



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 2023

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

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. HYQVIA - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que nous avons un peu d'avance et je ne suis pas sûr que les deux expertes soient présentes.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Elles ne sont pas encore dans la salle d'attente. Je vais peut-être leur envoyer un mail.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Claire Fieschi en situation de conflit d'intérêts. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Capucine Picard en situation de conflit d'intérêts.

(Madame le Professeur Capucine Picard rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie, Madame Picard, d'avoir accepté de participer à cette évaluation. Nous allons attendre que l'autre experte puisse entrer pour commencer la réévaluation de HYQVIA.

(Madame le Professeur Claire Fieschi rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci d'avoir accepté de participer à cette réévaluation de HYQVIA. Notre chef de projet va présenter le dossier. Nous aurons une contribution d'association, l'association IRIS. Ensuite, vous êtes deux expertes, Madame Fieschi et Madame Picard, et vous prendrez la parole comme vous le voudrez, la première qui le souhaitera.

Mme MEILLASSOUX-LE CERF.- Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité HYQVIA, une immunoglobuline humaine normale coadministrée avec de la hyaluronidase humaine recombinante au dosage de 100 milligrammes par millilitre. Il s'agit d'une solution pour perfusion sous-cutanée.

HYQVIA est indiqué dans le traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18) ans, atteints de :

- déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps ;
- déficits immunitaires secondaires chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antimicrobien inefficace, et présentant soit un déficit avéré des anticorps spécifiques, soit un taux d'immunoglobuline G sérique inférieur à 4 grammes par litre.

Ce médicament a obtenu une AMM par procédure centralisée en mai 2013 et a obtenu une extension d'indication chez les enfants en juin 2019.

Il n'y avait pas d'ATU ni d'accès précoce préalable pour cette spécialité. Les revendications du laboratoire pour ce dossier sont un SMR important, une ASMR IV et un ISP dans toutes les populations, que ce soit chez les adultes ou chez les enfants.

Je vous fais un bref rappel des conclusions des avis précédents de la commission de la transparence. Vous aviez évalué ce médicament chez les adultes le 16 septembre 2015 et vous aviez octroyé un SMR important, une ASMR V compte tenu de l'absence de données comparatives versus les autres immunoglobulines, et pas d'ISP.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, elle était au même niveau que les autres immunoglobulines.

Concernant l'avis chez les enfants que vous aviez évalué le 6 décembre 2017, vous aviez octroyé un SMR insuffisant compte tenu de l'absence de données comparatives versus les autres immunoglobulines, du manque de recul notamment sur la tolérance liée à l'administration de la hyaluronidase humaine recombinante ainsi que son impact sur la fertilité et de l'existence d'alternatives thérapeutiques aussi efficaces et sans incertitude sur la tolérance.

Je laisserai nos deux expertes faire des rappels de la stratégie thérapeutique et je vous parle brièvement des données versées par le laboratoire pour cette réévaluation.

Chez les adultes, ils ont déposé deux études, une étude européenne et une étude américaine, toutes deux de phase 4, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme de HYQVIA ainsi que l'impact du développement d'anticorps anti-hyaluronidase chez les patients adultes.

Chez les enfants, le laboratoire avait également déposé deux études, une étude européenne et une étude américaine. Il s'agit d'une étude de phase 4 non contrôlée et d'une étude de phase 3 post-autorisation dont l'objectif était également l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Ils ont également fourni deux études disponibles dans les deux populations, donc une étude de phase 4 concernant l'impact du développement d'anticorps chez les femmes enceintes exposées à HYQVIA ainsi que chez leurs enfants de la naissance et pendant les deux premières années de vie. Ils avaient également déposé une étude FIGARO observationnelle dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation de HYQVIA en conditions réelles en termes de faisabilité et de tolérance.

Je laisse la parole à l'association de patients et ensuite aux experts.

M. le Dr THERRY, membre de la CT. - L'association IRIS est une association agréée au niveau national par le ministère de la Santé qui a environ 388 adhérents. Elle dit que les traitements actuels permettent de revenir à une vie normale face à cette affection, mais il y a un tableau sur l'impact de la maladie qui distingue l'adulte et l'enfant, qui est assez complet et qui souligne quand même la fatigabilité, qui visiblement est due à la charge mentale liée à la gestion de la maladie et des traitements et contraintes, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant.

Les DIP sont relativement autonomes, mais compensent pas mal de choses, comme on va le voir, un des freins étant la mobilité et l'accès aux traitements, notamment les déplacements vers l'hôpital de jour. Ils parlent d'une grosse logistique, en fin de compte. En moyenne, les

patients effectuent 70 kilomètres aller-retour pour recevoir ou aller chercher leur traitement dans les pharmacies hospitalières.

Ils soulignent un non-sens pour ceux qui reçoivent le traitement intraveineux à domicile, puisqu'ils vont retourner à la pharmacie du CHU alors qu'ils reçoivent leur traitement à domicile.

Chez l'enfant spécifiquement, ils citent le retard de croissance. La moitié des enfants ont quand même un aménagement scolaire. Chez les adultes, c'est quand même un certain nombre d'absences du travail mensuelles qui sont liées notamment aux contraintes du traitement.

Sur la vie affective, sociale et autres, chez l'adulte il y a vraiment la peur de l'autre, notamment depuis le Covid-19, et l'association rapporte qu'une grande partie des patients sont restés repliés sur eux-mêmes et limitent au maximum la fréquentation des lieux publics. Il y en a même qui ont peur de retourner à l'hôpital.

Chez les enfants, c'est plutôt une peur de se sentir différent.

Sur la douleur, elle est très bien prise en charge chez l'enfant, peut-être un peu moins pour ce qui concerne la douleur au point d'injection chez l'adulte.

Il y a un impact quand même sur la famille. Ce qu'on peut retenir aussi, c'est que la moitié des patients seulement ont un diagnostic génétique. Parfois, c'est toute une fratrie qui peut être touchée, voire un parent, puis les enfants.

J'ai parlé de la mobilité et des déplacements. Sur les aspects financiers, on passe aussi.

Ensuite, sur les immunoglobulines disponibles, ils soulignent que la tolérance est différente d'un patient à l'autre. On l'a vu, c'est un traitement répétitif à vie. Ils commencent à souligner à ce stade les tensions récurrentes notamment des immunoglobulines disponibles.

Ce qu'il faut retenir surtout, c'est l'intérêt de la forme actuelle qui se traduit par une injection seulement tous les mois à domicile en sous-cutané, qui est considérée comme un progrès important pour l'association. Le domicile peut être favorisé par les équipes soignantes, mais notamment pour les enfants et les adolescents, avec les formes qui demandent une injection hebdomadaire, il y a un risque de mauvaise observance. C'est ce qui est souligné.

Pour celui-là, c'est l'intérêt d'un traitement à domicile et l'espacement qui sont soulignés.

Ils reviennent enfin sur les tensions d'approvisionnement qui sont très communes à toutes les immunoglobulines, donc tout ce qui permet d'augmenter l'arsenal thérapeutique est évidemment considéré favorablement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Je vous propose de prendre l'ordre de la diapositive. Madame Picard ?

Mme le Pr PICARD.- Les patients qui sont concernés par un traitement substitutif en immunoglobulines, ce sont soit les déficits immunitaires héréditaires, où les patients ne

produisent pas du tout, comme dans l'agammaglobulinémie, ou ont des défauts plus partiels, soit le déficit immunitaire commun variable, mais je laisserai Claire Fieschi en parler. Moi, je parle des agammaglobulinémies de l'enfant et des défauts partiels de production d'anticorps, en particulier des anticorps anti-polysaccharides. Il y a également les patients avec un traitement immunosuppresseur, soit après une greffe de moelle, soit un traitement immunosuppresseur par anti-CD20, qui est un anticorps monoclonal qui détruit les lymphocytes B, qui sont les cellules qui produisent les anticorps, une chimiothérapie, une radiothérapie, etc.

Sur ce traitement substitutif, notamment pour le premier groupe de patients, il y a un risque infectieux important notamment dû à des bactéries :

- des infections bactériennes pulmonaires qui peuvent conduire à des séquelles respiratoires, une dilatation des bronches, et une phase terminale vers l'insuffisance respiratoire ;
- des infections bactériennes invasives comme des septicémies, des méningites, pouvant engager le pronostic vital, et responsables d'un certain nombre de séquelles, notamment auditives, parfois neurologiques.

La stratégie proposée par cette étude, c'est pour avoir des perfusions substitutives alternatives à ce qui existe et dont on vient de parler où les patients peuvent recevoir des perfusions intraveineuses toutes les trois semaines, en général à l'hôpital pour les cas pédiatriques. Pour les adultes, cela peut se faire à domicile. C'est possible chez les enfants aussi, mais c'est une mise en place assez compliquée et lourde. Ce qui est plus facile et qui concerne la majorité des patients, c'est en sous-cutané une fois par semaine au domicile.

Dans les études, ils n'ont pas comparé les immunoglobulines entre elles. Ils ont parlé de leur immunoglobuline, de la tolérance et de l'efficacité.

Ces préparations d'immunoglobuline polyvalentes dépendent toutes des plasmas suite aux dons de donneurs de sang et de plasma. Les tensions vont donc être les mêmes pour toutes les immunoglobulines, par exemple avec les tensions mondiales de sang et de plasma de 2021 qui étaient secondaires à l'infection par le Covid-19.

J'ai oublié de vous dire que l'efficacité, c'était le taux d'infections. Après, la tolérance, c'était les effets secondaires.

Dans la première étude, l'étude 161503, 44 patients ont été testés avec un âge médian de 9,5 ans, avec 9 sujets entre 3 et 6 ans, 23 sujets entre 6 et 12 ans et 12 sujets entre 12 et 18 ans. Il n'y avait pas d'enfants de moins de 3 ans.

Dans la deuxième étude, il y avait 42 patients. Là, l'âge médian était plus élevé, il était de 11 ans, avec 6 sujets entre 2 et 6 ans, 15 sujets entre 6 et 12 ans et 9 sujets entre 12 et 18 ans. Il n'y avait pas d'enfants de moins de 2 ans.

C'était une étude non contrôlée de 1 an avec le critère de jugement principal et les effets secondaires, et l'efficacité dans la prévention des infections.

Chez les 44 patients de la première étude, 13 patients, donc 30 %, ont arrêté le traitement pour des effets indésirables. La majorité des patients avaient des effets indésirables plutôt locaux et 3 ont eu des effets indésirables sévères. Dans la deuxième étude, la majorité des patients, 62 %, ont eu des effets secondaires locaux, et 2 patients ont eu un effet indésirable sévère. 3 patients ont arrêté ce traitement.

Ces effets indésirables sont plus dus au volume qui est injecté en sous-cutané.

L'efficacité était plutôt bonne puisque dans la première étude, un seul patient avait présenté deux infections bactériennes sévères, et dans la deuxième étude, un patient avait présenté une infection bactérienne sévère.

La limite est qu'il y a peu d'enfants avec un jeune âge.

Cela a un impact quand même qui est un bien-être dans la prise en charge du patient, puisque cela diminue le nombre et le temps des injections et cela simplifie, pour les patients et leur famille, les perfusions au domicile. Cela a vraiment un impact sur la qualité de vie. Notamment, c'était bien montré dans la deuxième étude.

Cela élargit le panel d'immunoglobulines à proposer aux patients, notamment pour les plus de 3 ans, je dirais. Si le patient tolère le volume des injections, je pense que c'est une bonne stratégie pour ce type de patients, mais je pense qu'il y a une phase d'évaluation avant de mettre en place en continu ces perfusions.

Je crois que j'ai terminé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Madame. Madame Fieschi ?

Mme le Pr FIESCHI.- Merci beaucoup. Je suis là comme expert adultes pour ce médicament qui est déjà autorisé et utilisé chez l'adulte. J'ai relu avec attention les papiers.

Je voulais dire que dans le centre chez nous qui est un gros centre de déficit immunitaire, nous avons une petite trentaine de patients qui reçoivent régulièrement HYQVIA, qui en sont très satisfaits. Pour moi, le médicament est en fait un élément supplémentaire de l'arsenal thérapeutique chez les patients qui l'auront en général toute leur vie puisqu'une fois que l'indication est posée, en tout cas pour les déficits immunitaires primitifs, elle est définitive. Cela permet donc aux patients qui sont substitués de pouvoir modifier le type d'administration en fonction de leur vie, de la tolérance, des difficultés à faire régulièrement des injections. Effectivement, avec HYQVIA, on a un intervalle entre deux perfusions qui est plus important qu'avec les immunoglobulines par voie sous-cutanée. C'est la première chose.

L'autre chose que j'ai aussi notée dans le rapport que j'avais laissé au chef de projet, c'est que dans les études qui sont présentées par le laboratoire, il n'y a finalement pas d'expérience pour les enfants qui ont moins de 2 ans. La seule expérience est liée au suivi d'enfants dont les mères ont été substituées par HYQVIA pendant la grossesse, et l'efficacité semble effectivement comparable, en termes de taux d'immunoglobuline résiduel entre deux injections, entre les immunoglobulines par voie sous-cutanée et les immunoglobulines par voie sous-cutanée facilitée.

Ça, c'est la première chose que je voulais vous dire. Dans les autres éléments pour vous aider à prendre votre décision, j'ai entendu que le représentant des associations de patients disait que c'était un peu paradoxal de venir à l'hôpital chercher ses immunoglobulines alors que le patient est substitué à domicile.

En fait, ce n'est pas modifié par le type d'immunoglobulines parce que qu'on soit en sous-cutané, en intraveineux ou en sous-cutané facilité, le traitement est dispensé pour 1 mois et, effectivement, en pharmacie hospitalière. Je pense que ce n'est pas le sujet à discuter aujourd'hui. Peut-être qu'un jour il faudra discuter du fait que ces immunoglobulines soient disponibles en pharmacie de ville, distribuées par les pharmacies hospitalières, mais je pense que ce n'est pas le sujet. Je ne suis pas sûre que HYQVIA soit différent des immunoglobulines par voie sous-cutanée de ce point de vue.

Parmi les patients qui sont chez nous, substitués par HYQVIA, donc la petite trentaine de patients, certains ont arrêté parce qu'ils trouvaient que la tolérance en particulier locale n'était pas bonne. Ceux qui sont restés sous HYQVIA sont satisfaits de ce type de substitution.

Je ne sais pas si c'est ce que vous attendiez d'un expert adultes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, merci beaucoup. Jean-Christophe Mercier voulait poser une question.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poser deux questions à Capucine Picard. Premièrement, j'ai noté qu'il y avait environ 30 % ou 50 % de fans ou d'enfants qui arrêtaient. Pourquoi ? Est-ce que ce sont des accidents infectieux au niveau de la résorption sous-cutanée ? Est-ce que ce sont des calcifications qui pourraient se faire au niveau du tissu sous-cutané ?

Ensuite, lorsque ce médicament avait été évalué il y a environ cinq ans, il y avait un doute sur les effets potentiels sur la fertilité. Je n'ai pas revu cela. Peut-être que la hyaluronidase a changé dans l'intervalle, je ne sais pas.

Mme le Pr PICARD.- Je me suis basée sur les études fournies par la HAS. Ils décrivent surtout des effets locaux dus au volume. Je n'ai pas vu d'histoire de calcification. Pour le reste, je me suis référée aux deux études que je vous ai présentées. Je n'ai pas la même expérience que Claire Fieschi chez l'adulte. En pédiatrie, ils sont plutôt sous une forme sous-cutanée qui se fait de façon hebdomadaire. Je n'ai pas vu de patients suivis avec cette immunoglobuline. Après, comme je vous le dis, cela offre un panel de possibilités pour les patients. Sur la fertilité non plus, je n'ai pas d'informations. Je ne peux pas vous répondre.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Quel est le maximum de volume que l'on peut mettre en sous-cutané à un endroit, dont la diffusion est favorisée par la hyaluronidase ?

Mme le Pr FIESCHI.- 300 millilitres

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- La résorption se fait-elle rapidement ?

Mme le Pr FIESCHI.- Chez l'adulte, cela dépend un peu du tissu cellulaire sous-cutané des patients et c'est évolutif dans le temps. C'est-à-dire qu'en général, aux premières perfusions,

la résorption se fait en 24-48 heures et au fil du temps, ce sont des effets indésirables qui s'amenuisent. Plus ça va, plus la résorption est rapide. D'ailleurs, c'est ce qui est décrit.

Il y a au moins deux papiers qui ont été déposés par le laboratoire et qui montrent que les effets indésirables locaux sont plus importants au début qu'à la fin, avec évidemment la difficulté d'interprétation qui est qu'un certain nombre d'individus qui ont des effets indésirables locaux demandent à arrêter les immunoglobulines à cause de ces effets indésirables locaux. Je pense que ceux qui restent avec ces immunoglobulines au long cours sont ceux qui ont estimé que les effets indésirables locaux initiaux étaient tolérables, et ils ont accepté de refaire des perfusions, et de fait, les effets indésirables sont un peu moins importants avec le temps.

Il reste un petit gonflement, parfois un peu de prurit au lieu d'injection, mais j'ai vu au moins la moitié des patients qui sont sous HYQVIA à Saint-Louis, et ceux qui restent sous HYQVIA sont satisfaits. D'ailleurs, s'ils n'étaient pas satisfaits, on aurait modifié leur administration d'immunoglobulines.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était plus une question pour le chef de projet. Ils demandent uniquement une inscription sur la liste collectivité ? Il n'y a pas de demande sur les deux listes ?

Mme MEILLASSOUX-LE CERF.- C'est cela, ils ne la demandent qu'à l'hôpital.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Y a-t-il une raison particulière ?

Mme le Pr FIESCHI.- Quelle est la deuxième liste ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la liste ville, pour que ce soit disponible en ville.

Mme le Pr FIESCHI.- Ce n'est pas possible parce que ce sont des produits dérivés du sang. Il n'y a pas de possibilité de délivrer en ville les produits dérivés du sang. Quel que soit le mode d'administration des immunoglobulines, que ce soit intraveineux, sous-cutané ou sous-cutané facilité, les patients doivent venir une fois par mois s'achalander à l'hôpital.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonsoir. Compte tenu du fait qu'il y a une augmentation très importante du pourcentage de la population qui est obèse, je voulais savoir s'il y avait un impact de l'obésité sur la pharmacocinétique de ces médicaments. D'ailleurs, est-ce du sous-cutané ou de l'intragraisseux ? C'est une question un peu plus générale que cela, d'ailleurs.

Mme le Pr FIESCHI.- Veux-tu répondre, Capucine, ou que je réponde ?

Mme le Pr PICARD.- C'est en sous-cutané. Ce n'est pas en intragraisseux. Je te laisse répondre.

Mme le Pr FIESCHI.- Je crois que j'ai plusieurs centaines de patients dans ma patientèle. Je n'ai pas de patient avec un déficit immunitaire qui est obèse. Je pense que c'est une maladie dans laquelle il est très difficile d'être obèse parce qu'ils ont souvent des troubles digestifs, des infections qui se répètent. En tout cas, pour ce produit, je n'ai pas en tête cette difficulté.

Dans les deux études qui sont rapportées, il y a notamment un enfant qui fait 103 kilogrammes, dans mes souvenirs, et pour lequel les taux d'immunoglobuline ne sont pas détaillés. De toute façon, c'est un produit qui est adapté au poids. Après, nous mesurons l'efficacité sur le nombre d'infections qui surviennent et sur le taux d'immunoglobuline, et plutôt sur le nombre d'infections qui surviennent. Un traitement est efficace s'il n'y a pas d'infection sous immunoglobuline. Encore une fois, dans les déficits immunitaires que nous suivons, je n'ai pas le souvenir d'avoir vu des patients obèses. Je ne sais pas si vous en avez en pédiatrie, Capucine, mais c'est une pathologie qui n'atteint pas tellement les patients qui ont des déficits immunitaires.

Mme le Pr PICARD.- J'ai une famille où ils sont particulièrement obèses. J'ai une des patientes est substituée, mais en sous-cutané, et elle le tolère très bien. C'est une injection sous-cutanée qu'on fait une fois par semaine, mais c'est vrai que c'est rare. Ils sont plutôt fins.

Mme le Pr FIESCHI.- Avec des taux qui sont correspondants à ce poids.

Mme le Pr PICARD.- Tout à fait. J'adapte en fonction du poids les perfusions.

Mme le Pr FIESCHI.- Je crois qu'on ne peut pas répondre pour HYQVIA. Je crois qu'on n'a pas assez de recul en France sur le nombre de patients obèses substitués par HYQVIA avec leur efficacité et la tolérance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Vous avez noté que la tolérance s'améliorerait avec le temps. Est-ce que ce sont des injections au niveau de la paroi abdominale ? A-t-on tendance à choisir le même site d'injection au fur et à mesure ou à changer de site d'injection ?

Mme le Pr FIESCHI.- C'est une bonne question. Comme il y a un gros volume, en tout cas chez les adultes, on recommande de faire les injections en susombilical et de changer chaque mois la région, c'est-à-dire faire un mois à droite, un mois à gauche. En pratique, les patients qui sont droitiers se piquent souvent du même côté. Moi, je n'ai pas vu de nodule ou de problème pérenne au site d'injection.

J'ai vu que dans les papiers qui étaient rapportés, qui avaient été donnés par le laboratoire, il y avait quelques patients dont les injections avaient eu lieu dans les cuisses. C'est aussi faisable dans les cuisses. Nos patients adultes ne le font pas dans les cuisses, mais ils ont une grande surface abdominale pour le faire, et il n'y a pas de signe à long terme de mauvaise tolérance ou de problème de calcification ou de choses comme cela.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais que vous clarifiiez. Le produit est la hyaluronidase et l'immunoglobuline, donc une immunoglobuline spécifique ? C'est-à-dire que

c'est un tout et vous n'avez pas besoin d'avoir la disposition d'une immunoglobuline plus la hyaluronidase médicament. C'est cela ?

Mme le Pr FIESCHI.- Ce n'est pas tout à fait cela. En fait, le produit se présente avec deux injections à faire. C'est d'ailleurs la particularité. Ils insistent beaucoup sur le nombre de sites d'injection. En fait, pour recevoir HYQVIA, il faut faire une première piqûre de hyaluronidase. Une fois que la piqûre est faite, on fait une deuxième piqûre avec le volume d'immunoglobuline qui est prévu. Les immunoglobulines qui sont prévues, ce sont les immunoglobulines qu'on utilisait avant par voie intraveineuse et qu'on met là par voie sous-cutanée.

Je dirais que quand il n'y a pas d'immunoglobuline par voie sous-cutanée et pas par voie intraveineuse, il y a peut-être un stock un peu plus important pour HYQVIA qui est peut-être un peu moins utilisé, en tout cas en France, mais les pénuries, quand elles sont là, ce sont les mêmes pour toutes les immunoglobulines. Cela dépend de la demande.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si je comprends bien, ce sont deux flacons, deux aiguilles et un seul endroit d'injection ?

Mme le Pr FIESCHI.- Exactement.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais vous entendre sur le sujet des anticorps anti-PH20. Vous n'en avez pas parlé. Est-ce que cela a un impact ?

Mme le Pr FIESCHI.- Chez les adultes, on ne les recherche pas parce que ce qui a été montré, c'est qu'avec ou sans l'existence d'anticorps anti-hyaluronidase, il ne semblerait pas que cela modifie le type d'administration et surtout l'efficacité du traitement en termes de dosage d'immunoglobuline. En fait, on peut développer des anticorps anti-hyaluronidase sans qu'ils aient un effet neutralisant sur la hyaluronidase elle-même. C'est ce qui a été montré dans plusieurs études.

Pour répondre à la question, puisque je crois que là on parle principalement de l'indication chez l'enfant, en fait, dans les études qui ont été montrées et qui sont les études en vraie vie qui ont été déposées par le laboratoire, il n'y avait pas de détection d'anticorps anti-hyaluronidase chez ces patients.

Mme le Pr PICARD.- Il y avait juste un patient dans une étude, mais il n'a pas arrêté le traitement.

Mme le Pr FIESCHI.- Sans caractère neutralisant. C'est-à-dire qu'il y a des anticorps qui sont présents, mais qui ne neutralisent pas la hyaluronidase in vitro.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Écoutez, je pense que vous nous avez bien éclairés. Merci beaucoup. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Nous allons réfléchir et délibérer.

(Madame le Professeur Capucine Picard et Madame le Professeur Claire Fieschi quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Quand nous avons réfléchi au sujet pendant le Bureau, il nous a semblé pertinent d'aligner l'enfant et l'adulte avec un SMR important et une ASMR V, sans ISP, comme cela avait été donné chez l'adulte, en sachant qu'il n'y a eu aucune étude comparative entre les immunoglobulines et que même si certains patients ou patientes peuvent avoir un bénéfice à faire des injections tous les mois au lieu de toutes les semaines, c'est clair, il y en a quand même 30 % qui ne peuvent pas tolérer le volume.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a deux injections au lieu d'une seule, alors.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a deux injections au lieu d'une, donc je pense qu'ils demandent une ASMR IV, mais qu'il aurait fallu nous démontrer qu'il y avait une supériorité dans la tolérance par rapport à l'utilisation plus conventionnelle. La proposition, si vous en êtes d'accord, est d'aligner l'enfant sur l'adulte.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- À partir de 2 ans ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À partir de 2 ans, et de voter l'alignement ou non.

Mme MEILLASSOUX-LE CERF.- L'indication de l'AMM est de 0 à 18 ans, donc je ne sais pas si vous voulez faire une restriction, en sachant que pour les autres immunoglobulines c'était pareil, l'indication est de 0 à 18 ans et il n'y avait jamais eu de patients de moins de 2 à 3 ans inclus dans les études.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour ce produit avec la hyaluronidase, dans les études il n'y a pas eu d'enfants de moins de 2 ans donc je ne sais pas s'il ne faut pas restreindre aux enfants de plus de 2 ans. Qu'en penses-tu, Jean-Christophe ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'en penses-tu, Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je pense que Capucine nous a dit que le mode habituel était en injection sous-cutanée classique sans hyaluronidase. C'est donc assez différent de l'adulte, peut-être parce qu'ils n'ont pas franchi le pas, mais je ne crois pas qu'elle ait une expérience de la hyaluronidase, d'après ce que j'ai compris.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il y avait un SMR insuffisant. C'est pour cela qu'ils reviennent. C'est pour cela qu'elle ne l'utilise pas. La demande, c'est de pouvoir en disposer en pédiatrie, en fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce que les immunoglobulines sous-cutanées, chaque semaine, qui doivent quand même être d'un certain volume, se font chez l'enfant entre 0 et 2 ans ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je pense, oui.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il me semble que Claire Fieschi a dit qu'on supplémentait des bébés dont la mère avait une hypogammaglobulinémie, après la naissance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que j'ai compris, c'est qu'on n'avait aucune donnée chez les enfants de moins de 2 ans autrement que par le biais des mères qui l'avaient reçu pendant la grossesse.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je pense que ce qu'elle voulait dire, c'est que des enfants nés de mère avec une hypogammaglobulinémie recevaient des immunoglobulines en sous-cutané, mais elle n'a pas dit le type, il me semble.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle a dit qu'il n'y avait aucune donnée chez les enfants de moins de 2 ans.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis assez d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Quelle est votre inquiétude ? Est-ce le volume ou la hyaluronidase ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est les deux. C'est le fait qu'il n'y ait pas d'étude dans cette tranche d'âge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'aimerais bien entendre l'ANSM, parce qu'il y a un bénéfice/risque qui a été donné entre 0 et 18 ans et qui a été considéré comme favorable sans restriction par l'ANSM. Je ne sens pas le besoin, pour nous, de faire une restriction, il me semble, sauf avis contraire de vous, pédiatres.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a qu'un tout petit nombre de centres qui utilisent cela. Par conséquent, ils savent quoi faire. Ce n'est peut-être pas à nous de restreindre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons leur laisser la responsabilité du traitement, donc nous votons sur l'alignement ou pas.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous passons au vote, Michel. C'est cela ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Je vous propose de voter l'alignement chez l'adulte, le SMR et l'ASMR. Il y avait une demande d'ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'alignement, c'est un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP, comme l'adulte.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils demandent une revalorisation de l'ASMR chez l'adulte, donc il faut peut-être voter quand même chez l'adulte. Il n'y a pas que l'alignement qui est demandé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok, bien sûr. Nous votons chez l'adulte et chez l'enfant. Nous rassemblons et nous votons le SMR, l'ASMR et l'ISP. Nous faisons un seul vote pour les deux.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-être que tout le monde n'est pas d'accord pour aligner l'enfant sur l'adulte. Peut-être qu'il faut faire deux votes quand même, formellement, j'entends.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si vous voulez, enfants et adultes.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Je reviens sur ma proposition initiale. Si cela vous va, nous votons l'ISP et l'ASMR chez l'adulte, et pour l'enfant, si vous êtes d'accord, vous dites « oui » ou « non » pour aligner sur ce que vous proposez.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Nous avons 18 voix pour l'alignement, 18 voix pour une ASMR V et 18 voix contre un ISP.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Voulez-vous l'adopter sur table ?

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Si cela vous va, nous vous proposons d'adopter sur table.

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