

## MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

**01/2005 [Gammanorm<sup>®</sup>] : ANSM/AMM par reconnaissance mutuelle.**

**07/2005 [Gammanorm<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT → SMR important, ASMR III par rapport aux IG IV notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.**

**02/2006 [Gammanorm<sup>®</sup>] : JO/Inscription sur la liste des médicaments facturables en sus.**

**04/2011 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/AMM européenne.**

**07/2011 [Hizentra<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT → SMR important, ASMR V par rapport aux autres IgSC.**

**10/2011 [Hizentra<sup>®</sup>] : JO/Inscription sur la liste des médicaments facturables en sus.**

**10/2012 [Subcuvia<sup>®</sup>] : Arrêt commercialisation.**

**12/2012 [Vivaglobin<sup>®</sup>] : Arrêt commercialisation (cf JO 06/12/2017 relatif à la radiation de la liste en sus des indications de Vivaglobin<sup>®</sup>).**

**05/2013 [Hyqvia<sup>®</sup>] : EMA/AMM européenne (indications chez l'adulte).**

**12/2013 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR relatives aux données pharmacocinétiques sur le schéma d'administration**

**10/2014 [Gammanorm<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT : SMR important, ASMR V (complément de gamme = nouvelles présentations 165mg/ml)**

**12/2014 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR relative aux effets indésirables.**

**01/2015 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR → modélisation pharmacocinétique, possibilité de fractionner la dose hebdomadaire pour passer à une administration plusieurs fois par semaine, voire quotidienne.**

**02/2015 [Gammanorm<sup>®</sup>] : ANSM/MAJ RCP relative aux effets indésirables (événements thromboemboliques)**

**02/2015 : EMA/ Modification du core SPC des IgSC.**

**04/2015 [Hyqvia<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR apportant des précisions sur l'allaitement.**

**09/2015 [Hyqvia<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT → SMR important, ASMR V (indications chez l'adulte) par rapport aux autres IgSC.**

**02/2016 [Hyqvia<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR → harmonisation des libellés d'indications AMM entre les IgSC.**

**06/2016 [Hyqvia<sup>®</sup>] : EMA/Extension d'AMM en pédiatrie.**

**10/2016 [Hyqvia<sup>®</sup>] : JO/Inscription sur la liste facturable en sus de (chez l'adulte uniquement).**

**03/2017 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR → harmonisation des libellés d'indications AMM entre les IgSC et apport de précisions sur la posologie et les modalités d'administration.**

**12/2017 [Hyqvia<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT relatif aux indications suivantes**

- **SMR insuffisant** dans l'indication « traitement substitutif chez **l'enfant et l'adolescent** (âge de 0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défailante d'anticorps » ;
- **SMR insuffisant** dans l'indication « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez les **enfants et adolescents** avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes » ;
- **SMR important, ASMR V** dans l'indication « traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients **adultes** avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes ».

**01/2018 [Gammanorm<sup>®</sup>] : ANSM/MAJ RCP** relatives à l'harmonisation des libellés d'indications AMM par rapport aux autres IgSC, aux modalités d'administration et aux effets indésirables.

**02/2018 [Cuvitru<sup>®</sup>] : ANSM/AMM** procédure décentralisée.

**03/2018 : [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/Extension d'AMM** dans le « Traitement immunomodulateur, chez les adultes et les enfants (0 à 18 ans), de la **polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique** (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV ».

**05/2018 : ANSM / Tension d'approvisionnement** en immunoglobulines humaines normales : actualisation des recommandations de hiérarchisation des indications.

**07/2018 : JO/Liste en sus → harmonisation des indications et des libellés d'indications AMM prises en charge en sus des GHS** (JO 03/07/2018 rectifié par JO du 18/01/2019 pour Hyqvia<sup>®</sup>)

**07/2018 [Hizentra<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT** dans les « Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques » → SMR important, ASMR V.

**07/2018 [Cuvitru<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT (flacons 5ml, 10ml, 20ml, 40ml)/ SMR important, ASMR V** par rapport aux autres IgHN.

**08/2018 [Cuvitru<sup>®</sup>] : JO agrément aux collectivités** (+ modificatif du 17/04/2020), inscription sur la liste en sus (+ modificatif du 15/04/2020), inscription sur la liste rétrocession (+ modificatif du 29/04/2020), conditions de prise en charge, prix.

**09/2018 [Gammanorm<sup>®</sup>]** : Avis HAS/CT dans les « Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques » → 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).

**11/2018 [Hizentra<sup>®</sup>]** : **JO relatif à l'indication** « Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques » → **Agrément aux collectivités, inscription sur la site en sus et modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession** (JO 01/11/2018).

**12/2018 [Gammanorm<sup>®</sup>]** : **JO relatif à l'indication** « Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques » → **Agrément aux collectivités, inscription sur la site en sus et modalités de prise en charge dans le cadre de la rétrocession** (JO 11/12/2018).

**02/2019 [Cutaquig<sup>®</sup>]** : ANSM/AMM procédure décentralisée.

**04/2019 [Hizentra<sup>®</sup>]** : Avis HAS/CT dans le traitement des PIDC, comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV : **SMR important, ASMR V** par rapport aux immunoglobulines IV ayant l'AMM (Clairyg<sup>®</sup>, Octagam<sup>®</sup>, Privigen<sup>®</sup>, Tegeline<sup>®</sup>).

**04/2019** : ANSM/ **Actualisation des recommandations de hiérarchisation des IGIV** applicables également aux IGSC.

**05/2019 [Hizentra<sup>®</sup>]** : EMA/MAJ EPAR

Prise en compte des résultats d'une 2<sup>ème</sup> étude de phase III dans les PIDC (IgPro20 3004), phase d'extension de l'étude pivot, évaluant l'efficacité et la tolérance sur une période plus longue (49 semaines) :

- Le traitement d'entretien par Hizentra<sup>®</sup> dans la PIDC n'a pas été étudié pour une période de plus de **18 mois**. Une durée du traitement au-delà de **18 mois** sera à personnaliser en fonction de la réponse du patient et d'un besoin démontré de poursuivre le traitement ;
- La dose recommandée de 0,2 à 0,4 g/kg sera à administrer en 1 ou 2 cures sur 1 ou 2 jours consécutifs ;
- Mise à jour de la fréquence des EI.

Mise à jour des données relatives à la population pédiatrique et à la population âgée.

**06/2019 [Hyqvia<sup>®</sup>]** : ANSM/ Tensions d'approvisionnement de la spécialité Hyqvia<sup>®</sup>. Distribution contingentée de toutes les présentations sur le marché hospitalier. Remise à disposition prévue en 2020 :

- Aucune initiation de traitement par Hyqvia<sup>®</sup> ne doit être envisagée ;
- Respect des recommandations sur la hiérarchisation de l'utilisation des IgHN.

**07/2019 [Hizentra<sup>®</sup>]** : JO de prise en charge dans le traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IG I.V :

- Agrément aux collectivités

- Liste en sus
- Rétrocession

**09/2019 [Gammanorm<sup>®</sup>]** : ANSM/ Remise à disposition normale. Fin au contingentement mis en place durant l'été.

**01/2020 [Hizentra<sup>®</sup>]** : EMA/MAJ EPAR / Précision des modalités d'administration et intégration des données de l'étude de phase IV IgPro20\_4004 (HILO), évaluant la sécurité et la tolérance de débits de perfusion supérieurs administrés au moyen d'une seringue à poussée manuelle (30 à 120ml/h/site) ou d'une pompe à perfusion (25 à 100 ml/h/site) chez 49 sujets atteints de DIP et âgés de 2 à 75 ans. D'une manière générale, le nombre de perfusions sans réactions locales sévères par rapport au nombre total de perfusions (tolérance) était  $\geq 0,98$  dans tous les groupes, pour tous les paramètres de perfusion. Aucune différence cliniquement pertinente de concentrations minimales des IgG sériques n'a été observée entre l'inclusion au jour 1 et la fin de l'étude, chez tous les sujets.

**04/2020** : Point d'information ANSM en lien avec le contexte de la pandémie COVID-19 / augmentation de la consommation des IgHN (en particulier des formes SC), dans un contexte d'approvisionnement des IgHN déjà à flux tendu → rappel de l'importance de respecter les recommandations en vigueur relatives à la hiérarchisation des indications des IgHN.

**06/2020 [Hyqvia<sup>®</sup>]** : ANSM/ Tensions d'approvisionnement de la spécialité Hyqvia<sup>®</sup> toujours en cours. Distribution contingentée de toutes les présentations sur le marché hospitalier. Date de remise à disposition normale indéterminée :

- Aucune initiation de traitement par Hyqvia<sup>®</sup> ne doit être envisagée ;
- Respect des recommandations sur la hiérarchisation de l'utilisation des IgHN ;
- Dans le cas d'une initiation de traitement par IgHN, l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée.

**07/2020 [Gammanorm<sup>®</sup>]** / ANSM : Aggravation des **difficultés d'approvisionnement** en plasma, constatées au début du printemps, résultant d'une **baisse soudaine et majeure** des dons aussi bien aux USA qu'en Europe, due à la crise sanitaire causée par la pandémie de Covid-19 - Date de remise à disposition normale **inconnue**.

⇒ **Poursuite de la distribution contingentée** sur le marché des établissements de santé avec **amplification** du contingentement à partir d'août 2020.

⇒ Afin de **préserver** le maximum de **continuité** des soins, il est demandé :

- **de ne plus initier de nouveaux traitements** avec les spécialités Octagam<sup>®</sup> et Gammanorm<sup>®</sup>, afin d'être en mesure d'assurer la poursuite des traitements en cours,
- **de limiter** le traitement par Octagam<sup>®</sup> et Gammanorm<sup>®</sup> **aux indications prioritaires** ou en **priviliégiant d'autres alternatives thérapeutiques**, pour les traitements en cours,
- **de ne pas transférer** un patient bénéficiant d'un traitement par Octagam<sup>®</sup> vers Gammanorm<sup>®</sup>.

**09/2020 [Hyqvia<sup>®</sup>]** : Modification du libellé d'AMM dans les déficits immunitaires secondaires (DIS) (*alignement CoreSmPC type IgIV*). Nouveau libellé : « 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. (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)».

**09/2020 : [Gammanorm<sup>®</sup>] / ANSM : Nouveau contingentement plus restrictif :**

- **Réserver exclusivement** Gammanorm<sup>®</sup> aux patients souffrant de **déficit immunitaire primitif** (DIP) avec production défailante d'anticorps,
- **Ne plus initier de nouveaux traitements** avec Gammanorm<sup>®</sup>,
- Orienter les patients hors DIP vers les autres alternatives thérapeutiques disponibles.

**12/2020 : [Gammanorm<sup>®</sup>] / ANSM :** Amplification et prolongation des difficultés d'approvisionnement en plasma, constatées au début du printemps, et dues à la crise sanitaire causée par la pandémie de Covid-19. Les quantités allouées dans le cadre du contingentement doivent encore être diminuées **jusqu'en janvier 2021 inclus** – Date de remise à disposition normale **indéterminée** (cf. lettre aux professionnels de santé du 04/12/2020).

⇒ Il est demandé de :

- **réserver exclusivement** Gammanorm<sup>®</sup> aux patients souffrant de DIP avec production défailante d'anticorps,
- **ne plus initier de nouveaux traitements** avec Gammanorm<sup>®</sup>,
- ne pas prescrire et dispenser Gammanorm<sup>®</sup> pour les indications hors-AMM en particulier d'immunomodulation,
- orienter les patients hors DIP vers les autres alternatives thérapeutiques disponibles.

**12/2020 : [Hyqvia<sup>®</sup>] / ANSM : Remise à disposition normale mais surveillée.** Les capacités de production mondiales restant limitées, cette reprise modérée des initiations se fera sous strict contrôle, afin d'assurer la continuité de traitement des patients qui bénéficient actuellement d'Hyqvia et de ceux qui en bénéficieront prochainement (cf. lettre d'information du laboratoire du 08/12/2020).

**12/2020 : [Cuvitru<sup>®</sup>, Gammanorm<sup>®</sup>, Hyqvia<sup>®</sup>] : JO / Augmentation de prix** (prix de cession et tarif de responsabilité) **à compter du 01/10/2021 : 45,95 € → 61,11 €/gramme** (soit une **augmentation de 33%**). Pas de modification à ce jour pour la spécialité Hizentra<sup>®</sup> qui reste au prix de 45,95 €/gramme.

**02/2021 [Hizentra<sup>®</sup>] : JO / Augmentation de prix** (prix de cession et tarif de responsabilité) **à compter du 01/10/2021 : 45,95 € → 61,11 €/gramme** (soit une **augmentation de 33%**).

**02/2021 [Cutaquig<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT / SMR important, ASMR V** par rapport aux autres IgHN.

**03/2021 [Cuvitru<sup>®</sup>] : Déclaration de commercialisation.**

**05/2021 [Cutaquig<sup>®</sup>] : inscription sur la liste rétrocession.**

**05/2021 [Hyqvia<sup>®</sup>] : JO LES (07/05/2021) + rectificatif (16/07/2021) / prenant en compte la modification du libellé d'Hyqvia<sup>®</sup> (alignement CoreSmPC type IgIV).**

**08/2021 [Cutaquig<sup>®</sup>] : JO agrément aux collectivités (+ rectificatif), inscription sur la liste en sus, conditions de prise en charge, prix (61,11 € TTC/g).**

**09/2021 : PNDS « myosite à inclusions sporadique ».**

**11/2021 :**

- [Hyqvia<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR - Intégration de résultats d'études chez les femmes enceintes ou allaitantes.

**12/2021 [Gammanorm<sup>®</sup>] : ANSM / Arrêt de commercialisation prévu pour **mai 2022**. Ce produit est remplacé dès à présent par une autre immunoglobuline sous cutanée **Cutaquig<sup>®</sup> 165 mg/ml** sous 4 présentations de volume identique à Gammanorm<sup>®</sup> 165 mg/ml.**

**12/2021 : ANSM/ Recommandations d'utilisation des IGSC chez les patients atteints de PIDC dans un contexte de tension d'approvisionnement.**

**12/2021 [Xembify<sup>®</sup>] : ANSM/AMM procédure décentralisée.**

**01/2022 : Commercialisation Cutaquig<sup>®</sup> (spécialité remplaçant progressivement Gammanorm<sup>®</sup>).**

**01/2022 : Revue Cochrane dans les neuropathies motrices multifocales.**

**01/2022 [Hizentra<sup>®</sup>] : EMA/MAJ EPAR / Modification du libellé d'AMM dans les déficits immunitaires secondaires (**DIS**) (*alignement CoreSmPC type IgIV*). **Nouveau libellé** : « DIS chez les patients souffrant d'infections graves ou récurrentes, en échec d'un traitement antibiotique et ayant, soit un défaut de production d'anticorps spécifiques (DPAS) avéré, soit d'un taux d'IgG sérique de < 4 g/l. (DPAS : défaut d'augmentation du titre des anticorps IgG (<2 fois le titre initial) après un vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique et à antigènes polypeptidiques ».**

**05/2022 [Hizentra<sup>®</sup>] : Avis HAS-CT / Réexamen dans l'indication des DIS suite à la modification du libellé dans les DIS → pas de modification des précédentes conclusions.**

**06/2022 [Xembify<sup>®</sup>] : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR V** par rapport aux autres Ig.**

**07/2022 : Arrêt de commercialisation de la spécialité Gammanorm<sup>®</sup>.**

**10/2022 :**

- [Hizentra<sup>®</sup> et Hyqvia<sup>®</sup>] : JO du 19/10/22 rectifié par JO du 08/11/22 / Modification des libellés d'indication agréées aux collectivités afin de prendre en compte le nouveau libellé dans les DIS (*alignement CoreSmPC type IgIV*).

**12/2022 [Cuvitru<sup>®</sup>] : Avis HAS/CT flacon 50ml (complément de gamme) / **SMR important, ASMR V** par rapport aux spécialités d'Ig.**

**12/2022 [Gammanorm<sup>®</sup>] : JO de radiation de la liste des spécialités agréées aux collectivités.**

**02/2023 [Hyqvia<sup>®</sup>] :** EMA/MAJ EPAR – Mise à jour des données de tolérance pour la population pédiatrique suite à la publication de l'étude 161504 de phase 4.

**02/2023 [Hizentra<sup>®</sup>] :** JO du 21/02/23 d'inscription sur la liste en sus et de conditions de prise en charge dans le cadre de la rétrocession / prise en compte du nouveau libellé dans les DIS (alignement CoreSmPC type IgIV).

**04/2023 [Cutaquig<sup>®</sup>] :** Avis HAS-CT / Réexamen dans l'indication des DIS suite à la modification du libellé dans les DIS → pas de modification des précédentes conclusions.

**05/2023 [Cuvitru<sup>®</sup>] :** JO d'agrément aux collectivités et d'inscription sur la liste en sus de la forme 10g/50ml.