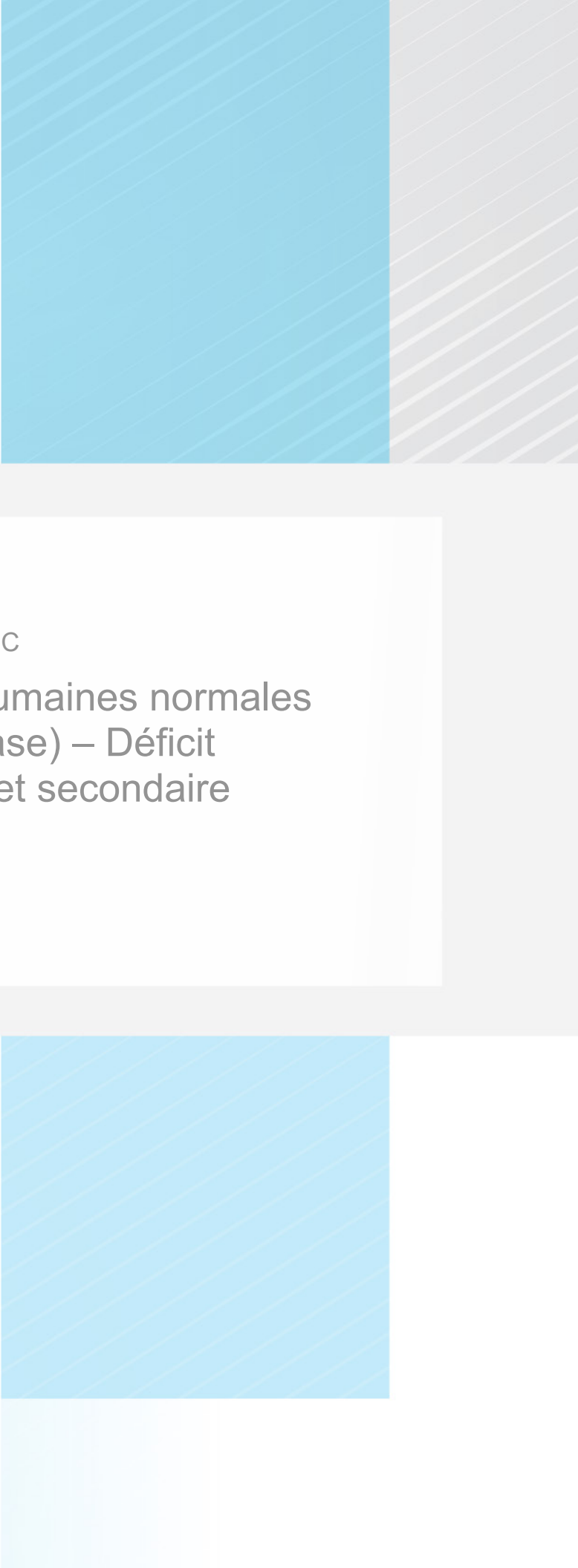


Évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup>  
(immunoglobulines humaines normales  
à 10 % et hyaluronidase) – Déficit  
immunitaire primaire et secondaire

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments  
et des technologies à des fins de  
remboursement





Évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup>  
(immunoglobulines humaines normales  
à 10 % et hyaluronidase) – Déficit  
immunitaire primaire et secondaire

*Rédaction*

Nina N. Mombo  
Léon Nshimyumukiza  
Alexandre Paré

*Collaboration*

Richard Bisailon

*Coordination scientifique*

Sara Beha  
Cédric Jehanno

*Direction*

Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 16 décembre 2021.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

### **Membres de l'équipe de projet**

#### **Auteurs principaux**

Nina N. Mombo, Ph. D.  
Léon Nshimyumukiza, M. Sc., Ph. D.  
Alexandre Paré, Ph. D.

#### **Repérage d'information scientifique**

Mathieu Plamondon, M.S.I.

#### **Soutien administratif**

Christine Lemire

#### **Collaboration**

Richard Bisailon, Ph. D.

#### **Coordonnateurs scientifiques**

Sara Beha, M. Sc.  
Cédric Jehanno, M. Sc., MBA

#### **Directrice**

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

---

### **Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Gilles Bordage, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

### **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91516-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup> (immunoglobulines humaines normales à 10 % et hyaluronidase) – Déficit immunitaire primaire et secondaire. Avis rédigé par Nina N. Mombo, Léon Nshimyumukiza et Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2022. 32 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Un comité consultatif composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent par rapport à l'objet de l'évaluation a été consulté. Pour ce rapport, les membres du groupe de travail sont les suivants.

### Experts externes

**D<sup>r</sup> Hugo Chapdelaine**, immunologue et directeur de la clinique d'immunologie primaire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal

**D<sup>r</sup> Elie Haddad**, immunologue, CHU Sainte-Justine

### Membre du comité scientifique

**M<sup>me</sup> Geneviève Giroux**, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

## Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Le mandat du CSEMI consiste à assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. Le Comité évalue les données, délibère et émet des recommandations.

### Présidente

**D<sup>re</sup> Sylviane Forget**, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

### Vice-président

**M. Luc Poirier**, pharmacien d'établissement de santé

### Membres

**D<sup>r</sup> David Bloom**, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal; professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

**D<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale; professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Justine Côté**, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**M. Martin Darveau**, pharmacien, chef adjoint au Département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

**M. Kristian Filion**, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

**D<sup>r</sup> Vincent Gaudreau**, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval; chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**D<sup>re</sup> Emily Gibson McDonald**, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

**M<sup>me</sup> Geneviève Giroux**, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

**M<sup>me</sup> Béatrice Godard**, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Alex Halme**, interniste et gériatre, CISSS de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher; chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

**M<sup>e</sup> Thérèse Leroux**, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

**M. Yannick Mélançon Laître**, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

**D<sup>r</sup> Jacques Morin**, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

**D<sup>r</sup> Daniel Rizzo**, médecin de famille, Médecinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval; professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

**D<sup>re</sup> Geneviève Soucy**, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

#### Membres citoyens

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

**M. Claude Roy**

### **Autres contributions**

L'Institut tient aussi à remercier l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ) qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant des données sur la perspective des patients atteints de déficit immunitaire primaire.

## Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe de travail.

**D' Hugo Chapdelaine** a participé aux travaux des comités consultatifs pour Takeda et CSL Behring et est membre de comités scientifiques pour l'APIQ et la Canadian Immunodeficiencies Patient Organization.

**D' Elie Haddad** est président du conseil scientifique de l'APIQ et président élu de la Clinical Immunology Society.

**L'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ)** a déclaré avoir reçu des compensations financières de 5 000 à 50 000 \$ de la part de Takeda, CSL Behring Canada, Grifols Canada et Octapharma Canada au cours des 2 dernières années.

## Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES.....	IX
1 MANDAT.....	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1 Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation.....	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3 BESOINS DE SANTÉ.....	3
3.1 Déficit immunitaire primaire et secondaire.....	3
3.1.1 Description de la maladie.....	3
3.1.2 Traitements.....	3
3.1.3 Perspective des experts.....	4
3.1.4 Perspective des patients.....	4
3.2 Contexte québécois.....	4
3.3 Interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines.....	6
3.4 Besoin non comblé.....	7
4 DESCRIPTION DU PRODUIT.....	8
4.1 Composition et mode d'action.....	8
4.2 Avis des agences réglementaires et de remboursement.....	8
5 VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	9
5.1 Choix du comparateur pour l'évaluation.....	9
5.2 Études retenues pour l'évaluation.....	9
5.2.1 Étude pivot et étude de prolongation.....	9
5.2.2 Étude monocentrique rétrospective sur les DIS causés par des hémopathies malignes.....	13
5.2.3 Étude monocentrique rétrospective de suivi à long terme en contexte réel de soins.....	14
5.2.4 Étude observationnelle multicentrique sur la qualité de vie.....	15
5.2.5 Perspective des experts.....	16
5.2.6 Perspective des patients.....	16
5.3 Perspective des experts et des patients quant aux bénéfices du produit.....	16
5.3.1 Perspective des experts.....	16
5.3.2 Perspectives des patients.....	17
5.4 Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique.....	17
6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE D'HYQVIA <sup>MC</sup> .....	20

7	VOLET ORGANISATIONNEL.....	21
7.1	Étude portant sur la faisabilité du traitement avec HyQvia <sup>MC</sup> .....	21
7.2	Perspective des experts.....	21
8	VOLET ÉCONOMIQUE.....	22
8.1	Analyse d'efficience.....	22
8.1.1	Revue de la littérature.....	22
8.1.2	Modèle économique utilisé.....	22
8.1.3	Intrants cliniques et économiques.....	22
8.1.4	Résultats.....	23
8.1.5	Analyse de sensibilité.....	24
8.2	Analyse d'impact budgétaire.....	24
8.2.1	Intervention, comparateurs et parts de marché.....	25
8.2.2	Résultats.....	26
8.3	Principaux constats et incertitudes – ensemble des critères.....	26
	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS.....	28
	RÉFÉRENCES.....	29

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Information relative à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2	Immunoglobulines inscrites sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> indiquées pour les déficits immunitaires humoraux primaires et secondaires.....	5
Tableau 3	Principaux résultats d'efficacité de l'étude pivot et de l'étude de prolongation.....	11
Tableau 4	Événements indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des sujets associés aux perfusions d'HyQvia <sup>MC</sup> ou à l'IgIV administrées durant l'étude pivot.....	12
Tableau 5	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare HyQvia <sup>MC</sup> aux immunoglobulines inscrites sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour le DIP et le DIS.....	24
Tableau 6	Répartition des quantités prévues d'immunoglobulines (en grammes) pour le DIP et le DIS selon le scénario <i>statu quo</i> et le nouveau scénario avec l'ajout d'HyQvia <sup>MC</sup> .....	25
Tableau 7	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription d'HyQvia <sup>MC</sup> sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> .....	26

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Présentation du « kit » d'HyQvia <sup>MC</sup> .....	8
----------	--	---

# RÉSUMÉ

## Mandat

À la demande du fabricant Takeda Canada Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit HyQvia<sup>MC</sup>, une combinaison d'immunoglobulines normales humaines à 10 % et d'hyaluronidase, qui s'administre par voie sous-cutanée (s.c.). Ce produit est indiqué pour le traitement substitutif du déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et du déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) chez les adultes. Il s'agit de la première évaluation de cette préparation d'immunoglobulines.

## Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience d'HyQvia<sup>MC</sup>. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts sont également présentées.

## Besoin de santé

Idéalement, les traitements du DIP et du DIS devraient offrir une protection contre les infections comparable à la normale. Sont également souhaitables des traitements qui préviennent davantage les risques d'infection par rapport aux thérapies prophylactiques actuelles et qui favorisent l'atténuation des contraintes liées aux perfusions répétées d'immunoglobulines intraveineuses (i.v.) ou s.c.

L'approvisionnement et la disponibilité des immunoglobulines de remplacement sont précaires. De plus, la demande ne cessant d'augmenter au Québec, il apparaît important de sécuriser plusieurs sources d'immunoglobulines. Actuellement, 8 produits sont inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, dont 3 s'administrent par voie s.c.

## Résultats

### Efficacité

- Les études pivot, de prolongation et en contexte réel de soins montrent que le taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères était inférieur à la valeur seuil de 1 chez les patients atteints de DIP ou de DIS traités avec HyQvia<sup>MC</sup>.
- Le taux annuel d'infection global variait de 0,88 à 2,99 selon les études.
- Ces résultats sont comparables à ceux des autres préparations d'immunoglobulines actuellement disponibles au Québec.
- La qualité des études considérées varie de faible à modérée. La force de la preuve est faible.

### Innocuité

- Des événements indésirables faibles à sévères ont été observés au cours des études pivot et de prolongation, dont des cas de thrombose jugés non liés au traitement.
- L'absence de conséquences cliniques liées aux anticorps anti-hyaluronidase ainsi que l'usage historique d'HyQvia<sup>MC</sup> en Europe et aux États-Unis semblent indiquer qu'il ne serait pas nécessaire de surveiller le taux d'anticorps contre l'hyaluronidase chez les patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup>.
- La qualité méthodologique des études considérées varie de faible à modérée. La force de la preuve est très faible.

### Qualité de vie

- La voie d'administration des immunoglobulines i.v. et s.c. ne semblait pas avoir un effet important sur la qualité de vie liée à la santé.
- La qualité méthodologique de l'étude considérée est modérée. La force de la preuve est modérée.

### **Perspective des experts**

- Malgré la faible qualité des études, les experts consultés jugent l'efficacité d'HyQvia<sup>MC</sup> à prévenir les infections et son profil d'innocuité comparables à ceux des immunoglobulines présentement disponibles.
- Selon les experts, l'effet d'HyQvia<sup>MC</sup> sur la qualité de vie des patients est comparable à celui des autres préparations d'immunoglobulines.

### **Perspective des patients**

- Le traitement de remplacement des immunoglobulines par perfusion i.v. (IgIV) ou par injection s.c. (IgSC) est vécu comme un fardeau par de nombreux patients.
- Certains patients aimeraient bénéficier d'une thérapie comme HyQvia<sup>MC</sup>, qui peut être administrée à domicile tout en offrant la même fréquence d'administration que les IgIV.

### **Aspect organisationnel**

- L'administration d'HyQvia<sup>MC</sup> requiert que les patients soient adéquatement formés. Les experts soulignent que l'utilisation d'HyQvia<sup>MC</sup> requiert un niveau d'habileté plus élevé que celui exigé pour l'administration d'une IgSC conventionnelle.
- Un programme de soutien aux patients est offert par le fabricant. Néanmoins, selon les experts, il serait utile d'élaborer un protocole pour les soins à domicile des centres locaux de services communautaires (CLSC).

## Analyses économiques

### Analyse d'efficacité

- Au prix soumis par le fabricant, le traitement par HyQvia<sup>MC</sup> est une option thérapeutique moins efficace que les autres immunoglobulines actuellement distribuées au Québec.

### Analyse d'impact budgétaire

- L'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait entraîner une augmentation des dépenses estimée à 11 M\$ pour les trois prochaines années.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'HyQvia<sup>MC</sup> doit être reconnue comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les membres reconnaissent qu'HyQvia<sup>MC</sup> répond à un besoin de santé chez la population visée, notamment pour certains patients éprouvant des difficultés avec la fréquence d'administration des IgSC actuellement distribuées. Le produit pourrait aussi permettre de pallier des problèmes d'approvisionnement.
- Les membres sont d'avis que le produit HyQvia<sup>MC</sup> apparaît aussi efficace que les autres préparations d'immunoglobulines dans la prévention des infections. Ils jugent par ailleurs que son profil d'innocuité est acceptable et comparable à celui des autres options disponibles.
- Dans un contexte d'appel d'offres, les membres estiment que l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une option thérapeutique additionnelle, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres préparations d'immunoglobulines.
- Les membres déplorent toutefois l'absence de traitement comparateur pertinent pour le contexte québécois, dans l'étude pivot, ce qui, à leur avis, rend difficile l'évaluation des risques par rapport aux bénéfices potentiels.
- Au regard des évaluations de produits du système du sang, les membres rappellent que, dans le but d'offrir le meilleur traitement disponible à la population ciblée, ils jugent primordial que la décision soit fondée sur des données probantes et robustes afin de garantir, advenant la distribution du produit, que les patients québécois aient accès à une thérapie au moins aussi efficace et sécuritaire que celles qui sont actuellement disponibles.

## Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il faut ajouter HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

### Motifs de la position unanime

- HyQvia<sup>MC</sup> apparaît aussi efficace que les autres préparations d'immunoglobulines dans la prévention des infections.
- HyQvia<sup>MC</sup> présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée, lequel est comparable à celui des autres préparations d'immunoglobulines.
- Dans un contexte d'appel d'offres, les membres estiment que l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une option thérapeutique additionnelle, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres préparations d'immunoglobulines.
- Le prix d'HyQvia<sup>MC</sup> est supérieur à celui de toutes les autres préparations d'immunoglobulines inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribuées par Héma-Québec.
- Comparé aux autres préparations d'immunoglobulines actuellement distribuées au Québec, HyQvia<sup>MC</sup> n'est pas efficient au prix soumis par le fabricant.
- Pour avoir un coût équivalent à celui des immunoglobulines actuellement administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée au Québec, le prix d'HyQvia<sup>MC</sup> devrait diminuer de plus de ■ %.
- L'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et sa distribution au prix soumis par le fabricant engendreraient une augmentation des coûts de traitement d'environ 11 M\$ sur trois ans.

## Recommandation de l'INESSS sur HyQvia<sup>MC</sup>

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

### Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'HyQvia<sup>MC</sup> pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son coût d'utilisation ne surpassait pas celui des autres préparations d'immunoglobulines actuellement distribuées au Québec, lors du prochain appel d'offres.

# SUMMARY

Evaluation of HyQvia™ (human normal immunoglobulin 10% and hyaluronidase) – Primary and secondary immunodeficiency

## Mandate

At the request of the manufacturer, Takeda Canada Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated HyQvia™, a combination of human normal immunoglobulin 10% and hyaluronidase for subcutaneous (SC) administration. This product is indicated as a replacement therapy for primary humoral immunodeficiency (PI) and secondary humoral immunodeficiency (SI) in adults. This is the first evaluation of this immunoglobulin preparation.

## Evaluation process

Published trials and manufacturer data were reviewed to assess the efficacy, safety and cost-effectiveness of HyQvia™. Contextual and experiential data from expert consultations are presented as well.

## Health need

Ideally, PI and SI therapies should provide comparable-to-normal protection against infections. Also desirable are treatments that are better at preventing the risk of infection than the current prophylactic therapies and that help mitigate the burden of repeated intravenous (IV) or SC immunoglobulin infusions.

The supply and availability of replacement immunoglobulins is precarious. In addition, as demand continues to increase in Québec, it seems important to secure several sources of immunoglobulin. Currently, there are 8 products on the *Liste des produits du système du sang du Québec*, 3 of which are administered subcutaneously.

## Results

### Efficacy

- Pivotal, extension, and real-world studies show that the annual rate of severe acute bacterial infections was below the cut-off value of 1 in patients with PI and SI treated with HyQvia™.
- The overall annual infection rate ranged from 0.88 to 2.99 across studies.
- These results are comparable to those for other immunoglobulin preparations currently available in Québec.
- The quality of the studies considered ranges from low to moderate, and the strength of the evidence is low.

## Safety

- Mild to severe adverse events were observed in the pivotal and extension studies, including cases of thrombosis that were considered to be unrelated to the treatment.
- The absence of clinical consequences associated with anti-hyaluronidase antibodies, and the past use of HyQvia™ in Europe and the United States suggest that monitoring anti-hyaluronidase antibody levels in patients treated with HyQvia™ would not be necessary.
- The methodological quality of the studies considered ranges from low to moderate, and the strength of the evidence is very low.

## Quality of life

- The route of administration of immunoglobulin, whether IV or SC, did not appear to have a significant impact on health-related quality of life.
- The methodological quality of the study considered is moderate, and the strength of the evidence is moderate.

## **Expert perspective**

- Despite the low quality of the studies, the experts consulted consider the efficacy of HyQvia™ in preventing infections and its safety profile to be comparable to those of the currently available immunoglobulin preparations.
- According to the experts, the impact of HyQvia™ on patient quality of life is comparable to that of the other immunoglobulin preparations.

## **Patient perspective**

- Immunoglobulin replacement therapy by IV infusion (IVIg) or SC injection (SCIg) is experienced as a burden by many patients.
- Some patients would like to receive a therapy like HyQvia™, which can be administered at home and which has the same frequency of administration as IVIg.

## **Organizational dimension**

- The administration of HyQvia™ requires that patients be properly trained. The experts noted that the use of HyQvia™ requires a higher level of skill than that required for the administration of conventional SCIg.
- The manufacturer offers a patient support program. Nevertheless, the experts feel that it would be useful to develop a home care protocol for use by local community service centres (CLSCs).

## Economic analyses

### Cost-effectiveness analysis

- At the price submitted by the manufacturer, HyQvia™ is a less cost-effective treatment option than the other immunoglobulin preparations currently distributed in Québec.

### Budget impact

- Including HyQvia™ on the *Liste des produits du système du sang du Québec* could result in an estimated increase in expenditures of \$11 million over the next three years.

### **Deliberation regarding therapeutic value**

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) unanimously agree that HyQvia™ should be recognized as a replacement therapy for primary humoral immunodeficiency and secondary humoral immunodeficiency in adults.

#### **Reasons for the unanimous position**

- The members recognize that HyQvia™ addresses a health need in the target population, including some patients who have difficulty with the frequency of administration of the currently distributed SCIg preparations. The product could also help address supply issues.
- The members consider that HyQvia™ appears to be as effective as other immunoglobulin preparations in preventing infections. They also feel that its safety profile is acceptable and comparable to that of the other available options.
- In the context of a call for tenders, the members believe that including HyQvia™ on the *Liste des produits du système du sang du Québec* would provide, for the population targeted by the indication, an additional therapeutic option to the other immunoglobulin preparations.
- However, the members deplore the absence, in the pivotal study, of a relevant comparator treatment for the Québec context, which, in their opinion, makes it difficult to assess the risks versus the potential benefits.
- With regards to the evaluation of blood system products, the members pointed out that, in order to offer the best available treatment to the target population, they consider it essential that the decision be based on robust evidence in order to guarantee, should this product be distributed, that Québec patients have access to a therapy that is at least as effective and safe as those currently available.

### Deliberation regarding all the criteria

The members of the Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) unanimously agree that HyQvia™ should be included on the *Liste des produits du système du sang du Québec* as a replacement therapy for primary humoral immunodeficiency and secondary humoral immunodeficiency in adults.

#### Reasons for the unanimous position

- HyQvia™ appears to be as effective as the other immunoglobulin preparations in preventing infections.
- HyQvia™ has a low potential for adverse effects in the target population, which potential is comparable to that of the other immunoglobulin preparations.
- In the context of a call for tenders, the members believe that including HyQvia™ on the *Liste des produits du système du sang du Québec* would provide, for the population targeted by the indication, an additional therapeutic option to the other immunoglobulin preparations.
- The price of HyQvia™ is higher than that of any of the other immunoglobulin preparations on the *Liste des produits du système du sang du Québec* that are distributed by Héma-Québec.
- Compared to the other immunoglobulin preparations currently distributed in Québec, HyQvia™ is not cost-effective at the price submitted by the manufacturer.
- To have a cost equivalent to that of the current intravenous and subcutaneous immunoglobulin preparations in Québec, the price of HyQvia™ would have to be reduced by more than ■ %.
- Including HyQvia™ on the *Liste des produits du système du sang du Québec* and distributing it at the price submitted by the manufacturer would result in an increase in treatment costs of approximately \$11 million over three years.

### INESSS's recommendation concerning HyQvia™

In light of the available information, INESSS recommends that HyQvia™ be included on the *Liste des produits du système du sang du Québec* as a replacement therapy for primary humoral immunodeficiency and secondary humoral immunodeficiency in adults.

#### Note concerning the recommendation

From a distributive justice perspective, coverage of HyQvia™ for the requested indication would be a responsible, fair and equitable decision, provided the cost of using it does not exceed the cost of using the other immunoglobulin preparations currently distributed in Québec, in the next call for tenders.

## SIGLES ET ACRONYMES

CHU	Centre hospitalier universitaire
CSEMI	Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
DICV	Déficit immunitaire commun variable
DIP	Déficit immunitaire humoral primaire
DIS	Déficit immunitaire humoral secondaire
EI	Événements indésirables
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
I.V.	Intraveineuse
IgIV	Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
S.C.	Sous-cutanée



# 1 MANDAT

Le fabricant Takeda Canada Inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit HyQvia<sup>MC</sup>.

L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous. Il s'agit de la première évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup> par l'INESSS.

**Tableau 1 Information relative à la demande d'évaluation du fabricant**

<b>Fabricant</b>	Takeda Canada Inc.
<b>Marque de commerce</b>	HyQvia <sup>MC</sup>
<b>Dénomination commune</b>	Immunoglobulines (humaines) normales/Hyaluronidase humaine recombinante
<b>Ingrédient actif</b>	Immunoglobulines (humaines) normales/Hyaluronidase humaine recombinante
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable sous-cutanée
<b>Teneurs</b>	Immunoglobulines humaines normales : 10 % (2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml, 30 g/300 ml). Hyaluronidase humaine recombinante : 160 unités/ml (200 unités/1,25 ml, 400 unités/2,5 ml, 800 unités/5 ml, 1600 unités/10 ml, 2400 unités/15 ml).
<b>Indications reconnues par Santé Canada</b>	Traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire (DIP) et de déficit immunitaire humoral secondaire (DIS) chez les adultes
<b>Indications demandées à l'INESSS</b>	Idem
<b>Liste visée par la demande</b>	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

## 2 MÉTHODOLOGIE

### 2.1 Démarche d'évaluation

#### 2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique afin de compléter l'information soumise par le fabricant. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont les patients atteints d'un déficit immunitaire primitif ou secondaire et le traitement de remplacement par immunoglobulines ou la préparation liquide d'immunoglobulines G humaine. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database ont été interrogées le 29 et 30 septembre 2021. Les critères de repérage incluaient tout type d'études de langue anglaise et française publiées entre 2012 et 2021. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe A. Des recommandations des autres organismes et agences (annexe B);
- Évaluation de la qualité des études, appréciation de la preuve et extraction des données scientifiques complémentaires (annexes C, D et E);
- Préparation par l'INESSS d'une analyse de minimisation des coûts et d'une analyse d'impact budgétaire (annexe F).

#### 2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
  - d'une rencontre avec un groupe d'experts regroupant 2 immunologues;
  - d'un sondage en ligne réalisé par l'Association des patients immunodéficients du Québec (APIQ).

### 2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété avec un outil d'aide à la délibération afin de faciliter le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes concernées ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts et de rôles par les membres du CSEMI.

## 3 BESOINS DE SANTÉ

### 3.1 Déficit immunitaire primaire et secondaire

#### 3.1.1 Description de la maladie

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme « déficit immunitaire primaire (DIP) humoral » désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut des lymphocytes B du système immunitaire. L'International Union of Immunological Societies reconnaît l'existence de plus de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par des mutations monogéniques [Picard *et al.*, 2018]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Elles sont catégorisées selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015]. Séparément, les différents types de DIP sont rares, mais ensemble, ils affectent une naissance sur 2 000. Les DIP sont associés à un risque plus élevé de comorbidités et de mortalité, en particulier lorsque le diagnostic est retardé [Odnoletkova *et al.*, 2018].

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) humoraux sont des anomalies du système immunitaire causées par des facteurs externes incluant les maladies comme le cancer, les infections virales, la greffe d'organe ou de cellules souches allogéniques ainsi que certains agents thérapeutiques. Le titre sérique en anticorps des personnes atteintes de déficit immunitaire humoral (DIP et DIS) est faible. Conséquemment, les patients sont prédisposés à une augmentation du taux et de la gravité des infections ainsi qu'à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune, à des réponses inflammatoires aberrantes et, pour les DIP seulement, à la formation de tumeurs malignes [INESSS, 2016].

#### 3.1.2 Traitements

L'objectif thérapeutique principal pour les patients atteints de déficit immunitaire est de réduire la fréquence et la sévérité des infections. Les soins prodigués impliquent généralement des traitements de soutien et des traitements curatifs. Les seuls traitements à visée curative pour le DIP sont la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements de soutien incluent généralement les thérapies de remplacement des immunoglobulines et l'utilisation prophylactique d'antibiotiques ou d'antifongiques ainsi que la vaccination [McCusker *et al.*, 2018].

Les préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques administrées par voie intraveineuse (IgIV) ou sous-cutanée (IgSC) sont des produits stables extraits du plasma humain. Les IgIV ou IgSC sont recommandées selon les préférences de la personne traitée et des considérations pratiques. Outre la voie d'administration distincte entre les IgIV et les IgSC, ces deux produits diffèrent dans la fréquence des perfusions, la concentration en immunoglobulines et le volume de liquide pouvant être administré.

Les IgIV sont généralement administrées en milieu hospitalier alors que les IgSC peuvent être données à domicile [INESSS, 2020].

### 3.1.3 Perspective des experts

Les experts consultés ont souligné le fait que les patients atteints de DIP ou de DIS souffrent d'infections à répétition, graves et potentiellement mortelles, ou de maladies auto-immunes, souvent pendant plusieurs années, avant qu'un diagnostic ne soit posé. Ces délais de diagnostic, en plus de conduire à une détérioration de l'état de santé des patients, entraînent une utilisation inappropriée des ressources du système de santé due à des visites évitables chez différents spécialistes pour des infections récurrentes. La qualité de vie des patients est, dans la majorité des cas, nettement améliorée lorsque la thérapie de remplacement des immunoglobulines est instaurée.

Selon les experts, la préférence du patient détermine majoritairement la voie d'administration des immunoglobulines. La posologie du traitement est adaptée à chaque patient en fonction du taux d'immunoglobuline G (IgG) sérique et de la voie d'administration (IgIV ou IgSC).

### 3.1.4 Perspective des patients

Les résultats d'un sondage en ligne réalisé par l'APIQ auprès de 246 Canadiens atteints de DIP indiquent que ces derniers ont plus recours à l'IgSC qu'à l'IgIV et qu'ils apprécient l'indépendance et la liberté qu'offre cette voie d'administration, de même que sa commodité. Ils soulignent le fait que cela évite des visites à l'hôpital. Des désavantages relatifs aux IgSC sont néanmoins fréquemment rapportés comme la plus grande fréquence d'administration par rapport à l'IgIV et le nombre plus élevé de sites d'infusion nécessaires. Quelques patients ne trouvent aucun inconvénient associé aux IgSC. Quant aux patients traités par l'IgIV, ils disent s'habituer au traitement en dépit des inconvénients que représentent les déplacements à l'hôpital, du caractère invasif de la voie d'administration et des effets indésirables. Ils apprécient la moins grande fréquence des perfusions comparativement à l'IgSC. Certains se sentent rassurés d'avoir régulièrement accès à des spécialistes (immunologistes, infirmières, etc.) lors de leurs visites à l'hôpital, tant pour le suivi médical que pour le soutien social.

## 3.2 Contexte québécois

Huit immunoglobulines de remplacement, indiquées à la fois pour les DIP et les DIS et inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, sont présentées au [tableau 2](#). Mentionnons brièvement que Cuvitru<sup>MC</sup>, Cutaquig<sup>MC</sup> et Hizentra<sup>MC</sup> sont des IgSC alors que Gammagard Liquid<sup>MC</sup>, Gamunex<sup>MC</sup>, Octagam<sup>MC</sup>, Panzyga<sup>MC</sup> et Privigen<sup>MC</sup> sont des IgIV. Hizentra<sup>MC</sup>, Gammagard Liquid<sup>MC</sup>, Panzyga<sup>MC</sup> et Privigen<sup>MC</sup> sont présentement distribués par Héma-Québec<sup>1</sup> alors que Cuvitru<sup>MC</sup> et Gamunex<sup>MC</sup> sont disponibles selon un

---

<sup>1</sup> Liste des produits stables distribués par Héma-Québec (15-07-2021). Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/produits/Liste-PS-HQ.pdf> (consulté le 3 novembre 2021).

accès restreint<sup>2</sup>. En raison d'une fin de contrat, Gammagard Liquid<sup>MC</sup> est présentement distribué jusqu'à l'épuisement de l'inventaire prévu en juillet 2022 [Héma-Québec, 2021].

**Tableau 2 Immunoglobulines inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* indiquées pour les déficits immunitaires humoraux primaires et secondaires**

MARQUE DE COMMERCE	FABRICANT	CONCENTRATION EN IMMUNOGLOBULINES	FORMAT (ml)	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION RECOMMANDÉE	DISTRIBUTION PAR HÉMA-QUÉBEC
<b><i>Immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée</i></b>					
<b>Cuvitru<sup>MC</sup></b>	Shire Pharma Canada	20 % (200 mg/ml)	5, 10, 20, 40, 50	1 fois par jour toutes les 2 semaines	Accès restreint <sup>a</sup>
<b>Cutaquig<sup>MC</sup></b>	Octapharma Canada	16,5 % (165 mg/ml)	6, 10, 12, 20, 24, 48	1 à 3 fois par semaine	Non
<b>Hizentra<sup>MC</sup></b>	CSL Behring Canada	20 % (200 mg/ml)	5, 10, 20, 50	1 fois par jour toutes les 2 semaines	Produit présentement distribué
<b><i>Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse</i></b>					
<b>Gammagard Liquid<sup>MC</sup></b>	Shire Pharma Canada	10 % (100 mg/ml)	10, 25, 50, 100, 200, 300	Toutes les 2 à 4 semaines	Produit présentement distribué <sup>b</sup>
<b>Gamunex<sup>MC</sup></b>	Grifols Canada	10 % (100 mg/ml)	25, 50, 100, 200, 400	Toutes les 3 à 4 semaines	Accès restreint <sup>a</sup>
<b>Octagam<sup>MC</sup> 5 %</b>	Octapharma Canada	5 % (50 mg/ml)	50, 100, 200, 500	Toutes les 3 à 4 semaines	Non
<b>Panzyga<sup>MC</sup></b>	Octapharma Canada	10 % (100 mg/ml)	10, 25, 50, 100, 200, 300	Toutes les 3 à 4 semaines	Produit présentement distribué
<b>Privigen<sup>MC</sup></b>	CSL Behring Canada	10 % (100 mg/ml)	25, 50, 100, 200, 400	Toutes les 3 à 4 semaines	Produit présentement distribué

**Sources :** Takeda Canada, 2022; CSL Behring Canada, 2021; Octapharma Pharmazeutika, 2021; Takeda Canada, 2021; CSL Behring Canada, 2020; Octapharma Canada, 2019; Octapharma Canada, 2018; Shire Pharma Canada, 2018; Grifols Canada, 2016.

**Abréviations :** mg : milligramme; ml : millilitre.

<sup>a</sup> L'accès à ces produits est encadré par le MSSS. Pour obtenir ces produits, se référer à la Directive 2017-01 de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale.

<sup>b</sup> La transition du Gammagard Liquid<sup>MC</sup> vers les deux autres immunoglobulines intraveineuses disponibles (Panzyga<sup>MC</sup> et Privigen<sup>MC</sup>) a débuté graduellement au courant du mois d'octobre 2021 et se poursuivra jusqu'à l'épuisement de l'inventaire qui est prévu en juillet 2022 (Circulaire HQ-21-040 [Héma-Québec, 2021]).

### Perspective des experts

Selon les experts consultés, le nombre de patients atteints de DIP ou de DIS au Québec est estimé à 20 000. Parmi eux, environ 1 000 recevraient une thérapie de remplacement des immunoglobulines, dont 30 % avec des IgIV. Tous les patients peuvent d'emblée être traités avec une IgSC sauf en cas de contre-indication médicale, comme le syndrome méningé ou certaines maladies auto-immunes. Cependant, certains centres hospitaliers ne proposent pas les IgSC, par exemple en raison d'une méconnaissance

<sup>2</sup> Liste des produits stables distribués par Héma-Québec (*soumis aux directives du MSSS*). Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/produits/Liste-PS-HQ-MSSS.pdf> (consulté le 3 novembre 2021).

des IgSC, qui sont relativement nouvelles, ou des difficultés à amorcer le traitement avec les IgSC comparativement à l'IgIV.

Les experts ont estimé que 75 % à 80 % des patients choisissent les IgSC, selon ce qu'ils observent dans leur pratique à Montréal. Cependant, les données de l'Institut national de santé publique du Québec indiquent qu'à l'échelle québécoise, 70 % des patients traités en raison d'un trouble immunologique reçoivent des IgIV [INSPQ, 2021]. Le recours aux IgSC exige une bonne observance au traitement ainsi qu'une formation du patient pour l'auto-administration. Dans certains cas, l'administration peut s'effectuer par un intervenant d'un centre local de services communautaires (CLSC), que ce soit au centre même ou par le biais d'une visite à domicile. De l'avis des experts, les patients qui ne se conforment pas aux exigences de leur thérapie par voie i.v. ne sont pas de bons candidats aux IgSC.

### 3.3 Interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a conclu en 2016 que les préparations d'IgIV Gammagard Liquid<sup>MC</sup> et Gammagard Liquid S/D<sup>MC</sup>, Gamunex<sup>MC</sup>, Privigen<sup>MC</sup> et Octagam<sup>MC</sup> sont interchangeables [CCNMT, 2016]. Les experts consultés lors des évaluations des IgSC Cutaquig<sup>MC</sup> et Cuvitru<sup>MC</sup> ont mentionné que les IgSC et IgIV inscrites sur la *Liste* sont interchangeables [INESSS, 2019; INESSS, 2016]. Plus récemment, dans son guide d'usage des immunoglobulines en immunologie clinique, l'efficacité des IgIV et des IgSC a été jugée équivalente pour la prévention des infections [INESSS, 2020].

À l'échelle canadienne, un comité d'experts sur l'utilisation des immunoglobulines de remplacement est arrivé au consensus que les IgIV et IgSC sont interchangeables considérant leur efficacité similaire à prévenir les infections. Étant donné que la pharmacocinétique des immunoglobulines selon ces 2 voies d'administration est différente, les auteurs précisent que le changement de voie d'administration devrait être adapté à chaque patient et supervisé par un immunologiste avec une expertise en DIP [Betschel *et al.*, 2017]. Le collectif des Prairies sur l'utilisation des immunoglobulines en recommande l'utilisation pour prévenir les infections bactériennes chez les patients atteints de DIP. Selon les auteurs, les IgSC représentent une alternative aux IgIV pour les individus atteints de DIP ou de DIS [Prairie Collaborative IG, 2018].

À la lumière des données de la littérature, des perspectives d'experts consultés en immunodéficience et de ses propres travaux, l'INESSS statue que toutes les préparations d'immunoglobulines de remplacement présentement inscrites sur la *Liste* possèdent une efficacité et un profil d'innocuité comparables pour le traitement des individus atteints de déficit immunitaire humoral primaire ou secondaire.

### 3.4 Besoin non comblé

Idéalement, les traitements des DIP et des DIS seraient curatifs et permettraient d'obtenir une protection contre les infections comparable à la normale. Sont également souhaitables des traitements qui préviennent davantage les risques d'infections par rapport aux thérapies prophylactiques actuelles. L'atténuation des contraintes liées à l'administration répétée d'immunoglobulines i.v. ou s.c. est aussi souhaitable.

Compte tenu de la provenance et de la nature des immunoglobulines de remplacement, leur approvisionnement et leur disponibilité sont précaires. De plus, la demande en immunoglobulines ne cesse d'augmenter au Québec [INSPQ, 2021]. L'importance de sécuriser plusieurs sources d'immunoglobulines a été signalée par les experts consultés lors de l'évaluation du produit Cutaquig<sup>MC</sup> par l'INESSS [2019]. De plus, l'ajout d'un produit d'immunoglobuline supplémentaire à la *Liste des produits du système du sang du Québec* permettrait de potentielles économies pour le système de santé et de services sociaux dans le cadre d'un appel d'offres public.

#### **Perspective des experts**

Selon les experts consultés, les besoins de santé des patients atteints de DIS et de DIP sont majoritairement couverts. Ils ont néanmoins précisé qu'il est toujours possible d'améliorer l'expérience de soins et l'observance avec des traitements qui offrent une plus grande commodité aux patients. En effet, certains d'entre eux éprouvent des difficultés à planifier l'administration de leurs IgIV en milieu hospitalier en raison de plages horaires limitées.

#### **Perspective des patients**

Selon les résultats du sondage de l'APIQ, plusieurs patients aimeraient avoir accès à de nouvelles options de traitement. Les thérapies qui ont un faible impact sur leur vie personnelle et professionnelle représenteraient une avancée importante pour eux.

## 4 DESCRIPTION DU PRODUIT

### 4.1 Composition et mode d'action

HyQvia<sup>MC</sup> est formé de 2 flacons ([figure 1](#)), soit un flacon d'immunoglobulines humaines normales à 10 % (Gammagard<sup>MC</sup>) et un flacon d'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

**Figure 1** Présentation du « kit » d'HyQvia<sup>MC</sup>



La rHuPH20 est produite à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois et est formulée à une concentration de 160 unités/ml. L'immunoglobuline humaine normale compte principalement des IgG comprenant un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents bactériens et viraux. L'immunoglobuline à 10 % contient un spectre d'anticorps pouvant interagir avec les cellules du système immunitaire et altérer leur activité, ainsi que des anticorps pouvant réagir avec des cellules comme des érythrocytes. Le rôle de ces anticorps et leur mode d'action n'ont pas été complètement élucidés.

La rHuPH20 est une forme recombinante soluble de l'hyaluronidase humaine qui modifie la perméabilité du tissu conjonctif par l'hydrolyse de l'acide hyaluronique. Elle augmente la perméabilité du tissu sous-cutané en dépolymérisant temporairement l'acide hyaluronique. Son action permet la perfusion s.c. de volumes importants d'immunoglobulines, comparables à ceux de l'IgIV. Elle agit localement. De fait, ses effets sont réversibles et la perméabilité du tissu sous-cutané se restaure en 24 à 48 heures [Takeda Canada, 2022].

### 4.2 Avis des agences réglementaires et de remboursement

HyQvia<sup>MC</sup> a été approuvé aux États-Unis (FDA) pour le traitement des déficits immunitaires primaires et en Europe (EMA) pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires (annexe B). Selon l'information recueillie, le remboursement a été autorisé par la France et l'Australie. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé réalise présentement l'évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup>.

## 5 VOLET THÉRAPEUTIQUE

Au total, 6 études principales, 2 études secondaires et 9 affiches ont été présentées par le fabricant pour l'évaluation d'HyQvia<sup>MC</sup>. De celles-ci, seules une étude pivot [Wasserman *et al.*, 2012], une étude de prolongation [Wasserman *et al.*, 2016], une étude sur les DIS causés par des hémopathies malignes [Dimou *et al.*, 2018] et une étude monocentrique de suivi à long terme [Angelotti *et al.*, 2020] ont été retenues pour la présente évaluation. L'INESSS a également apprécié les études observationnelles de Hustad et de Pulvirenti recensées lors de la recherche documentaire [Hustad *et al.*, 2021; Pulvirenti *et al.*, 2019]. L'évaluation de la qualité des études retenues et les données complémentaires des études considérées sont présentées aux annexes C et E.

### 5.1 Choix du comparateur pour l'évaluation

Aucune étude soumise par le fabricant ou recensée par l'INESSS n'a comparé HyQvia<sup>MC</sup> à une autre préparation d'immunoglobulines (i.v. ou s.c.). Bien que l'étude pivot inclue un suivi de 3 mois des patients traités avec l'IgIV Gammagard<sup>MC</sup> avant le passage à HyQvia<sup>MC</sup>, l'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité comparative de ces deux produits [Wasserman *et al.*, 2012]. En absence de comparaison directe, l'étude pivot utilise le critère d'évaluation statistique recommandé par la FDA, à savoir la comparaison de la fréquence des infections bactériennes sévères à la valeur seuil de 1,0 [Wasserman *et al.*, 2012; FDA, 2008]. Cette comparaison est également proposée par l'EMA dans ses orientations de 2015 [EMA, 2015]. Les deux agences d'homologation ne recommandent donc pas l'inclusion d'un comparateur pour l'évaluation de l'efficacité d'une préparation d'immunoglobulines.

Les experts consultés ont mentionné que le seuil d'une infection bactérienne sévère par année considéré dans l'étude pivot est très élevé et ne représente pas l'objectif thérapeutique à atteindre chez les patients traités avec des préparations d'immunoglobulines. Toutefois, ceux-ci ont noté que cette valeur seuil demeure le standard utilisé pour démontrer l'efficacité d'une préparation d'immunoglobulines et que, par conséquent, cette dernière peut être appréciée avec les résultats présentés.

### 5.2 Études retenues pour l'évaluation

#### 5.2.1 Étude pivot et étude de prolongation

##### Description

L'étude pivot de Wasserman (étude n°160603) est un essai de phase III, multicentrique et ouvert [Wasserman *et al.*, 2012]. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité, la tolérabilité et la pharmacocinétique d'HyQvia<sup>MC</sup> (rHuPH20 et Ig à 10 %) chez des patients atteints de DIP. Ces derniers devaient être âgés de 2 ans et plus, avoir un DIP impliquant un déficit en anticorps nécessitant un remplacement de ceux-ci tel que défini par l'International Union

of Immunological Societies et avoir été traités pendant au moins 3 mois avec des IgG de remplacement à une dose minimale de 300 mg/kg toutes les 4 semaines. Cette étude a été réalisée sur 87 patients; 83 d'entre eux ont été traités avec HyQvia<sup>MC</sup>. L'âge médian était de 35,0 ans et 90,8 % des patients étaient caucasiens. La majorité des patients (N = 49 ou 56,3 %) avaient un diagnostic de déficit immunitaire commun variable (DIVC). Les patients étaient traités durant une période fixe de 3 mois avec l'IgIV Gammagard<sup>MC</sup>, après laquelle ils recevaient l'IgSC HyQvia<sup>MC</sup> durant 14 à 18 mois. La rHuPH20 était administrée à une dose de 75 unités/g d'IgG, suivie de l'Ig à 10 % à une dose de 108 % de la dose hebdomadaire de Gammagard<sup>MC</sup> (dose basée sur la biodisponibilité d'HyQvia<sup>MC</sup> évaluée dans l'étude de phase I). Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées à l'annexe E.

L'étude de Wasserman (étude n°160902) est la prolongation de l'étude n°160603 et est un essai multicentrique et ouvert [Wasserman *et al.*, 2016]. Elle a pour but d'évaluer la tolérabilité, l'innocuité et l'efficacité à long terme d'HyQvia<sup>MC</sup> chez des patients ayant complété l'étude pivot. Au total, 66 patients ont été inclus dans l'étude de prolongation; 63 d'entre eux étaient traités avec HyQvia<sup>MC</sup> (s.c.) et 3 avec Gammagard<sup>MC</sup> (i.v.) après avoir complété l'étude pivot. Les patients ont été suivis en moyenne durant 565,9 jours.

Le paramètre principal de l'étude pivot est le taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères, lesquelles comprennent les bactériémies ou septicémies, les méningites bactériennes et les ostéomyélites ou arthrites septiques. L'efficacité est jugée adéquate si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % du taux d'infections sévères par personne-année est inférieure à 1,0 [Wasserman *et al.*, 2012; FDA, 2008]. L'innocuité, le taux annuel d'infection global, le creux plasmatique d'IgG, le nombre de jours d'absence de l'école ou du travail, le nombre de jours sous antibiotiques ou à l'hôpital, le nombre de consultations médicales non planifiées ainsi que certains paramètres d'utilisation du produit d'évaluation (par exemple le débit de perfusion, la durée et les volumes de perfusion) sont des paramètres secondaires qui ont été rapportés lors de l'utilisation d'HyQvia<sup>MC</sup> et de Gammagard<sup>MC</sup>. La préférence des patients par rapport au traitement est un paramètre exploratoire.

## **Efficacité**

Deux cas de pneumonie sont survenus durant la période de suivi de l'étude pivot pour un taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères chez les patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup> de 0,025. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % pour ce taux est de 0,046, une valeur qui répond au critère d'efficacité proposé (voir le [tableau 3](#)).

Le taux d'infections bactériennes aiguës sévères s'est maintenu dans l'étude de prolongation. En ce qui concerne les paramètres secondaires d'intérêt, le taux annuel d'infections global s'élève à 2,97 lors de l'étude pivot et à 2,99 dans la prolongation. Les creux plasmatiques moyens d'IgG de 10,7 g/L lors de l'étude pivot sont comparables à ceux obtenus dans l'étude de prolongation. Pour ce qui est des différents taux annuels d'absentéisme du travail ou de l'école, de recours à des antibiotiques et de consultations médicales non planifiées, ceux-ci ont augmenté d'environ 10 fois entre la période couverte lors de l'étude pivot et celle de l'étude de prolongation. Toutefois, ces valeurs

sont jugées comparables à celles d'autres préparations d'IgIV et d'IgSC par les auteurs. Les valeurs obtenues lors de la période sous IgIV apparaissent comparables à celles obtenues avec HyQvia<sup>MC</sup> pour les différents paramètres secondaires.

**Tableau 3 Principaux résultats d'efficacité de l'étude pivot et de l'étude de prolongation**

	ÉTUDE PIVOT n°160603		ÉTUDE DE PROLONGATION n°160902		
	IgIV	HyQvia <sup>MC</sup>	< 18 ans	≥ 18 ans	Total
Âge <sup>a</sup>	4 à 78 ans		< 18 ans	≥ 18 ans	Total
Traitement	IgIV	HyQvia <sup>MC</sup>	HyQvia <sup>MC</sup>	HyQvia <sup>MC</sup>	HyQvia <sup>MC</sup>
Nombre de patients	87	87	24	59	83
Suivi moyen, jours (écart-type)	90 <sup>b</sup>	367,7 (103,9)	N.R.	N.R.	565,9 (211,8)
<b>Paramètre principal</b>					
Taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères (IC95 %) <sup>b</sup>	N.R.	0,025* (0,046)	0,08 (0,20)	0,01 (0,02)	0,03 (0,05)
<b>Paramètres secondaires</b>					
Taux annuel d'infections global (IC95 %)	4,51 (3,50-5,69)	2,97 (2,51-3,47)	3,02 (2,15-4,10)	2,98 (2,56-3,44)	2,99 (2,60-3,42)
Creux plasmatique d'IgG médian, en g/L (IC95 %)	10,4 <sup>c</sup> (9,63-11,40)	10,7 <sup>c</sup> (9,46-11,80)	10,09 <sup>d</sup> (8,52-12,00)	9,76 <sup>d</sup> (9,35-10,80)	9,83 <sup>d</sup> (9,46-10,70)
Nombre de jours d'absence de l'école ou du travail <sup>e</sup> (IC95 %)	0,23 (0,15-0,34)	0,28 (0,20-0,37)	N.R.	N.R.	5,75 (4,28-7,52)
Nombre de jours sous antibiotiques <sup>e</sup> (IC95 %)	3,15 (2,19-4,35)	1,69 (1,29-2,16)	N.R.	N.R.	65,39 (48,32-86,09)
Nombre de consultations médicales non planifiées <sup>e</sup> (IC95 %)	0,33 (0,23-0,45)	0,40 (0,32-0,49)	N.R.	N.R.	4,67 (3,84-5,60)
Nombre de jours d'hospitalisation (IC95 %)	0,06 (0,03-0,10)	0,02 (0,01-0,03)	N.R.	N.R.	0,61 (0,36-0,94)

**Abréviations :** IC : intervalle de confiance; N.R. : non rapporté.

<sup>a</sup> Âge au début de l'étude pivot.

<sup>b</sup> Limite supérieure de l'intervalle de confiance selon une distribution de Poisson.

<sup>c</sup> Taux d'IgG mesuré chez 70 patients de ≥ 12 ans.

<sup>d</sup> Taux d'IgG mesuré chez les patients recevant une perfusion toutes les 4 semaines (18 ayant < 18 ans et 48 ayant ≥ 18 ans).

<sup>e</sup> Les nombres de jours sont présentés sous forme de taux par patient par année.

\* XXXXXXXXXX par rapport à la valeur seuil de 1,0.

## Innocuité

Durant la période d'observation sous HyQvia<sup>MC</sup> de l'étude pivot, 81 patients ont reçu 1 129 perfusions et 67 d'entre eux (82,7 %) ont rapporté plus d'un événement indésirable (EI). Il faut noter que les infections étaient exclues des EI. La majorité des 456 EI rapportés étaient légers ou modérés et 7 étaient sévères<sup>3</sup> [Baxter Healthcare, 2014; Wasserman *et al.*, 2012]. Les définitions de sévérité des EI établies pour l'étude pivot sont présentées à l'annexe E. Aucun EI grave n'a été rapporté dans l'étude. Les EI les plus fréquemment rapportés durant l'étude pivot sont les céphalées, la fatigue, les nausées, la pyrexie et les vomissements. Les fréquences de ces EI par patient et par perfusion sont présentées au [tableau 4](#). Deux enfants et quatre adultes se sont retirés de l'étude durant la période sous HyQvia<sup>MC</sup> en raison d'EI légers ou modérés. Un enfant s'est

<sup>3</sup> Douleur au site de perfusion, œdème au site de perfusion, œdème génital, migraine, douleur à la bouche et deux autres qui ne sont pas mentionnés dans la publication.

retiré en raison de douleurs locales, l'autre en raison de maux de tête, de fièvre et de vomissements. Pour ce qui est des adultes, 2 se sont retirés en raison d'un œdème et de douleurs locales, 1 en raison d'une enflure modérée s'étant répandue transitoirement du point de perfusion abdominale jusqu'aux organes génitaux et 1 autre en raison d'une lésion dorsale. La nature et la fréquence des EI survenus lors de la période de prolongation sont comparables à celles de l'étude pivot.

L'exposition totale à HyQvia<sup>MC</sup> lors de ces deux études est de 188 patients-années; 2 959 perfusions du produit ont été administrées et aucun changement cliniquement observable au niveau de la peau ou du tissu sous-cutané n'a été rapporté. Au total, 15 des 83 patients (18,1 %) traités avec HyQvia<sup>MC</sup> durant l'étude pivot et sa prolongation ont produit des anticorps capables de se lier à l'hyaluronidase humaine recombinante sans toutefois montrer d'activité neutralisante [Baxter Healthcare, 2014; Wasserman *et al.*, 2012].

**Tableau 4 Événements indésirables survenus chez ≥ 5 % des sujets associés aux perfusions d'HyQvia<sup>MC</sup> ou à l'IgIV administrées durant l'étude pivot**

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE <sup>a, b</sup> (EI)	IgIV		HyQvia <sup>MC</sup>	
	NOMBRE DE SUJETS (%) N = 87	PERFUSION AVEC ≥ 1 EI <sup>c</sup> N = 365	NOMBRE DE SUJETS (%) N = 81	PERFUSION AVEC ≥ 1 EI <sup>c</sup> N = 1 129
<b>EI localisés</b>	4 (4,6 %)	4 (0,01)	42 (51,9 %)	234 (0,21)
<b>EI généraux</b>	54 (62,1 %)	154 (0,42)	55 (67,9 %)	222 (0,20)
<b>Céphalées</b>	22 (25,3 %)	42 (0,12)	17 (21 %)	40 (0,04)
<b>Fatigue</b>	8 (9,2 %)	10 (0,03)	9 (11,1 %)	16 (0,01)
<b>Nausées</b>	10 (11,5 %)	10 (0,03)	6 (7,4 %)	12 (0,01)
<b>Pyrexie</b>	6 (6,9 %)	7 (0,02)	6 (7,4 %)	11 (0,01)
<b>Vomissements</b>	5 (5,7 %)	7 (0,02)	6 (7,4 %)	11 (0,01)

Sources : Baxter Healthcare, 2014; Wasserman *et al.*, 2012.

<sup>a</sup> Effets indésirables ayant un lien causal et/ou effets indésirables temporairement associés au traitement qui sont survenus dans les 72 heures suivant le traitement.

<sup>b</sup> En excluant les infections.

<sup>c</sup> Taux = nombre total de cas divisé par le nombre total de perfusions.

### Perspective des experts

Selon les experts, les résultats obtenus avec HyQvia<sup>MC</sup> et rapportés dans l'étude pivot et l'étude de prolongation sont représentatifs de ce qui est observé dans la pratique clinique au Québec avec d'autres IgSC, qu'il s'agisse des caractéristiques des patients, du taux d'attrition, de l'efficacité clinique en termes de taux d'infection global et du profil d'innocuité. De leur avis, les événements thrombotiques rapportés et leurs fréquences sont conséquents avec ce qui est observé avec l'utilisation d'immunoglobulines de remplacement. Au sujet des anticorps liants, mais non neutralisants contre l'hyaluronidase, les experts notent que l'absence de conséquences cliniques (notamment le risque d'infertilité masculine), après plusieurs années d'utilisation d'HyQvia<sup>MC</sup> en Europe et aux États-Unis, a grandement réduit les inquiétudes. Ces derniers n'auront pas d'incidence sur le suivi des patients. Les experts soulignent d'ailleurs que le

développement d'anticorps contre l'hyaluronidase ne justifie pas un changement d'agent thérapeutique.

## **5.2.2 Étude monocentrique rétrospective sur les DIS causés par des hémopathies malignes**

### **Description**

L'étude de Dimou de 2018 est un essai rétrospectif monocentrique ayant pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'HyQvia<sup>MC</sup> chez les individus atteints de DIS (hypogammaglobulinémie) causé par une hémopathie maligne [Dimou *et al.*, 2018]. L'étude comprenait 33 patients, âgés en moyenne de 66,1 ans, dont 75,8 % étaient atteints de leucémie lymphocytaire chronique. HyQvia<sup>MC</sup> a été initialement administré toutes les 3 à 4 semaines, à une dose allant de 0,4 à 0,8 mg/kg/mois. La fréquence et la dose d'HyQvia<sup>MC</sup> ont ensuite été ajustées en fonction de l'incidence des infections. Le suivi médian est de 11,2 mois.

### **Efficacité et innocuité**

Aucun paramètre d'évaluation n'a été spécifié dans la méthode. Le nombre de patients présentant une infection durant le traitement avec HyQvia<sup>MC</sup> a été utilisé comme paramètre d'efficacité de la thérapie, une stratégie qui diffère des recommandations de la FDA et de l'EMA [EMA, 2015; FDA, 2008]. Six patients (18,2 %) ont développé au moins une infection durant le suivi médian de 11,2 mois. Ils avaient un taux d'IgG inférieur à 6,00 g/L au moment de l'infection. Cinq de ces patients ont eu un ajustement de dose et aucun nouvel épisode d'infection n'a été observé par la suite. L'un d'entre eux est décédé de complications dues à une hémopathie maligne. Les creux plasmatiques médians d'IgG ont varié de 7,89 g/L après 3 mois de traitement avec HyQvia<sup>MC</sup> (N = 21) à 8,95 g/L après 24 mois de traitement (N = 5).

Trois patients (9,1 %) ont présenté des EI de grade 1 à la suite de l'administration de la 1<sup>re</sup> ou de la 2<sup>e</sup> dose d'HyQvia<sup>MC</sup> (fièvre légère, maux de tête, œdème scrotal unilatéral). Deux EI tardifs ont été observés chez 2 patients. Une patiente en rémission d'une leucémie lymphocytaire chronique, traitée avec de l'érythropoïétine, a développé une thrombose veineuse profonde après 1 an de traitement avec HyQvia<sup>MC</sup>. La patiente a cessé l'érythropoïétine et a reçu de l'héparine de faible poids moléculaire pendant 3 mois. Les perfusions d'HyQvia<sup>MC</sup> n'ont pas été modifiées. Le second EI était une éruption maculopapuleuse prurigineuse à l'abdomen et aux fesses qui est apparue 3 jours après la 6<sup>e</sup> perfusion d'HyQvia<sup>MC</sup>. La biopsie a révélé une mucinose et l'éruption s'est atténuée après une longue période de traitement avec des corticostéroïdes. Le patient est passé à un autre traitement par IgIV. Ces 2 EI tardifs n'étaient pas associés au produit d'investigation, selon les auteurs.

## Perspective des experts

Selon les experts consultés, l'étude de Dimou [2018] représente une preuve de concept de l'utilisation d'HyQvia<sup>MC</sup> chez des patients atteints de DIS causé par une hémopathie maligne. Certains experts ont précisé que la thérapie de remplacement des immunoglobulines est bien établie pour les leucémies lymphocytaires chroniques contrairement aux autres hémopathies, ce qui pourrait expliquer le nombre important de patients atteints de ce type de cancer dans l'étude. Dans la pratique clinique, ces patients ne représentent qu'une faible proportion de tous les patients atteints de DIS traités avec les immunoglobulines. Néanmoins, les experts sont d'avis que les résultats présentés dans cette étude, particulièrement ceux en lien avec l'innocuité, viennent appuyer les conclusions de l'étude pivot. Les experts ont par ailleurs souligné que les informations relatives à l'événement thromboembolique rapporté ne sont pas suffisantes pour établir un lien de causalité avec HyQvia<sup>MC</sup>. Ils ont ajouté que certains traitements indiqués pour la leucémie lymphocytaire chronique, de même que le recours aux immunoglobulines, augmentent le risque de thrombose.

### 5.2.3 Étude monocentrique rétrospective de suivi à long terme en contexte réel de soins

#### Description

L'étude d'Angelotti de 2020 est un essai rétrospectif monocentrique ayant pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'HyQvia<sup>MC</sup> chez des patients atteints de déficit immunitaire humoral [Angelotti *et al.*, 2020]. Au total, 30 patients âgés en moyenne de 40 ans ont été inclus dans l'étude, dont 25 étaient atteints de DIP et 5 de DIS<sup>4</sup>. Le suivi médian des patients était de 39 mois.

#### Efficacité et innocuité

Le paramètre principal est le taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères (voir la section 5.2.1 pour la définition). Les paramètres secondaires d'intérêt sont l'innocuité, le taux annuel d'infections global, les creux sériques d'IgG ainsi que la tolérabilité d'HyQvia<sup>MC</sup> (fondée sur l'apparition d'œdème, de démangeaisons, de douleurs ou d'éruptions cutanées au site de perfusion). Un questionnaire de satisfaction à l'égard du traitement a également été rempli par 27 patients.

Aucune infection bactérienne aiguë sévère n'a été rapportée. Le taux annuel d'infections était de 0,88, les plus fréquentes étant les rhinopharyngites, les bronchites et les sinusites. Au total, 6 patients (20 %) ont présenté au moins 1 EI durant la période de suivi. Cinq cas ont été jugés d'intensité modérée (4 cas de fièvre et 1 cas de céphalée) et un cas de fatigue post-thérapie a été jugé d'intensité faible. Trois patients (10 %) ont rapporté des réactions au site de perfusion (érythème, prurit, induration, douleur) durant

---

<sup>4</sup> DIP : 17 patients étaient atteints de DIVC. DIS : macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie lymphoblastique chronique, cancer du sein et cancer colorectal (même patient), cancer du poumon.

la période de suivi. Aucun EI n'a mené à l'interruption du traitement avec HyQvia<sup>MC</sup>. Par ailleurs, 25 patients (92,6 %) se sont dits globalement satisfaits d'HyQvia<sup>MC</sup>.

#### **5.2.4 Étude observationnelle multicentrique sur la qualité de vie**

##### **Description**

L'étude de Pulvirenti de 2019 est un essai observationnel multicentrique ouvert ayant pour but d'évaluer la qualité de vie chez les adultes atteints de DICV traités avec des IgIV, des IgSC conventionnelles ou avec HyQvia<sup>MC</sup> [Pulvirenti *et al.*, 2019]. Les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, avoir un diagnostic de DICV et avoir reçu une thérapie de remplacement des immunoglobulines pendant au moins 2 ans. L'étude était divisée en 2 phases. La première, d'une durée de 6 mois, avait pour but d'optimiser le traitement selon les besoins individuels des participants. Durant la seconde phase, les patients ont reçu leur traitement optimisé pendant 12 mois, puis les participants ont répondu aux questionnaires de qualité de vie liée à la santé. Cette étude incluait 327 patients, dont 304 (93,0 %) qui ont complété les 2 phases : 33 étaient sous HyQvia<sup>MC</sup>, 59 sous IgSC, 206 sous IgIV et 6 sous une combinaison d'IgSC et d'IgIV [Pulvirenti *et al.*, 2019]. Les 6 patients traités à la fois avec un IgIV et un IgSC n'ont pas été considérés pour cette évaluation.

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les 3 groupes d'intérêt (HyQvia<sup>MC</sup>, IgSC et IgIV). Les patients sous IgIV étaient toutefois statistiquement plus âgés (40,3 ans) que ceux sous HyQvia<sup>MC</sup> (49,2 ans) et paraissaient avoir davantage de comorbidités (maladies pulmonaires chroniques, maladies auto-immunes et lymphadénite). Les taux d'infection et les taux moyens d'IgG étaient comparables entre les 3 groupes.

##### **Effet du traitement sur la qualité de vie liée à la santé**

Après 12 mois de traitement optimisé, les participants ont rempli 2 questionnaires, un portant sur la santé mentale générale, GHQ-12 [Picardi *et al.*, 2001], et un autre plus spécifique à la pathologie, CVID [Quinti *et al.*, 2016]. Pour ces 2 questionnaires, l'augmentation des scores est corrélée avec le degré d'invalidité. Avec l'outil GHQ-12, les patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup> présentaient un score significativement moins élevé que ceux traités avec des IgIV ou des IgSC ( $p \leq 0,01$ ). En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les trois groupes avec le questionnaire CVID\_QoL. Des analyses multivariées ont indiqué que le statut GHQ-12 était le principal facteur qui affectait la qualité de vie liée à la santé des patients. Une association entre l'âge des patients et l'inconfort associé à l'administration des immunoglobulines a également été rapportée. Cependant, la voie d'administration des immunoglobulines ne semblait pas avoir un effet important sur la qualité de vie liée au traitement.

### 5.2.5 Perspective des experts

Les experts ont jugé que les différentes préparations d'immunoglobulines, HyQvia<sup>MC</sup>, IgSC et IgIV, apparaissaient toutes aussi efficaces chez les patients. Bien que l'étude se soit concentrée sur les patients atteints de DICV, les experts étaient d'avis que la voie d'administration des immunoglobulines n'a pas d'effet important sur la qualité de vie des patients atteints de DIP ou de DIS. Les taux annuels d'infection et d'hospitalisation indiquent que les patients sous HyQvia<sup>MC</sup>, IgSC et IgIV ont reçu un traitement efficace et comparable. La présence de plus de comorbidités dans le groupe traité avec des IgIV n'est pas surprenante, car celui-ci incluait une plus grande proportion de patients âgés. Comme les comorbidités augmentent avec l'âge, il est attendu que les patients sous IgIV en aient davantage.

### 5.2.6 Perspective des patients

Les données du sondage de l'APIQ indiquent que plus de 40 % des patients consultés ont fait la transition de l'IgIV à l'IgSC. Les principales raisons étaient la commodité, la flexibilité et la liberté qu'offre l'IgSC, le fait de ne plus avoir à se déplacer et le gain de temps. Quelques patients ont rapporté avoir des effets indésirables graves ou intolérables sous IgIV et d'autres, avoir un meilleur contrôle de leur taux d'Ig sous IgSC. Certains ont également mentionné le risque de contracter des infections dans l'environnement de l'hôpital. Moins de 20 % des patients sont passés de l'IgSC à l'IgIV, principalement en raison de la trop grande fréquence des traitements et des effets indésirables. Quelques patients ont mentionné leur désir d'avoir accès à un professionnel de la santé.

Quelle que soit la modalité de traitement choisie par les patients, le taux moyen d'infections est passé de 8,12 à 2,05 par an avec la thérapie de remplacement des immunoglobulines. Le sondage ne rapportant aucune donnée sur la qualité de vie liée à la santé, on ne peut se prononcer sur l'impact de ces infections sur le quotidien des personnes consultées.

## 5.3 Perspective des experts et des patients quant aux bénéfices du produit

### 5.3.1 Perspective des experts

À la lumière des données qui leur ont été présentées, les experts consultés ont jugé l'efficacité d'HyQvia<sup>MC</sup> à prévenir les infections et son profil d'innocuité comparables à ceux des immunoglobulines présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du DIP et du DIS. Bien que les données portant sur l'efficacité et l'innocuité du produit chez les patients atteints de DIS soient parcellaires, les experts ont jugé que les résultats obtenus chez les patients atteints de DIP étaient transposables aux autres déficits humoraux considérant que le mécanisme d'action est le même. Cette transposabilité est d'ailleurs partagée par l'EMA (voir la section 7.2).

Outre une réaction d'hypersensibilité à l'hyaluronidase, les contre-indications à HyQvia<sup>MC</sup> seraient les mêmes que pour les IgSC présentement utilisées. Selon les experts, HyQvia<sup>MC</sup> pourrait être offert à des patients atteints de DIP ou de DIS n'ayant jamais été exposés à une thérapie de remplacement par les immunoglobulines. Ils ont précisé que les patients qui ont un horaire de travail rotatif, de la difficulté à planifier leurs perfusions hebdomadaires d'IgSC à domicile ou à prendre un rendez-vous mensuel pour leur IgIV pourraient grandement bénéficier d'un passage à HyQvia<sup>MC</sup>.

### 5.3.2 Perspectives des patients

Selon les données colligées par l'APIQ, il apparaît que les considérations relatives au style de vie sont très importantes dans le choix du traitement. Les données indiquent de plus que, pour de nombreux patients, il est très important de pouvoir travailler sans être gêné par le traitement. Les patients qui ont besoin d'un traitement par IgIV doivent se rendre dans une clinique de perfusion désignée, consacrer beaucoup de temps à la perfusion et récupérer par la suite de la fatigue engendrée par le traitement. Plusieurs d'entre eux ont de la difficulté à se libérer une journée complète par mois pour recevoir leur traitement par IgIV tout en satisfaisant aux exigences de leur emploi.

D'après les données de l'APIQ, les patients qui peuvent choisir l'IgSC doivent également faire des compromis. Bien que ce type de traitement offre une certaine indépendance et une flexibilité puisqu'il peut être administré à domicile selon des horaires déterminés par le patient, il exige une fréquence d'administration plus élevée, ce qui est vécu par beaucoup comme un fardeau. Les données du sondage indiquent que certains patients aimeraient bénéficier d'une thérapie comme HyQvia<sup>MC</sup>, qui peut être administrée à domicile, tout en offrant la même fréquence de perfusion que l'IgIV, et qui permet de réduire le nombre de sites de perfusion et les effets indésirables comparativement à l'IgIV.

## 5.4 Principaux constats et incertitudes – valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique.

### Contexte

- Le déficit immunitaire, ou immunodéficience humorale, est une diminution du taux d'immunoglobulines d'une personne. Cette maladie hétérogène sur les plans pathophysiologique et clinique expose les personnes atteintes à des infections graves, potentiellement mortelles, à répétition.
- Pour être distribué, un produit doit être inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et remporter l'appel d'offres d'Héma-Québec.
- L'indication d'HyQvia<sup>MC</sup> demandée à l'INESSS concerne les adultes atteints de DIP ou de DIS.

- Les experts consultés, qui exercent dans la région de Montréal, évaluent à 1 000 le nombre de patients traités avec les immunoglobulines de remplacement, la majorité ayant recours à l'IgSC.
- Cependant, les données de l'INSPQ indiquent que 2 400 patients atteints de DIP ou de DIS ont reçu des immunoglobulines au Québec. De plus, la majorité a été traitée avec des IgIV.

### **Efficacité**

- Aucune étude soumise par le fabricant ou recensée par l'INESSS n'a comparé de façon systématique et directe l'efficacité d'HyQvia<sup>MC</sup> à celle d'une autre préparation d'immunoglobulines (i.v. ou s.c.).
- L'efficacité a été évaluée à partir du critère d'évaluation recommandé par la FDA. Cette pratique est commune à plusieurs préparations d'immunoglobulines.
- En raison du mécanisme d'action similaire, les experts jugent que les résultats obtenus chez les patients atteints de DIP sont transposables aux autres déficits humoraux.
- Même si la qualité des études varie de faible à modérée, les experts consultés jugent l'efficacité d'HyQvia<sup>MC</sup> à prévenir les infections comparable à celle des immunoglobulines présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du DIP et du DIS.

### **Innocuité**

- Des événements indésirables faibles à sévères ont été observés au cours des études pivot et de prolongation, dont des cas de thrombose jugés non liés au traitement.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont consécutifs avec ceux observés dans la pratique des experts consultés. Le même constat s'applique pour les événements thrombotiques rapportés dans les études. Les experts estiment que ces événements ne remettent pas en doute l'innocuité d'HyQvia<sup>MC</sup>.
- Le développement d'anticorps non neutralisants contre l'hyaluronidase chez les patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup> a soulevé des inquiétudes lors de la publication des résultats de l'étude pivot. Toutefois, l'absence de conséquences cliniques liées à ces anticorps ainsi que l'utilisation historique d'HyQvia<sup>MC</sup> en Europe et aux États-Unis ont grandement réduit ces inquiétudes. Les données actuelles n'indiquent pas qu'il serait nécessaire de surveiller le taux d'anticorps contre l'hyaluronidase chez les patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup>.

## **Qualité de vie**

- La voie d'administration des immunoglobulines ne semblait pas avoir un effet important sur la qualité de vie liée à la santé.
- Selon les experts, l'effet d'HyQvia<sup>MC</sup> sur la qualité de vie est comparable à celui des autres IgSC ou IgIV.
- La pompe programmable utilisée pour l'administration d'HyQvia<sup>MC</sup> ajoute une certaine complexité à l'utilisation du produit comparativement à l'administration d'IgSC conventionnelle.

## **Perspective des patients**

- De nombreux patients ont de la difficulté à se libérer une journée complète par mois pour recevoir leur traitement par IgIV tout en satisfaisant aux exigences de leur emploi.
- Bien que l'IgSC offre une certaine indépendance et une flexibilité, ce traitement exige une fréquence d'administration plus élevée, ce qui est vécu par beaucoup comme un fardeau.
- Certains patients aimeraient bénéficier d'une thérapie comme HyQvia<sup>MC</sup>, qui peut être administrée à domicile, tout en offrant la même fréquence de perfusion que l'IgIV, et qui permet de réduire le nombre de sites de perfusion et les effets indésirables comparativement à l'IgIV.

## 6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE D'HYQVIA<sup>MC</sup>

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'HyQvia<sup>MC</sup> doit être reconnue comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent qu'HyQvia<sup>MC</sup> répond à un besoin de santé chez la population visée, notamment pour certains patients éprouvant des difficultés avec la fréquence d'administration des IgSC actuellement distribuées. Le produit pourrait aussi permettre de pallier des problèmes d'approvisionnement.
- Les membres sont d'avis que le produit HyQvia<sup>MC</sup> apparaît aussi efficace que les autres préparations d'immunoglobulines dans la prévention des infections. Ils jugent par ailleurs que son profil d'innocuité est acceptable et comparable à celui des autres options disponibles.
- Dans un contexte d'appel d'offres, les membres estiment que l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une option thérapeutique additionnelle, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres préparations d'immunoglobulines.
- Les membres déplorent toutefois l'absence de traitement comparateur pertinent pour le contexte québécois, dans l'étude, ce qui, à leur avis, rend difficile l'évaluation des risques par rapport aux bénéfices potentiels.
- Au regard des évaluations de produits du système du sang, les membres rappellent que, dans le but d'offrir le meilleur traitement disponible à la population ciblée, ils jugent primordial que la décision soit fondée sur des données probantes et robustes afin de garantir, advenant la distribution du produit, que les patients québécois aient accès à une thérapie au moins aussi efficace et sécuritaire que celles qui sont actuellement disponibles.

## 7 VOLET ORGANISATIONNEL

### 7.1 Étude portant sur la faisabilité du traitement avec HyQvia<sup>MC</sup>

#### Description

L'étude de Hustad de 2021 est un essai observationnel, réalisé en Norvège, portant sur la faisabilité du traitement avec HyQvia<sup>MC</sup> en contexte réel de soins [Hustad *et al.*, 2021]. Elle comprend 2 cohortes de patients atteints d'hypogammaglobulinémie primaire ou secondaire dont l'une a été traitée à domicile avec HyQvia<sup>MC</sup> (cohorte 1, N = 54) et l'autre a été traitée avec des IgSC conventionnelles (Hizentra<sup>MC</sup> et Gammanorm<sup>MC</sup>) durant la même période (cohorte 2, N = 84). La durée médiane de suivi était de 18 mois (intervalle : 0 – 40). Le choix de la voie d'administration relevait du patient et le passage à l'une au l'autre des modalités de traitement était possible. Pour des raisons pratiques, une escalade de dose a été réalisée en 3 temps, soit à 25 %, 50 % et 100 % de la dose cible d'HyQvia<sup>MC</sup>, plutôt qu'en 7 temps comme le recommande le fabricant. Les patients ont été formés pour l'auto-administration d'HyQvia<sup>MC</sup> et des IgSC.

#### Faisabilité du traitement

La majorité des patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup> ont requis de 3 à 5 séances de formation comparativement à 2 ou 3 pour les patients traités avec les IgSC conventionnelles. De plus, 13/54 (24 %) patients traités avec HyQvia<sup>MC</sup> ont abandonné le traitement comparativement à 21/84 (25 %) patients traités avec les IgSC conventionnelles. Parmi ces 21 patients, 11 sont passés à HyQvia<sup>MC</sup>. Donc, 10 patients (12 %) ont abandonné l'IgSC en raison d'effets indésirables. Ces résultats indiquent que le traitement avec HyQvia<sup>MC</sup> est réalisable en contexte réel de soins, mais qu'il requiert un niveau d'habileté supérieur à celui exigé pour l'administration d'une IgSC conventionnelle. Les besoins en formation sont donc plus élevés avec HyQvia<sup>MC</sup> et mobilisent plus de ressources (temps infirmier).

### 7.2 Perspective des experts

Les experts consultés ont souligné le fait que ce produit serait intéressant pour les patients admissibles à l'auto-administration à domicile et qui n'en profitent pas actuellement pour diverses raisons, par exemple la présence d'une maladie rhumatologique empêchant la manipulation des seringues. Cette population aura cependant potentiellement besoin d'un soutien à court, moyen ou long terme. Il sera important de clarifier l'offre de services du programme de soutien au patient et éventuellement d'élaborer un protocole pour les soins à domicile des CLSC.

## 8 VOLET ÉCONOMIQUE

Dans le but d'offrir une analyse le plus près possible de la réalité québécoise, seules les préparations d'immunoglobulines en i.v. et s.c. présentement distribuées par Héma-Québec sont considérées (voir les détails au [tableau 2](#)).

### 8.1 Analyse d'efficience

#### 8.1.1 Revue de la littérature

La recherche documentaire n'a pas permis de repérer de publications pertinentes. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe B.

#### 8.1.2 Modèle économique utilisé

Bien qu'une analyse de minimisation des coûts ait été soumise par le fabricant, cette dernière n'a pas été retenue par l'INESSS. En effet, même si le devis d'analyse a été jugé adéquat, la majorité des coûts utilisés sont différents de ceux du contexte québécois. C'est le cas notamment des prix des comparateurs qui proviennent des États-Unis et qui sont jusqu'à deux fois plus élevés que ceux au Québec. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires de ces produits (voir la section précédente), une nouvelle analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficience d'HyQvia<sup>MC</sup> par rapport aux autres immunoglobulines distribuées par Héma-Québec. Une perspective sociétale a été retenue afin d'inclure les coûts indirects liés à l'absence au travail pour les personnes qui reçoivent les immunoglobulines en administration i.v. réalisée en milieu hospitalier. Un horizon temporel d'un an a été considéré du fait que, peu importe l'horizon choisi, la proportion des écarts entre les options thérapeutiques reste constante. Ainsi, pour chacune des immunoglobulines, le coût annuel est calculé pour les patients de 18 ans ou plus. Les analyses de sous-groupes, c'est-à-dire IgIV, IgSC ainsi que IgIV et IgSC pondérées selon les proportions d'usage [INSPQ, 2021] de chacune des immunoglobulines au Québec, sont également réalisées.

#### 8.1.3 Intrants cliniques et économiques

Le prix des produits, obtenu du MSSS, est le principal paramètre économique d'intérêt. Les posologies sont tirées des monographies officielles de chacun des produits. Les coûts du traitement pour les patients de 18 ans ou plus ont été calculés à partir d'un poids de 76,2 kg, soit la moyenne québécoise de poids chez les adultes [Statistique Canada, 2015]. Considérant que les options thérapeutiques ont une efficacité et une innocuité similaires, les coûts d'utilisation des ressources médicales ont été exclus, sauf ceux liés à l'administration des IgIV réalisée à l'unité de médecine de jour (centre

d'activités 7090<sup>5</sup>). Les coûts indirects liés à l'absence au travail des personnes qui reçoivent les IgIV ont été calculés selon l'approche du capital humain en tenant compte du salaire horaire moyen<sup>6</sup> ainsi que du taux d'emploi au Québec<sup>7</sup>.

#### 8.1.4 Résultats

Le [tableau 5](#) présente les résultats de l'analyse de minimisation des coûts d'HyQvia<sup>MC</sup> par rapport aux comparateurs actuellement distribués au Québec. Le détail des calculs de coûts est présenté à l'annexe F.

En tenant compte des différentes composantes de coûts que sont les coûts directs (des produits et d'administration) et les coûts indirects, le coût total annuel du traitement par HyQvia<sup>MC</sup> est plus élevé que celui avec chacune des immunoglobulines; qu'elles soient prises isolément ou en sous-groupes, pour des patients âgés de 18 ans ou plus, la différence varie d'environ ■■■ \$ à ■■■ \$ par personne/année. Le traitement par HyQvia<sup>MC</sup> n'est donc pas une option efficiente.

Par ailleurs, selon les analyses de l'INESSS, pour obtenir un coût de traitement comparable à celui des immunoglobulines actuellement distribuées, selon leur usage actuel au Québec, le prix par gramme d'HyQvia<sup>MC</sup> devrait être réduit de ■■■ %.

---

<sup>5</sup> Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Normes et pratiques de gestion, Tome 1. Manuel de gestion financière. 7090 - L'Unité de médecine de jour. Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/3641dd1c9773e917852568b2005727b9/\\$FILE/Chapitre%2004\\_7090%20\(r%C3%A9v%202015-04-01\).pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/ebe25988bcbce6598525689d005a895b/3641dd1c9773e917852568b2005727b9/$FILE/Chapitre%2004_7090%20(r%C3%A9v%202015-04-01).pdf) (consulté le 22 novembre 2021).

<sup>6</sup> Statistique Canada (SC). *Enquête sur la population active, 2019*, adaptée par l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Disponible à : [https://bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/ken213\\_afich\\_tabl.page\\_tabl?p\\_iden\\_tran=REPERPYWSBO49-7360465875308qV6&p\\_lang=1&p\\_m\\_o=ISQ&p\\_id\\_ss\\_domn=1096&p\\_id\\_raprt=2769#tri\\_tertr=50040&tri\\_sexe=1](https://bdso.gouv.qc.ca/pls/ken/ken213_afich_tabl.page_tabl?p_iden_tran=REPERPYWSBO49-7360465875308qV6&p_lang=1&p_m_o=ISQ&p_id_ss_domn=1096&p_id_raprt=2769#tri_tertr=50040&tri_sexe=1) (consulté le 22 novembre 2021).

<sup>7</sup> Statistique Canada. *Enquête sur la population active, 2021*, adaptée par l'Institut de la statistique du Québec. Disponible à : <https://statistique.quebec.ca/fr/communiquer/resultats-enquete-population-active-quebec-octobre-2021> (consulté le 22 novembre 2021).

**Tableau 5 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare HyQvia<sup>MC</sup> aux immunoglobulines inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le DIP et le DIS**

Option thérapeutique	Coûts des produits*	Coûts d'administration	Coûts indirects	Coûts totaux	Δ de coûts vs HyQvia <sup>MC</sup>
HyQvia <sup>MC</sup>	■ \$	0 \$	0 \$	■ \$	s. o.
<b>IgIV pondérées</b>	■ \$	<b>3 036 \$</b>	<b>2 065 \$</b>	■ \$	■ \$
Gamunex <sup>MC</sup>	■ \$	3 036 \$	2 065 \$	■ \$	■ \$
Gammagard Liquid <sup>MC</sup>	■ \$	3 036 \$	2 065 \$	■ \$	■ \$
Panzyga <sup>MC</sup>	■ \$	3 036 \$	2 065 \$	■ \$	■ \$
Privigen <sup>MC</sup>	■ \$	3 036 \$	2 065 \$	■ \$	■ \$
<b>IgSC pondérées</b>	■ \$	<b>0 \$</b>	<b>0 \$</b>	■ \$	■ \$
Cuvitru <sup>MC</sup>	■ \$	0 \$	0 \$	■ \$	■ \$
Hizentra <sup>MC</sup>	■ \$	0 \$	0 \$	■ \$	■ \$
<b>IgIV/IgSC pondérées</b>	■ \$	<b>2 651 \$</b>	<b>1 803</b>	■ \$	■ \$

**Abréviations :** Δ : différence; s. o. : sans objet; vs : versus.

\* Coûts annuels calculés pour un patient adulte d'un poids moyen de 76,2 kg.

### 8.1.5 Analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité probabilistes ont été réalisées, avec 10 000 itérations, dans lesquelles les paramètres clés (poids des patients, posologies, proportions d'usage des immunoglobulines, coûts d'administration) sont variés simultanément selon leurs fonctions de distribution. Les résultats qui en découlent font état de la probabilité d'efficacité d'HyQvia<sup>MC</sup>, c'est-à-dire la proportion des itérations pour lesquelles le coût total d'HyQvia<sup>MC</sup> est inférieur ou égal à celui du comparateur. Elle est de 20 % lorsque HyQvia<sup>MC</sup> est comparé aux IgIV, de 25 % comparativement aux IgSC et de 21 % quand il est comparé aux IgIV et IgSC pondérées selon leurs proportions d'usage respectives.

Au prix soumis par le fabricant, le traitement par HyQvia<sup>MC</sup> est une option thérapeutique moins efficace que les autres Ig actuellement distribuées au Québec.

## 8.2 Analyse d'impact budgétaire

Selon les données de l'INSPQ provenant du registre *Trace Line*, soit le système de base de données en place qui documente les transactions reliées aux activités des banques de sang et assure la traçabilité des produits [INSPQ, 2021], 2 405 799 grammes d'immunoglobulines ont été distribués au Québec en 2019-2020 pour la population de 18 ans ou plus, ce qui correspond à une croissance annuelle moyenne de 7 % depuis 2015-2016. Les IgSC constituent environ 12 % des immunoglobulines distribuées et ont connu une augmentation annuelle moyenne d'environ 15 % au cours de la même

période. Ainsi, en tenant compte de ces croissances annuelles moyennes, il est estimé que 2 935 424 grammes d'immunoglobulines pourraient être distribués pour l'année 2022-2023, dont 16,6 % seraient des IgSC.

### 8.2.1 Intervention, comparateurs et parts de marché

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques. Toutefois, cette analyse n'a pas été retenue par l'INESSS. En effet, les experts consultés ont jugé que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'estimer convenablement la population cible et plus particulièrement pour le DIS. C'est pour cette raison que l'INESSS a décidé d'utiliser les données du contexte réel québécois provenant de la base de données *Trace Line*. Le [tableau 6](#) présente les quantités prévues en grammes pour les 3 prochaines années de chacune de ces immunoglobulines distribuées selon 2 options, soit le *statu quo* (sans l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup>) et le nouveau scénario (avec l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup>). Dans l'analyse de base, il a été décidé que les parts de marché d'HyQvia<sup>MC</sup> proviendraient proportionnellement de celles des IgIV et de celles des IgSC. Par ailleurs, il convient de noter que les parts de marché estimées par le fabricant n'ont pas été retenues par l'INESSS, les experts consultés les jugeant élevées et estimant que, même si le marché des IgSC est globalement en croissance, de telles parts de marché risquent peu d'être atteintes.

**Tableau 6 Répartition des quantités prévues d'immunoglobulines (en grammes) pour le DIP et le DIS selon le scénario *statu quo* et le nouveau scénario avec l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup>**

	An 1	An 2	An 3
<b><i>Statu quo, sans l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup></i></b>			
HyQvia <sup>MC</sup>	0	0	0
<b>Total IgIV</b>			
Gamunex <sup>MC</sup>			
Gammagard Liquid <sup>MC</sup>			
Panzyga <sup>MC</sup>			
Privigen <sup>MC</sup>			
<b>Total Ig SC</b>			
Cuvitru <sup>MC</sup>			
Hizentra <sup>MC</sup>			
<b>Total IgIV et IgSC</b>	<b>2 747 053</b>	<b>2 935 424</b>	<b>3 136 712</b>
<b><i>Nouveau scénario, avec l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup></i></b>			
HyQvia <sup>MC</sup>			
<b>Total IgIV</b>			
Gamunex <sup>MC</sup>			
Gammagard Liquid <sup>MC</sup>			
Panzyga <sup>MC</sup>			
Privigen <sup>MC</sup>			
<b>Total Ig SC</b>			
Cuvitru <sup>MC</sup>			
Hizentra <sup>MC</sup>			
<b>Total IgIV et IgSC</b>	<b>2 747 053</b>	<b>2 935 424</b>	<b>3 136 712</b>

**Abréviations** : DIP : déficit immunitaire humoral primaire; DIS : déficit immunitaire humoral secondaire.

## 8.2.2 Résultats

Selon les hypothèses émises par l'INESSS concernant les parts de marché et les quantités d'immunoglobulines estimées à partir des données de *Trace Line*, l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer une augmentation de coûts de 1,7 M\$, 3,6 M\$ et 5,7 M\$ pour chacune des 3 premières années respectivement, pour un total d'environ 11,1 M\$. Par ailleurs, selon l'analyse de l'INESSS, une réduction du prix d'HyQvia<sup>MC</sup> de ■ % pour le rendre efficient par rapport au *statu quo* s'accompagnerait d'une augmentation des dépenses d'environ ■ \$ sur les 3 prochaines années selon la perspective d'Héma-Québec.

**Tableau 7 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription d'HyQvia<sup>MC</sup> sur la Liste des produits du système du sang du Québec**

	An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut*	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net†	1 719 360 \$	3 624 073 \$	5 717 907 \$	11 061 341 \$
Analyse de sensibilité	Sur 3 ans, augmentation la plus faible <sup>a</sup>			5 900 413 \$
	Sur 3 ans, augmentation la plus élevée <sup>b</sup>			12 355 092 \$

\* L'impact brut correspond aux coûts liés à l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

† L'impact net correspond au différentiel du scénario dans lequel HyQvia<sup>MC</sup> est ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup>).

<sup>a</sup> Scénario où toutes les parts de marché proviendraient seulement de celles des immunoglobulines en administration sous-cutanée.

<sup>b</sup> Scénario où toutes les parts de marché proviendraient seulement de celles des immunoglobulines en administration intraveineuse.

L'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait entraîner une augmentation des dépenses estimée à 11 M\$ pour les trois prochaines années.

## 8.3 Principaux constats et incertitudes – ensemble des critères

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des critères.

- Les données de la littérature montrent que l'administration d'HyQvia<sup>MC</sup> requiert que les patients soient adéquatement formés. Les experts ont souligné que l'utilisation d'HyQvia<sup>MC</sup> requiert un niveau d'habileté plus élevé que celui exigé pour l'administration d'une IgSC conventionnelle.
- Un programme de soutien aux patients est offert par le fabricant. Néanmoins, selon les experts, il serait utile d'élaborer un protocole pour les soins à domicile des CLSC.

- Le prix d'HyQvia<sup>MC</sup> est plus élevé que celui de ses comparateurs actuellement distribués au Québec.
- Selon les experts, l'efficacité, l'innocuité et l'impact sur la qualité de vie d'HyQvia<sup>MC</sup> sont comparables à ceux des autres immunoglobulines utilisées au Québec. Ainsi, sur cette base, HyQvia<sup>MC</sup> n'est pas efficient par rapport à ses comparateurs dans le contexte québécois.
- Pour obtenir un coût de traitement comparable à celui des immunoglobulines actuellement distribuées selon leur usage actuel au Québec, le prix par gramme d'HyQvia<sup>MC</sup> devrait être réduit de ■ %.
- Au prix actuellement soumis, l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* entraînerait une augmentation de coûts d'environ 11 M\$ sur 3 ans.

# RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS

## Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'il faut ajouter HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

### Motifs de la position unanime

- HyQvia<sup>MC</sup> apparaît aussi efficace que les autres préparations d'immunoglobulines dans la prévention des infections.
- HyQvia<sup>MC</sup> présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée, lequel est comparable à celui des autres préparations d'immunoglobulines.
- Dans un contexte d'appel d'offres, les membres estiment que l'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une option thérapeutique additionnelle, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres préparations d'immunoglobulines.
- Le prix d'HyQvia<sup>MC</sup> est supérieur à celui de toutes les autres préparations d'immunoglobulines inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribuées par Héma-Québec.
- Comparé aux autres préparations d'immunoglobulines actuellement distribuées au Québec, HyQvia<sup>MC</sup> n'est pas efficient au prix soumis par le fabricant.
- Pour avoir un coût équivalent à celui des immunoglobulines actuellement administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée au Québec, le prix d'HyQvia<sup>MC</sup> devrait diminuer de plus de ■ %.
- L'ajout d'HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et sa distribution au prix soumis par le fabricant engendreraient une augmentation des coûts de traitement d'environ 11 M\$ sur trois ans.

### Recommandations de l'INESSS sur HyQvia<sup>MC</sup>

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter HyQvia<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme traitement substitutif dans les cas de déficit immunitaire humoral primaire et de déficit immunitaire humoral secondaire chez les adultes.

### Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement d'HyQvia<sup>MC</sup> pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son coût d'utilisation ne surpassait pas celui des autres préparations d'immunoglobulines actuellement distribuées au Québec, lors du prochain appel d'offres.

## RÉFÉRENCES

- Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014;6(10):1113-26.
- Angelotti F, Capecchi R, Giannini D, Mazzarella O, Rocchi V, Migliorini P. Long-term efficacy, safety, and tolerability of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin (Ig) (fSCIG; HyQvia®) in immunodeficiency diseases: Real-life data from a monocentric experience. *Clin Exp Med* 2020;20(3):387-92.
- Baxter Healthcare. HYQVIA [Immune Globulin Infusion 10% (Human) with Recombinant Human Hyaluronidase] Solution for subcutaneous administration. Prescribing Information. Westlake Village, CA : Baxter Healthcare Corporation; 2014. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/89844/download>.
- Betschel S, Dent P, Haddad E, Haynes A, Issekutz T, Mazer B, et al. National Immunoglobulin replacement Expert Committee recommendations. *LymphoSign J* 2017;4(3):117-8.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Suivi du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle – Compte rendu de la 90<sup>e</sup> réunion du Comité de biovigilance. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/biovigilance/comptes-rendus/cr-comitebio-90-4fev2016-AWeb.pdf>.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intraveineuse (humaine) - Solution pour perfusion, 10 % et intraveineuse. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2021. Disponible à : <https://labeling.cslbehring.ca/pm/ca/privigen/fr/privigen-monographie-de-produit.pdf>.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra®. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2020. Disponible à : <https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dimou M, Iliakis T, Maltezas D, Bitsani A, Kalyva S, Koudouna A, et al. Efficacy-safety of facilitated subcutaneous immunoglobulin in immunodeficiency due to hematological malignancies. A single-center retrospective analysis. *Anticancer Res* 2018;38(7):4187-91.

- European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-sciq/imig\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-sciq/imig_en.pdf).
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; 2008. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/124333/download>.
- Grifols Canada. Monographie de produit : GAMUNEX®. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00033685.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00033685.PDF).
- Héma-Québec. Informations importantes concernant la transition du Gammagard Liquid. Circulaire HQ-21-040. Montréal, Qc : Héma-Québec; 2021. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/21-040.pdf>.
- Hustad NB, Degerud HM, Hjelmerud I, Fraz MSA, Nordoy I, Troseid M, et al. Real-world experiences with facilitated subcutaneous immunoglobulin substitution in patients with hypogammaglobulinemia, using a three-step ramp-up schedule. *Front Immunol* 2021;12:670547.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage optimal des immunoglobulines en immunologie clinique. Québec, Qc : INESSS; 2020. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-immunologie-clinique.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cutaquig<sup>MC</sup> (préparation d'immunoglobulines humaines) – Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Aout\\_2019/INESSS\\_Avis\\_Cutaquig.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Aout_2019/INESSS_Avis_Cutaquig.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cuvitru<sup>MC</sup> – Immunoglobulines humaines pour injection sous-cutanée. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Decembre\\_2016/09-Cuvitru.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/09-Cuvitru.pdf).

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Utilisation des immunoglobulines non spécifiques intraveineuses et sous-cutanées au Québec 2019-2020. Québec, Qc : INSPQ; 2021. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2823-utilisation-immunoglobulines-intraveineuses-cutanees.pdf>.
- McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14(Suppl 2):61.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : PANZYGA®. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00053036.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053036.PDF).
- Octapharma Canada. Product monograph: OCTAGAM® 5%. Immunoglobulin intravenous (human). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00048166.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048166.PDF).
- Octapharma Pharmazeutika. Monographie de produit : Cutaquig®. Immunoglobuline (humaine) sous-cutanée. Vienne, Autriche : Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H.; 2021. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00064225.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064225.PDF).
- Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: A retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. Orphanet J Rare Dis 2018;13(1):201.
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2018;38(1):96-128.
- Picardi A, Abeni D, Pasquini P. Assessing psychological distress in patients with skin diseases: Reliability, validity and factor structure of the GHQ-12. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15(5):410-7.
- Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project (Prairie Collaborative IG). Criteria for the clinical use of immune globulin. Edmonton, AB : Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. Disponible à : <https://www.ihe.ca/advanced-search/criteria-for-the-clinical-use-of-immune-globulin-1st-edition>.
- Pulvirenti F, Cinetto F, Pecoraro A, Carrabba M, Crescenzi L, Neri R, et al. Health-related quality of life in patients with COVID under different schedules of immunoglobulin administration: Prospective multicenter study. J Clin Immunol 2019;39(2):159-70.

- Quinti I, Pulvirenti F, Giannantoni P, Hajjar J, Canter DL, Milito C, et al. Development and initial validation of a questionnaire to measure health-related quality of life of adults with common variable immune deficiency: The CVID\_QoL questionnaire. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(6):1169-79.e4.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10 %. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00046173.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046173.PDF).
- Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes - Nutrition (ESCC). Ottawa, ON : Statistique Canada; 2015. Disponible à : [https://web.archive.org/web/20181201075019/https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV\\_f.pl?Function=getSurvey&Id=201486](https://web.archive.org/web/20181201075019/https://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&Id=201486).
- Takeda Canada. Monographie : HyQvia<sup>MD</sup>. Immunoglobulines (humaines) normales et hyaluronidase humaine recombinante. Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2022. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00064637.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064637.PDF).
- Takeda Canada. Monographie de produit : Cuvitru. Immunoglobulines normales (humaines). Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2021. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00064024.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064024.PDF).
- Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Engl W, Sharkhawy M, Leibl H, et al. Long-term tolerability, safety, and efficacy of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2016;36(6):571-82.
- Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, Gupta S, Puck J, Engl W, et al. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(4):951-7.e11.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563  
[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

