

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018****immunoglobuline humaine normale*****HIZENTRA 200 mg/ml, solution injectable sous-cutanée**

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 579 780 7 5)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 579 781 3 6)

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 579 783 6 5)

B/1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 584 858 0 0)

Laboratoire CSL BEHRING S.A.

Code ATC	<b>J06BA01</b> (immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :</b> [...] - <b>hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.</b> »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 14/04/2011 (procédure centralisée)  Modifications de RCP (dont l'extension d'indication faisant l'objet du présent avis) : 20/02/2017 (Cf. Annexe)  Extension d'indication dans la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique : 05/03/2018 (procédure centralisée). Cette indication fera l'objet d'un avis séparé.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription médicale restreinte aux professionnels de santé expérimentés dans le traitement des déficits immunitaires/PIDC par des IgSC (AMM) La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée (Blue box) Médicament inscrit sur la liste de rétrocession PGR associé
Classification ATC	2016 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J06 Immunsérums et immunoglobulines J06B Immunoglobulines J06BA Immunoglobulines humaines polyvalentes J06BA01 Immunoglobulines humaines polyvalentes pour administration extravasculaire

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de l'extension d'indication d'HIZENTRA, immunoglobuline humaine polyvalente normale administrée par voie sous cutanée (IgSC), dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

Cette nouvelle indication fait suite à une harmonisation par l'EMA du RCP s'appliquant à toutes les immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée<sup>1</sup>. Aucune donnée spécifique n'a été fournie pour cette indication.

Les modifications de RCP en date du 20/02/2017 (cf. tableau face-face en Annexe) incluent les modifications requises par les recommandations de l'EMA ainsi que les effets indésirables observés durant l'utilisation post-AMM d'HIZENTRA.

A noter que cette spécialité a également obtenue une extension d'indication dans le traitement d'entretien de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique qui fera l'objet d'un avis séparé.

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration. EMA/CHMP/BPWP/143744/2011 rev. 1. 26 February 2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500184870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184870.pdf)

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

- Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée.
- Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM).
- **Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.**

Traitement immunomodulateur chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) :

- Hizentra est indiqué pour le traitement des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) comme traitement d'entretien après stabilisation par des IgIV. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication. [...] »

### Adultes et enfants (0 à 18 ans)

#### *Traitement de substitution*

Le produit doit être administré par voie sous-cutanée.

En traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.

La posologie doit permettre d'obtenir un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel. Chaque dose peut nécessiter d'être injectée sur différents sites.

Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient.

Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés. [...]

### Population pédiatrique

La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) ne diffère pas de celle chez les adultes puisque pour chaque indication, la posologie donnée est fonction du poids corporel et ajustée selon l'évolution clinique des indications du traitement de substitution. [...]

### Population âgée

La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose pour la population âgée n'est pas différente de celle chez les sujets âgés de 18 à 65 ans. »

## 05 BESOIN MEDICAL

Dans l'indication de HIZENTRA évaluée dans le présent avis, le besoin médical est couvert par les autres immunoglobulines humaines normales. Cependant, étant donné les tensions récurrentes d'approvisionnement en Ig humaines polyvalentes<sup>2</sup> il persiste un besoin en termes de quantité d'immunoglobulines normales.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de HIZENTRA sont les médicaments utilisés dans le traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints d'hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

### 06.1 Médicaments

#### 6.1.1 Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée

Conformément aux recommandations d'harmonisation de l'EMA<sup>1</sup>, toutes les immunoglobulines administrées par voie sous cutanée ont l'AMM dans l'indication des hypogammaglobulinémies avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Ces immunoglobulines ont fait l'objet (HYQVIA) ou feront l'objet (GAMMANORM et CUVITRU) d'un avis de la Commission de Transparence [à actualiser selon mise à jour simultanée des autres Ig].

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>GAMMANORM 165 mg/mL</b> (immunoglobuline humaine normale plasmatique) <i>Octapharma</i>	Oui	06/07/2005 (inscription)	Important	<b>ASMR III</b> en termes de tolérance par rapport aux IgIV et dans la prise en charge des DIP et des DIS, notamment chez les patients sans voie d'abord veineuse.	Oui
		01/10/2014 (nouvelles présentations)		<b>ASMR V</b> par rapport à la présentation déjà inscrite	
		<b>25/07/2018</b> (extension d'indication GCSH)	<b>En cours d'évaluation</b>	<b>En cours d'évaluation</b>	<b>En cours d'évaluation</b>
<b>HYQVIA 100 mg/mL</b> (immunoglobuline humaine normale) <i>SHIRE France</i>	Oui	16/09/2015 (inscription)	Important	HYQVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) par rapport aux autres immunoglobulines dans le traitement de substitution	Oui

<sup>2</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement : diffusion d'une note d'information relative à la hiérarchisation des indications - Point d'Information 01/06/2018. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

SAS		06/12/2017 (extensions d'indications GCSH adulte et enfant et DIP enfant)	Important (GCSH adulte)	chez les patients adultes atteints de déficits immunitaires primitifs et secondaires <b>ASMR V</b> 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	oui
			Insuffisant (GCSH et DIP enfant)	<b>Sans objet</b>	Non
<b>CUVITRU 200 mg/ml</b> (immunoglobuline humaine normale) <i>SHIRE France SA</i>	oui	25/07/2018 (inscription dont indication dans GCSH adulte et enfant)	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluati on

GCSH : transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ; DIP : déficit immunitaire primitif  
\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que VIVAGLOBIN 160 mg/ml et SUBCUVIA 160 g/L ont été radié de la liste des médicaments agréés aux collectivités.

### 6.1.2 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

Les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse sont toutes indiquées dans les hypogammaglobulinémies à la suite d'une transplantation de CSH allogènes.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>CLAIRYG 50 mg/mL</b> , (immunoglobuline humaine normale) solution pour perfusion <i>LFB-Biomédicaments</i>	10/02/2010	Important	<b>ASMR V</b>	Oui
<b>FLEBOGAMMA DIF 50 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Instituto Grifols S.A.</i>	06/10/2010	Important	<b>ASMR V</b>	Oui
<b>KIOVIG 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Baxter</i>	21/06/2006	Important	<b>ASMR V</b>	Oui
<b>OCTAGAM 50 mg/mL et 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Octapharma France</i>	22/06/2011	Important	<b>ASMR V</b>	Oui
<b>PRIVIGEN 100 mg/mL</b> , solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>CSL Behring</i>	03/09/2008	Important	<b>ASMR V</b>	Oui
<b>TEGELINE 50 mg/mL</b> , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline	21/03/2001	Important	Non attribué	Oui

humaine normale) <i>LFB-Biomédicaments</i>				
<b>GAMMAGARD 50 mg/mL</b> , poudre et solvant pour solution pour perfusion (immunoglobuline humaine normale) <i>Baxter</i>	01/12/1999	Important	<b>ASMR I</b>	Oui

Par ailleurs, la spécialité GAMMAGARD doit être réservée aux patients ayant développé des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### Efficacité

Aucune donnée n'a été soumise pour appuyer l'extension d'indication «hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques». Cette indication fait suite à une harmonisation des RCP de l'ensemble des Ig administrées par voie sous cutanée<sup>1</sup>.

### Tolérance

Le RCP d'HIZENTRA a été mis à jour en incluant les données de pharmacovigilance post-AMM. Ces données sont détaillées en Annexe.

Ces données de tolérance sont en concordance avec le profil connu des autres immunoglobulines disponibles (cf. RCP).

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement par immunoglobuline par voie IV ou SC concerne les patients atteints de déficits immunitaires primitifs avec défauts de production d'anticorps ou secondaires.

Il convient de rappeler que chez les patients ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire avec hypogammaglobulinémie, la prévention des infections porte également sur les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococques.

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.

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

### **Place de HIZENTRA dans la stratégie thérapeutique**

La spécialité HIZENTRA est une alternative thérapeutique supplémentaire aux autres spécialités à base d'immunoglobulines humaines normales.

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

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les hypogammaglobulinémies secondaire dans le contexte des greffes sont des maladies graves qui ont pour conséquence une augmentation de la fréquence et de la gravité des infections.
- ▮ HIZENTRA entre dans le cadre du traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques : les autres spécialités d'immunoglobulines.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des hypogammaglobulinémie avant ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques,
- de leur faible prévalence,
- du besoin médical déjà couvert par les alternatives mais des tensions d'approvisionnement récurrentes,
- l'absence de donnée cliniques de morbi-mortalité dans cette indication,

HIZENTRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HIZENTRA est important dans l'indication de l'« hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ».**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que HIZENTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres immunoglobulines humaines normales administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

## 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'« hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques » et aux posologies de l'AMM.



1 **ANNEXE : Comparaison des RCP avant/après suite à l'harmonisation européenne et l'ajout des effets indésirables observés durant**  
 2 **l'utilisation post-AMM d'HIZENTRA**

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Immunoglobuline humaine normale (IgSC).</p> <p>1 ml contient :</p> <p>Protéine plasmatique humaine ..... 200 mg (pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)</p> <p>Un flacon de 5 ml de solution contient : 1 g de protéine plasmatique humaine</p> <p>Un flacon de 10 ml de solution contient : 2 g de protéines plasmatiques humaines</p> <p>Un flacon de 15 ml de solution contient : 3 g de protéines plasmatiques humaines</p> <p>Un flacon de 20 ml de solution contient : 4 g de protéines plasmatiques humaines</p> <p>Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs moyennes) :</p> <p>IgG1 ..... 62-74 %            IgG2 ..... 22-34 %            IgG3 ..... 2-5 %            IgG4 ..... 1-3 %</p> <p>La teneur maximale en IgA est de 0,050 mg/ml.</p> <p>Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.</p> <p>Hizentra est essentiellement sans sodium.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <p>Immunoglobuline humaine normale (IgSC).</p> <p>1 ml contient :</p> <p>Protéine plasmatique humaine.....200 mg (pureté de l'IgG au moins égale à 98 %)</p> <p>Chaque flacon de 5 ml de solution contient : 1 g d'immunoglobuline normale</p> <p>Chaque flacon de 10 ml de solution contient : 2 g d'immunoglobuline normale</p> <p>Chaque flacon de 20 ml de solution contient : 4 g d'immunoglobuline normale</p> <p>Chaque flacon de 50 ml de solution contient : 10 g d'immunoglobuline normale</p> <p>Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs moyennes) :</p> <p>IgG1 .....62-74 %            IgG2 .....22-34 %            IgG3 .....2-5 %            IgG4 .....1-3 %</p> <p>La teneur maximale en IgA est de 50 microgrammes/ml.</p> <p>Fabriqué à partir du plasma de donneurs humains.</p> <p><b>Excipients à effet notoire :</b>            Hizentra contient approximativement 250 mmol/l (limites : 210 à 290) de L-proline.</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
	Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Traitement de substitution chez les adultes et les enfants atteints 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-classes d'IgG avec infections récurrentes</li> </ul> <p>Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.</p>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (voir rubrique 4.4)</li> <li>– Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiqué</li> <li>– Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (MM)</li> <li>– Hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques</li> </ul>
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Le traitement doit être instauré et initialement surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.</p> <p><u>Posologie</u> <i>Adultes et enfants</i></p> <p>La dose peut être adaptée à chaque patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.</p> <p>La posologie administrée par voie sous-cutanée doit permettre d'obtenir un</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Un traitement de substitution doit être initié et surveillé par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires.</p> <p><u>Posologie</u> <i>Adultes et enfants (0 à 18 ans)</i></p> <p><u>Traitement de substitution</u> Le produit doit être administré par voie sous-cutanée.</p> <p>En traitement de substitution, la dose peut être adaptée à chaque</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p>taux soutenu d'IgG. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel.</p> <p>Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.</p> <p>La posologie étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la posologie pour la population pédiatrique n'est pas considérée comme différente de celle des adultes.</p> <p>Hizentra a été évalué chez 33 sujets en pédiatrie (21 enfants [âgés de 3 à 11 ans] et 12 adolescents [âgés de 12 à 16 ans]) atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été requise afin d'atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Le médicament doit être administré uniquement par voie sous-cutanée. Hizentra peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras, et la face latérale de la hanche. Si des quantités importantes sont administrées (&gt; 25 ml), il est conseillé de les injecter sur plusieurs sites. Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient et ne doit pas dépasser 15 ml/heure/site (voir aussi rubrique 4.4). S'il est bien toléré, le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 25 ml/heure/site.</p> <p>Des pompes à perfusion adaptées à l'administration par voie sous-cutanée</p>	<p>patient en fonction de la réponse pharmacocinétique et clinique et des taux résiduels d'IgG. Les posologies suivantes sont données à titre indicatif.</p> <p>La posologie doit permettre d'obtenir un taux minimal d'IgG (mesuré avant la prochaine perfusion) d'au moins 5 à 6 g/l et être dans l'intervalle de référence de l'IgG sérique pour l'âge. Une dose de charge d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg (1,0 à 2,5 ml/kg) de poids corporel peut être nécessaire. Elle peut être répartie sur plusieurs jours. Après avoir atteint des taux d'IgG stables, il convient d'administrer des doses d'entretien à intervalles réguliers afin de parvenir à une dose mensuelle cumulée de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg (2,0 à 4,0 ml/kg) de poids corporel. Chaque dose peut nécessiter d'être injectée à différents sites.</p> <p>Les taux résiduels doivent être mesurés et évalués en tenant compte de la réponse clinique du patient. Selon la réponse clinique (par ex. taux d'infection), un ajustement posologique et/ou d'intervalle de dose peut être envisagé pour atteindre des taux résiduels plus élevés.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>La posologie chez les enfants et les adolescents (0-18 ans) est différente de celle chez les adultes étant donné qu'elle est pour chaque indication fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique dans le traitement de substitution.</p> <p>Hizentra a été évalué chez 33 sujets en pédiatrie (21 enfants [âgés de 3 à 11 ans] et 12 adolescents [âgés de 12 à 16 ans]) atteints de déficit immunitaire primitif (DIP). Aucune exigence relative à la dose pédiatrique n'a été requise afin d'atteindre les taux sériques d'IgG souhaités.</p> <p><u>Population âgée</u></p> <p>La dose étant donnée en fonction du poids corporel et ajustée en fonction de l'évolution clinique des affections susmentionnées, la dose</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p>d'immunoglobines peuvent être utilisées. Jusqu'à 4 sites d'injection peuvent être utilisés simultanément, sous réserve que le débit de perfusion maximal pour l'ensemble des sites ne dépasse pas 50 ml/heure. Les sites d'injection doivent être espacés au minimum de 5 cm.</p> <p>Toute perfusion sous-cutanée à domicile doit être instaurée et initialement surveillée par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des patients à domicile. Le patient ou le soignant sera formé aux techniques de perfusion, à la tenue d'un carnet de traitement et aux mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.</p>	<p>pour la population âgée n'est pas différente de celle des adultes.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Par injection sous-cutanée uniquement</p> <p>La perfusion sous-cutanée pour le traitement à domicile doit être initiée et surveillée par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des déficits immunitaires à domicile. Des dispositifs d'infusion appropriés pour l'administration sous-cutanée d'immunoglobulines peuvent être utilisés. Le patient ou le soignant doivent être informés de l'utilisation du dispositif de perfusion, de la mise à jour du carnet de traitement, de la connaissance et des mesures à prendre en cas d'effets indésirables graves.</p> <p>Hizentra peut être injecté dans des sites tels que la paroi abdominale, la cuisse, le bras, et la face latérale de la hanche.</p> <p>Le débit de perfusion initial recommandé dépend des besoins du patient et ne doit pas dépasser 15 ml/heure/site. S'il est bien toléré (voir aussi rubrique 4.4), le débit de perfusion peut ensuite être augmenté progressivement jusqu'à 25 ml/heure/site pour les 2 injections suivantes. Plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément. La quantité de produit injecté dans un site particulier varie. Chez les nourrissons et les enfants, le site d'injection peut être changé tous les 5-15 ml. Chez les adultes, des doses supérieures à 30 ml peuvent être divisées en fonction de la préférence du patient. Il n'y a pas de nombre limité de sites d'injection. Les sites d'injection doivent être espacés au minimum de 5 cm.</p>
<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients atteints d'hyperprolémie.</p>	<p><b>4.3 Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en section 6.1 (voir rubrique 4.4).</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
Hizentra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.	Patients atteints d'hyperprolémie de type I ou II. Hizentra ne doit pas être administré par voie intravasculaire.
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p>Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par Hizentra uniquement sous étroite surveillance médicale.</p> <p>Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut induire une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobuline humaine normale.</p> <p>[...]</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Hypersensibilité</u> Les vraies réactions allergiques sont rares. Elles peuvent apparaître notamment chez les patients présentant des anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec précaution. Les patients possédant des anticorps anti-IgA, pour lesquels l'administration par voie sous-cutanée d'un traitement par IgG demeure la seule option, doivent être traités par Hizentra uniquement sous étroite surveillance médicale.</p> <p>Rarement, l'immunoglobuline humaine normale peut entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients qui avaient toléré un traitement antérieur avec l'immunoglobuline humaine normale.</p> <p><u>Thromboembolie</u> Des événements thromboemboliques artériels et veineux, incluant infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants d'événements thrombotiques (par exemple âge avancé, hypertension, diabète sucré et antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, patients avec troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, patients immobilisés pendant de longues périodes, patients sévèrement hypovolémiques, patients atteints de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient d'indiquer aux patients quels sont les premiers symptômes des événements thromboemboliques, y compris essoufflement, douleur et gonflement d'un membre, déficits neurologiques centraux et douleur thoracique, et</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
	<p>de leur conseiller de contacter leur médecin dès qu'apparaissent ces symptômes. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant d'utiliser des immunoglobulines.</p> <p><u>Syndrome de méningite aseptique (SMA)</u> Des cas de SMA ont été rapportés lors de l'utilisation des IGIV ou des IGSC. Généralement, le syndrome commence à se manifester plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Le SMA se caractérise par les signes et symptômes suivants : sévères maux de tête, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, nausée et vomissement. Les patients présentant des signes et symptômes du SMA doivent faire l'objet d'un examen neurologique approfondi, incluant des examens du LCR, afin d'écartier toute autre cause d'une méningite. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut résulter en la rémission du SMA en l'espace de quelques jours et sans laisser de séquelles.</p> <p><u>Teneur en sodium</u> Hizentra est pratiquement exempt de sodium.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population pédiatrique.</p> <p><u>Population âgée</u> Les mêmes avertissements et précautions s'appliquent à la population âgée.</p>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p><u>Vaccins à virus vivant atténué</u> [...]</p>	<p><u>Vaccins à virus vivant atténué</u> [...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population pédiatrique.</p> <p><u>Population âgée</u> Les mêmes interactions risquent de se produire dans la population âgée.</p>
<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b></p> <p>[...]</p> <p>Allaitement Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né. [...]</p>	<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Allaitement</u> Les données d'études cliniques prospectives relatives à l'utilisation d'immunoglobulines humaines normales chez la femme allaitant sont limitées. Par conséquent, Hizentra doit être administré avec précaution chez la femme allaitant. L'expérience clinique avec les immunoglobulines ne suggère aucun effet délétère sur le nouveau-né. Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à la transmission d'anticorps protecteurs au nouveau-né. [...]</p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p>[...]</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p>[...]</p> <p>En plus des EI susmentionnés, les effets indésirables suivants ont été observés durant l'utilisation d'Hizentra post-AMM :</p> <p><u>Affections du système immunitaire : réactions anaphylactiques</u></p> <p><u>Affections du système nerveux : syndrome de méningite aseptique</u></p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
	<p>(SMA), tremblements, sensation de brûlure</p> <p>Affections vasculaires : événements thromboemboliques</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : ulcération du site de perfusion</p> <p>La fréquence de ces réactions n'est pas connue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).</p> <p><u>Population pédiatrique</u>  Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population pédiatrique. Veuillez vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.</p> <p><u>Population âgée</u>  Les mêmes effets indésirables peuvent se produire dans la population âgée. Les informations disponibles provenant d'essais cliniques sont limitées et n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité des patients ≥ 65 ans et celui des patients plus jeunes.  L'expérience après la mise sur le marché d'Hizentra chez les patients ≥ 65 ans montre un profil de sécurité similaire que chez les patients plus jeunes.  Veuillez-vous référer à la rubrique 4.4 pour des détails sur les facteurs de risque et les recommandations relatives à la surveillance.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>  La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir <a href="#">Annexe V*</a>.</p>



RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p><b>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>[...]</p>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p> <p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients pédiatriques ayant participé aux études.</p> <p><u>Population âgée</u> Aucune différence n'a été observée au niveau des propriétés pharmacodynamiques entre les patients adultes et les patients âgés ayant participé aux études.</p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Après administration par voie sous-cutanée de Hizentra, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ.</p> <p>Lors d'un essai clinique évaluant Hizentra (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel.</p> <p>Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.</p> <p><b>Population pédiatrique</b> Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients enfants de l'étude.</p>	<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p>Après administration par voie sous-cutanée de Hizentra, les pics plasmatiques sont atteints en 2 jours environ.</p> <p>Lors d'un essai clinique évaluant Hizentra (n = 46), les sujets ont atteint des taux résiduels stables (taux moyen de 8,1 g/l) pendant 29 semaines alors qu'ils recevaient chaque semaine une dose moyenne comprise entre 0,06 et 0,24 g/kg de poids corporel.</p> <p>Des simulations basées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques suggèrent que des niveaux d'exposition aux IgG comparables (<math>ASC_{0-14\text{jours}}</math>, <math>C_{\min 14\text{jours}}</math>) peuvent être obtenus si Hizentra est administré par voie sous-cutanée toutes les deux semaines en utilisant le double de la dose hebdomadaire pendant le traitement d'entretien. Ces simulations suggèrent en outre que des taux sériques résiduels comparables d'IgG peuvent être obtenus lorsque la dose d'entretien hebdomadaire d'Hizentra est administrée en quantités proportionnelles</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
	<p>plus d'une fois par semaine (par exemple, 2 fois par semaine, 3 fois par semaine, 5 fois par semaine ou tous les jours).</p> <p>La simulation de l'absence d'administration de 2 à 3 doses quotidiennes aboutie à une réduction médiane des taux sériques d'IgG <math>\leq 4\%</math> par rapport à l'administration quotidienne régulière. En compensant les doses non administrées lorsque l'administration quotidienne reprend, le profil des concentrations médianes est restauré en 2 à 3 jours. Si les doses non administrées ne sont pas compensées lors de la reprise de l'administration, les taux résiduels d'IgG peuvent mettre jusqu'à 5 à 6 semaines pour revenir à l'état d'équilibre.</p> <p>Les IgG et les complexes IgG sont dégradés dans les cellules du système réticulo-endothélial.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients enfants de l'étude.</p> <p><u>Population âgée</u> Aucune différence n'a été observée en termes de paramètres pharmacocinétiques entre les patients adultes et les patients âgées de l'étude.</p>
<p><b>6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES</b> [...]</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p>2 ans. Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.</p>	<p><b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b> [...]</p> <p><b>6.3 Durée de conservation</b></p> <p>30 mois. Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée immédiatement.</p>

RCP du 14/04/2011	RCP du 20/02/2017
<p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b> [...]</p> <p><b>6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur</b></p> <p>5, 10, 15 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d’un bouchon (caoutchouc halobutyl), d’une capsule (sertissage en aluminium) et d’un disque amovible (plastique).</p> <p>Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons :</p> <p>1 g / 5 ml 2 g / 10 ml 3 g / 15 ml 4 g / 20 ml</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation</b></p> <p>Hizentra est une solution prête à l’emploi dans des flacons à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, Hizentra doit être utilisé/perfusé dès que possible après l’ouverture du flacon.</p> <p>Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation.</p>	<p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b> [...]</p> <p>Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.</p> <p><b>6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur</b></p> <p>5, 10 ou 20 ml de solution en flacon (verre de type I) et 50 ml de solution en flacon (verre de type II) muni d’un bouchon (caoutchouc halobutyl), d’une capsule (sertissage en aluminium) et d’un disque amovible (plastique).</p> <p>Boîtes de 1, 10 ou 20 flacons :</p> <p>1 g / 5 ml 2 g / 10 ml 4 g / 20 ml 10 g / 50 ml</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p> <p><b>6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation</b></p> <p>Hizentra est une solution prête à l’emploi dans des flacons à usage unique. Comme la solution ne contient pas de conservateur, Hizentra doit être utilisé/ injecté dès que possible après l’ouverture du flacon.</p> <p>Le médicament doit être à température ambiante ou corporelle avant utilisation.</p> <p>La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair. Des solutions troubles ou présentant un dépôt ne doivent pas être</p>

<b>RCP du 14/04/2011</b>	<b>RCP du 20/02/2017</b>
<p>La solution doit être claire et jaune pâle ou brun clair. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant des particules.</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>	<p>utilisées.</p> <p>Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>

1