ci-dessus

- Hypogammaglobulinémie chez des enfants en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

AMM

- Gammanorm® : 29/01/2018 (date de révision du RCP, alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015)
- Hizentra® : 13/03/2017 (date de révision de l'EPAR, alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015)
- Hyqvia® : 01/06/2016

Avis HAS/CT

■ Gammanorm® : 19/09/2018 / **SMR important, ASMR V**. Cette demande est accompagnée d'une demande de modification des conditions d'inscription avec l'ajout d'un nouveau mode d'administration SC rapide manuel par seringue (RapidPush).

■ Hizentra® : 25/07/2018 / **SMR important, ASMR V**.

■ Hyqvia® : 06/12/2017 / **SMR insuffisant** compte-tenu : de l'absence de donnée comparative versus les autres immunoglobulines humaines normales ayant les mêmes indications et utilisées par voie IV ou SC ; du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration sous-cutanée de hyaluronidase humaine

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
**IMMUNOGLOBULINES HUMAINES
NORMALES VOIE SOUS CUTANEE**

Noms commerciaux
GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version : 13

Création : Avril 2009
Révision : Décembre 2018

recombinante (exposition 3,3 ans au maximum) ; et de l'existence d'alternative thérapeutique → **pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

Agrément aux collectivités :

- Gammanorm® : [11/12/2018](#)
- Hizentra® : [01/11/2018](#)
- Hyqvia® : NON

Liste en sus :

- Gammanorm® : [11/12/2018](#)
- Hizentra® : [01/11/2018](#)
- Hyqvia® : NON

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge :

- Gammanorm® : [11/12/2018](#)
- Hizentra® : [01/11/2018](#)
- Hyqvia® : NON

Pertinence scientifique : cf études mentionnées ci-dessus

INDICATIONS AMM : TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR

- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV : traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans)

AMM ■ Hizentra® : 05/03/2018 (**Gammanorm®, Hyqvia® : PAS d'AMM**)

Avis HAS/CT ■ Hizentra® : NON

Agrément aux collectivités : ■ Hizentra® : NON

Liste en sus : ■ Hizentra® : NON

Liste de rétrocession // Conditions de prise en charge : ■ Hizentra® : NON

Pertinence scientifique :

Etude de PATH (IgPro20 3003) : phase III, randomisée, double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo (2 groupes : dose hebdomadaire d'Hizentra® de 0,2 g/kg ou 0,4 g/kg). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets présentant une rechute de la PIDC (définie comme une augmentation \geq à 1 point du score Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] ajusté par rapport au score initial). Les taux de rechute de la PIDC étaient de 19,0 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,4 g/kg et de 33,3 % pour le groupe Hizentra traité à la dose de 0,2 g/kg, comparativement à 56,1 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$ ou $p = 0,012$ respectivement). (Van Schaik et al, 2018)

Références bibliographique

Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary immunodeficiencies. Am Fam Physician 2003 ;68 :2001-2008.

Van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2018 Jan;17 (1):26.

Wasserman RL, Melamed I, Stein MR et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2012 ; 130:951-7.