



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

GAMUNEX 100 mg/ml (prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole de 0 à 18 ans) (immunoglobuline humaine normale (plasmatique)) (CT-20238) GRIFOLS FRANCE - Examen - Extension d'indication

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. GAMUNEX 100 mg/ml (prophylaxie pré-/post-exposition contre la rougeole de 0 à 18 ans) (immunoglobuline humaine normale (plasmatique)) (CT-20238) GRIFOLS FRANCE - Examen - Extension d'indication

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On passe à GAMUNEX, une extension de l'indication.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous avez reçu un projet d'avis pour la spécialité GAMUNEX, c'est une immunoglobuline humaine normale qui a obtenu une extension de l'indication AMM dans la prophylaxie post-exposition contre la rougeole pour les adultes, enfants et adolescents de 0 à 18 ans, à risque et chez qui la vaccination active est contre-indiquée ou déconseillée.

Le laboratoire sollicite une prise en charge sur la liste collectivité et suite à l'obtention d'une AMM. Cette AMM est la conséquence d'une harmonisation au niveau de l'EMA, au niveau de l'Europe sur l'harmonisation des RCP et des AMM des immunoglobulines humaines normales et administrées par voie intraveineuse.

A noter que la commission a déjà évalué la spécialité GAMUNEX et lui a octroyé un service médical rendu important, une ASMR V par rapport aux autres immunoglobulines administrées par voie intraveineuse dans les indications suivantes : les traitements de substitution, à savoir les déficits immunitaires primaires et secondaires, mais aussi les traitements d'immunomodulation tels que la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, la neuropathie motrice multifocale ou encore les poussées myasthéniques aiguës sévères.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V, de la même façon que pour les autres indications. Le laboratoire a également fourni des données de tolérance dans le cadre de sa demande d'inscription dans l'extension d'indications qui ne montrent pas de différence avec le profil de tolérance déjà évalué par cette spécialité.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'avais posé la question au chef de projet parce que je m'imaginai pas qu'une immunoglobuline polyvalente récupérée chez le tout-venant pouvait avoir un taux résiduel d'anticorps contre la rougeole. Cela m'amène à deux remarques. La première, c'est que, s'il y a une harmonisation pour l'ensemble des immunoglobulines, toutes les immunoglobulines potentiellement peuvent donc être utilisées dans cette indication ? Est-ce le cas ?

Et la deuxième, et peut-être que Jean-Christophe aussi pourra répondre, ces immunoglobulines sont-elles valables pour toutes les maladies virales ? Les immunoglobulines polyvalentes sont-elles utilisables pour la prévention pré-exposition de toutes les maladies virales, comme la rubéole ? Parce qu'il n'y a pas de raison qu'il y ait des anticorps contre la

rubéole, comme il peut y en avoir pour la rougeole par exemple, ou la varicelle ou je ne sais quoi.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est pas vrai pour la varicelle.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans l'immunité antivirale, elle est tout de même essentiellement à médiation cellulaire. On ne s'attend pas non plus à ce que des anticorps soient forcément les traitements les plus actifs sur ce genre de maladies.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- En d'autres termes, GAMUNEX est-il fait spécialement d'immunoglobulines de patients qui ont eu la rougeole ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, ce sont des IgIV polyvalents, comme les autres.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Elles n'ont aucune supériorité sur les autres : TEGELINE, et ainsi de suite.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On peut aussi donner TEGELINE contre la...

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Dans les déficits immunitaires.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Non, dans cette indication.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est un peu comme ce qu'on avait vu aussi par exemple pour l'antibiotique, la NORFLOXACINE ZENTIVA. Au niveau européen, ils ont harmonisé les RCP sur la base des données médicales actuelles. Dans le cas de GAMUNEX, c'est un usage médical bien établi. A partir de ces recommandations venant de l'EMA, chaque fabricant est à même à discuter avec l'ANSM pour marquer dans son RCP l'indication considérée.

Ici, c'est le premier laboratoire à avoir eu cette extension d'indication, qui demande une prise en charge. Après, d'autres laboratoires comme celui qui fabrique la TEGELINE pourrait demander à ce que dans son RCP, il soit inscrit l'indication de la prophylaxie contre la rougeole, puis venir demander une prise en charge auprès de la Commission de la transparence.

C'est le premier venant, en termes d'immunoglobuline polyvalente, demander cette prise en charge, puisqu'il a obtenu une AMM en lien avec les recommandations de l'Europe.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On a un dossier là-dessus ? Il y a des études ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une validation de pratique, parce que c'est une stratégie qui existe déjà depuis longtemps. Toutes les immunoglobulines polyvalentes sont recommandées dans la prophylaxie post-exposition de la rougeole. Actuellement, ils sont recommandés dans les six jours suivant le contact. Si les nourrissons de moins de 6 mois, nés de mères non immunes, les nourrissons âgés de 6 à 11 mois n'ayant pu être vaccinés dans les délais, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes non vaccinées et sans

antécédent de rougeole. Toutes les immunoglobulines actuellement proposées à ce stade au même niveau. C'est juste une validation de pratiques au niveau européen.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ceci dit, la majorité des enfants étant vaccinés contre la rougeole à partir de 12 mois, je ne vois pas pourquoi on fait une différence à 6 mois. Ils n'ont pas été vaccinés contre la rougeole ?

Un chef de projet pour la HAS.- N'ayant pu être vaccinés, donc les nourrissons âgés de 6 à 11 mois.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Le calendrier 2020-2023 des vaccinations, le Priorix ou ROR, c'est fait à partir de 12 mois et 16 mois,

Un chef de projet pour la HAS.- Mais il y a des cas un peu particuliers. Là, dans l'indication, c'est quand la vaccination n'a pas pu être possible, soit en raison d'une contre-indication, soit parce que déconseillée. C'est par exemple suite à une maladie fébrile, on a décalé la vaccination ou le fait d'avoir une tuberculose active, ce sont des cas assez marginaux.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La question, c'était va-t-il eu des publications montrant que c'était efficace ? Parce que même si c'est une pratique reconnue, sur quelles études est-ce que cela repose ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Patrick Niaudet. Cela paraît bizarre.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a eu un avis assez ancien de l'Académie nationale de médecine, qui présente les données. Effectivement, les immunoglobulines n'avaient pas l'AMM, mais cela repose sur des données et des pratiques médicales qui existent depuis très longtemps.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, merci. C'est suffisant pour me convaincre.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, vous avez raison, mais c'est une question qui concerne toutes les indications des immunoglobulines humaines en France. On n'a que deux indications où ils exigent souvent des données au niveau européen. Dans les autres indications, c'est une extrapolation de toutes les immunoglobulines en général. On a très peu de données, malheureusement, ça repose plus sur des pratiques ou des données bibliographiques anciennes. On n'a pas de nouvelles données pour ce produit. C'est une validation européenne, qui est cohérente avec ce qui se fait actuellement. Les indications des immunoglobulines sont très encadrées en France. L'ANSM intervient dans l'encadrement étant donné les contraintes d'approvisionnement. Les indications d'usage sont très encadrées pour toutes les immunoglobulines.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, mais que ce soit encadré, c'est une chose. Mais sur l'efficacité et la preuve de l'efficacité de cette prophylaxie. C'est un peu gênant vu la politique que l'on a sur l'accès aux médicaments actuellement au niveau de la commission. Et de dire là, maintenant, que l'académie de médecine, il y a longtemps, avait dit que c'était bien comme prophylaxie, cela ne me suffit pas comme preuve d'efficacité.

Un chef de projet pour la HAS.- L'AMM repose sur un usage médical bien établi. Ils ont fait une revue de la littérature qui a permis encore récemment d'accorder une AMM à ce produit.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Sur quels documents ? Sur quels essais ? Quelles publications ? Je veux bien, mais j'aimerais connaître les publications, les essais qui ont montré l'efficacité.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- L'usage bien établi est-ce quelque chose qui est bien cadré dans notre doctrine, avec une définition précise et des critères précis ? Ou est-ce un peu à la louche ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans la doctrine, il n'y a pas de particularité sur ce type d'AMM. Je ne sais pas si au niveau de l'ANSM, quelqu'un souhaite réexpliquer sur quoi ils se basent sur l'attribution de ce type d'AMM, mais c'est vrai que souvent, le niveau de preuve est un peu dégradé par rapport aux cas classiques que l'on voit.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Dans le document que vous nous avez envoyé. Il est fait mention d'un avis de 2019 d'un comité scientifique temporaire sur la hiérarchisation des immunoglobulines. Mais il n'y a pas de référence. On n'a pas accès à ce truc. Peut-être qu'on pourrait repousser, puis jeter un coup d'œil aux attendus de ce comité de 2019 qui n'est pas si vieux que ça finalement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- De toute façon, cela va impacter notre SMR.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il s'agit de savoir si vous votez un SMR insuffisant. A priori, on n'aura pas plus de données.

Un chef de projet pour la HAS.- A noter que pour cette spécialité, mais pour les autres immunoglobulines, le type de dossier n'a pas évolué, lorsque vous avez rendu un avis en 2021, pour les poussées myasthéniques aiguës sévères. C'était sur la base d'un usage médical bien établi.

Je peux vous rappeler que le dossier NORFLOXACINE ZENTIVA dans la prévention des infections du liquide d'ascite reposait uniquement sur des bibliographies qui datent d'une vingtaine d'années, voire d'une trentaine d'années. C'est uniquement après des harmonisations au niveau européen. Malheureusement, on ne pourra pas demander un essai clinique pour avoir des preuves actuelles.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La NORFLOXACINE avait des études comparatives des phases III anciennes, certes, mais il y avait de la littérature.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Peut-être pas de mettre un SMR insuffisant, mais au moins de mettre un SMR faible.

Un chef de projet pour la HAS.- Je viens de prouver un avis de la HAS qui date de 2011 sur les situations temporairement acceptables d'immunisation pour les immunoglobulines intraveineuses. Toutes les immunoglobulines ont été citées : CLAIRYG, GAMMAGARD, KIOVIG, OCTAGAM PRIVIGEN, sandogel et TEGELINE, donc tous. Et les sujets à risque, ils précisent bien, c'est l'avis de la HAS, je peux partager le document.

Ils précisent bien que les sujets à risque, ce sont les femmes enceintes non vaccinées et sans antécédents, ce que je viens de dire, le sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, les enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédents de rougeole et n'a pas été vaccinée, les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 heures après contact, quel que soit le statut vaccinal de la mère et/ou les antécédents de rougeole.

Le protocole est bien défini, avec un schéma d'administration de 100 milligrammes par kilo en une injection unique. C'est un document de la HAS et de l'ANSM qui date de 2011.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK. Jacqueline Haddad voulait commenter et préciser sur l'extension d'indication octroyée.

Mme HADDAD, ANSM.- Je voulais juste rebondir sur l'usage bien établi. C'est une revue bibliographique, c'est-à-dire que le demandeur n'est pas tenu de fournir des résultats d'essais toxico, pharmaco et clinique, s'il peut démontrer que le ou les composants du médicament sont d'un usage bien établi et présentent une efficacité reconnue. C'est au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée. Il me semble que c'est ce qui vous avait été présenté par Monsieur Glenn Lastennet lors de sa présentation. Le médicament utilisé doit être autorisé depuis au moins dix ans. Si vous voulez des informations complémentaires, il n'y a pas de souci, on peut vous les fournir.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y a donc une définition précise.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je pense qu'on ne va pas pouvoir avancer plus ce soir. En gros, il y a cette extension d'un type d'indication qui a été octroyée pour un usage qui date de plusieurs décennies, avec des données probablement qui sont de faible qualité. Soit on décide ce qui est une situation similaire à d'autres indications des immunoglobulines. Je vous propose qu'on vote.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il vaudrait mieux le reporter.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On ne va rien avoir de plus.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On n'aura rien de plus, Jean-Christophe.

Un chef de projet pour la HAS.- On n'aura rien de plus. C'est un statut d'AMM, comme l'a dit l'ANSM.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est sûr que les niveaux de preuve exigés pour des médicaments qui rentrent sur le marché actuellement sont plus exigeants. Maintenant, ils demandent de l'aligner sur les autres. C'est une ASMR V, de toute façon.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est le laboratoire qui demande.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Oui.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ne peut-on pas lui demander de nous donner la bibliographie et les avis ? Plutôt que de dire l'avis de machin, parce que comment peut-on retrouver ces avis ? Je ne sais pas comment on peut retrouver ces avis.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a sur le site de Santé publique France une enquête sur la délivrance d'immunoglobulines prophylactiques après exposition à un cas de rougeole France 2010-2011. Ceci a été publié en 2013. Il y a huit références, et ce sont essentiellement des avis du Haut conseil de santé publique. Ce sont donc des avis, mais il n'y a rien, effectivement, pour alimenter une étude en bonne et due forme. Ce sont des avis d'experts. Cette enquête sur la délivrance d'immunoglobulines a été signée par Hélène Peigue-Lafeuille de Clermont-Ferrand et Daniel Floret, et d'autres gens de Santé publique. C'est le Haut Conseil de la santé publique de Paris.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On va voter SMR et ASMR.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Ils demandent en ISP ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, parce qu'il y a d'autres immunoglobulines.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS. Vous étiez 16 votants. Il y a 13 voix pour important, 2 voix pour faible, une abstention. Pour le niveau d'ASMR, 15 voix pour le niveau V et 1 abstention.

Mme KELLEY, pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table cet avis.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne sais pas pourquoi on a dit alignement, parce que c'était le premier.

Mme KELLEY, pour la HAS.- On a voté SMR et ASMR.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

sandogel7

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire