



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 19 décembre 2023

1. Examen—Demande d’inscription (LPP)— FREEDOM60 : Systèmes actifs mécaniques de perfusion à domicile (7258) / FREEDOMEDGE : Système actif mécanique de perfusion à domicile (7261)

M. le Pr AMABILE.- Nous passons à la dernière évaluation de la journée avec FREEDOM60 et FREEDOMEDGE

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s’agit d’une demande d’inscription pour les deux dispositifs, FREEDOM60 et FREEDOMEDGE, qui sont des systèmes actifs mécaniques de perfusion à domicile. Je fais un petit point d’historique sur l’inscription des systèmes de perfusion à domicile sur la LPPR. Actuellement, ils sont inscrits sous description générique. La commission a évalué les systèmes de perfusion à domicile et les prestations associées en 2010 et 2012 avec une phase contradictoire en 2015.

Cela a abouti à plusieurs codes de description générique de systèmes de perfusion à domicile dont deux pour les immunoglobulines en sous-cutané, les diffuseurs et les systèmes actifs électriques. Lors de la phase contradictoire en 2015, la commission a mentionné les systèmes actifs mécaniques et elle a recommandé d’évaluer spécifiquement ces systèmes en nom de marque car ils n’avaient encore jamais été évalués.

Concernant les systèmes de perfusion à domicile pour l’administration d’immunoglobulines en sous-cutané, RESOMEDIT a travaillé sur des recommandations. Du fait que les immunoglobulines soient des solutions visqueuses et qui nécessitent une vitesse d’administration spécifique recommandée en millilitres par heure par site d’injection, il y a besoin de contrôler le débit avec une précision d’au moins 95 %. Par conséquent, seuls les systèmes actifs électriques sont recommandés parce qu’ils permettent une précision de débit d’au moins 95 %.

Revenons à FREEDOM60 et FREEDOMEDGE. À gauche, vous voyez le système FREEDOM60 qui permet d’injecter des seringues de 50 millilitres. À droite, vous voyez le système FREEDOMEDGE fermé puis ouvert, qui permet d’injecter des seringues de volume de 30 ou 20 millilitres. Il y a des accessoires et des consommables qui sont à associer à ces deux systèmes de perfusion, donc les seringues, des kits de tubulure de précision et des kits d’aiguilles. Ils permettent d’administrer les immunoglobulines par voie sous-cutanée avec une pression constante administrée sur la seringue, et le débit d’injection est fixé par le choix de la tubulure de précision qui sera associée.

Il y a, dans ce tableau très complet, les modèles de kits de tubulure associés aux débits correspondants. Seulement, les immunoglobulines étant des solutions visqueuses, le débit est modifié par rapport à ce qui est inscrit sur le tableau. Il y a donc trois types de débit qui correspondent à plusieurs types de tubulures.

Les deux demandes d’inscription sont pour l’indication d’administration sous-cutanée d’immunoglobulines à domicile. Le demandeur revendique une ASA de niveau IV par rapport aux systèmes actifs électriques. Les modalités de prescription et d’utilisation revendiquées sont celles de la LPPR pour les systèmes actifs électriques.

Pour cela, ils apportent quelques éléments de preuve :

- des données non spécifiques qui consistent en une comparaison des caractéristiques techniques des systèmes actifs électriques par rapport aux caractéristiques techniques des systèmes de la gamme FREEDOM, ce sont les allégations du fabricant ;
- deux études spécifiques de phase 3 qui portent sur l'évaluation des immunoglobulines et que nous allons voir plus tard.

Au début, nous allons consacrer un peu de temps aux comparaisons des caractéristiques techniques.

Tout d'abord, le mode de fonctionnement est différent entre les deux. Pour les systèmes actifs électriques, le débit est constant. Il est programmé avant l'injection. En fonction de ce qui est rencontré dans le corps du patient, la pression est non constante. Le débit peut être également programmé, déprogrammé et modifié pendant l'injection.

Pour les systèmes de la gamme FREEDOM, la pression est constante, administrée mécaniquement sur la seringue, et le débit n'est pas constant. Il est programmé avant l'injection par le choix de la tubulure de précision et il ne peut pas être modifié pendant l'injection.

Comme je l'ai dit, la pression peut augmenter pour les systèmes actifs électriques pour garder le même débit de perfusion, donc la pression augmente dans le système sous-cutané du patient, alors que pour les systèmes actifs mécaniques de la gamme FREEDOM, le débit est modifié et le débit diminue s'il rencontre une résistance sans que la pression augmente.

Sur les systèmes actifs électriques, s'il s'agit de pousse-seringues électriques ou de pompes, il y a différentes alertes sonores et visuelles selon le niveau de pression ou les blocages que peut rencontrer l'administration.

Pour les systèmes de la gamme FREEDOM, il n'y a pas de modalité d'alerte, ni sonore, ni visuelle.

L'utilisation des systèmes actifs électriques nécessite au maximum une heure et demie de formation pour le patient ou ses aidants. La formation est un peu diminuée pour les systèmes de la gamme FREEDOM.

Il existe certaines pompes portables qui sont petites et qui ont un faible encombrement. Comme vous l'avez vu, FREEDOMEDGE est peu encombrant.

Sur les caractéristiques spécifiques, je reviens sur le débit modifiable pendant l'administration pour les systèmes actifs électriques et le débit non modifiable pendant l'administration pour les systèmes de la gamme FREEDOM. Cela implique des risques de complication sous-cutanée pour les systèmes actifs électriques avec une suppression si l'immunoglobuline rencontre un obstacle et un risque de mésusage par le patient, avec une modification du débit pendant l'administration, parce que c'est possible. Pour les systèmes de la gamme FREEDOM, le demandeur cite qu'il y a un faible risque de complication sous-cutanée par la diminution du débit s'il y a la présence d'un obstacle sous-cutané.

Enfin, et c'est une information importante, l'écart maximal au débit est de moins de 5 % pour les pompes électriques, de moins de 3 % pour les pousse-seringues électriques et de 7 % pour les systèmes de la gamme FREEDOM.

Nous allons maintenant passer aux données cliniques, avec tout d'abord l'étude de Niebur, qui est une étude comparative de phase 3 monocentrique avec recueil prospectif des données qui avait pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et la satisfaction des patients atteints de déficit immunitaire primitif traités par deux immunoglobulines sous-cutanées, VIVAGLOBIN et HIZANTRA, administrées par FREEDOM60.

Les critères de jugement étaient l'efficacité et la tolérance, avec le taux annuel d'infections bactériennes aiguës sévères, plus d'autres infections non sévères, le nombre de jours d'école, de travail ou d'activité manqués, les visites médicales non programmées, l'utilisation de nouveaux antibiotiques et le nombre d'hospitalisations, l'évaluation du taux de réactions de site d'injection et d'effets indésirables systémiques, ainsi que la satisfaction des patients mesurée par l'autoquestionnaire Treatment Satisfaction Questionnaires for Medication.

L'étude se déroulait ainsi. Ils incluaient des patients qui avaient déjà un traitement par VIVAGLOBIN depuis au moins 6 mois. À l'inclusion, les patients étaient traités pendant 8 semaines par VIVAGLOBIN en sous-cutané. Ensuite, ils switchaient pour l'HIZENTRA avec 12 semaines de période de transition, donc d'adaptation du patient à l'HIZENTRA, puis 12 semaines d'HIZENTRA qui est la période d'efficacité réelle de l'immunoglobuline.

Ils ont inclus 32 patients avec déficit immunitaire primaire, majoritairement des femmes avec un âge médian de 14 ans mais qui va de 2 ans à 75 ans, et avec des étiologies variées pour le déficit immunitaire primaire. Les résultats ne rapportent aucune différence statistique entre les périodes d'efficacité pour les deux immunoglobulines, pour les critères d'efficacité. Il y a eu un peu plus de réactions de site d'injection pour VIVAGLOBIN par rapport à HIZENTRA. Il n'y a eu aucune réaction systémique sévère. Il n'y a pas de différence statistique d'événements indésirables. Pour la satisfaction, il y a une meilleure satisfaction sur les événements indésirables avec HIZENTRA par rapport à VIVAGLOBIN, mais sinon, il n'y a pas de différence.

Cette étude présente de nombreuses limites. Tout d'abord, elle est monocentrique et a inclus peu de patients. Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés. Surtout, elle n'évalue pas spécifiquement le système FREEDOM.

La seconde étude est une étude non comparative de phase 3 multicentrique avec recueil prospectif des données qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'OCTANORM, une immunoglobuline disponible en France, administrée en sous-cutané par FREEDOM60.

Le critère de jugement principal était le taux d'infections bactériennes aiguës sévères. Il y avait différents autres critères de jugement non hiérarchisés, qui sont assez similaires à l'étude précédente. L'étude se déroulait ainsi. Ils incluaient les patients qui avaient eu au moins 4 injections par voie intraveineuse d'OCTANORM, avec deux dosages d'OCTANORM sérique de plus de 5 grammes par litre.

Les deux mois suivants, les patients recevaient OCTANORM par voie sous-cutanée pendant la période de transition. Pendant le reste de l'étude, les patients devaient avoir au moins 32 injections d'OCTANORM pour être considérés comme ayant terminé l'étude.

Ils ont inclus 25 patients avec déficit immunitaire primaire, majoritairement des femmes, avec un âge médian de 33 ans, cette fois-ci uniquement des adultes, avec principalement une immunodéficience variable commune. Au total, pendant la durée de l'étude, il y a eu 775 injections pour tous les patients. Il y a une injection qui a été interrompue pendant 5 minutes pour cause de problème avec la pompe, mais la publication ne précise pas quel était ce problème et quelles ont été les conséquences.

Pour le critère de jugement principal, les résultats ne rapportent aucune infection bactérienne aiguë sévère. Cette étude présente également des limites, notamment un faible effectif, des critères de jugement secondaires multiples, non hiérarchisés et peu précis. L'étude est non comparative mais surtout, elle n'évalue pas spécifiquement le système FREEDOM60.

Concernant les données de matériovigilance, sur la période de 2019 à début 2023, il n'y a eu aucun événement indésirable rapporté en France et en Europe. Il y a eu 0,042 % d'événements indésirables rapportés pour FREEDOM60 dans le monde et 0,02 % pour FREEDOMEDGE.

Les causes d'événements indésirables rapportées sont, pour FREEDOM60, une éjection de la seringue qui était mal positionnée, une administration en excès par mauvais choix de la tubulure, ainsi que ce même problème de débit lors de l'administration par mauvais choix de la tubulure pour FREEDOMEDGE.

En synthèse, il s'agit d'une demande d'inscription en nom de marque pour l'indication d'administration sous-cutanée d'immunoglobulines à domicile, avec une revendication d'ASA IV par rapport aux systèmes actifs électriques.

Les données non spécifiques sont une comparaison technique des systèmes actifs électriques et des systèmes actifs de la gamme FREEDOM et les données spécifiques sont deux études de phase 3 qui évaluent l'efficacité et la tolérance d'immunoglobulines administrées par FREEDOM60, mais il n'y a aucun critère de jugement spécifique à FREEDOM60, aucune étude sur FREEDOMEDGE et aucune donnée comparative de FREEDOM60 et FREEDOMEDGE avec les systèmes actifs électriques.

J'ai terminé.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup pour cette présentation. Dominique, tu voulais prendre la parole. Nous t'écoutons.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Je pense que la première étude qui nous a été présentée n'est pas une étude comparative. Elle compare deux immunoglobulines, mais ce n'est pas la question qu'on se pose. Elle serait comparative du point de vue de l'avis qu'on doit donner si on comparait FREEDOM à autre chose, mais on ne le fait pas. Pour moi, les deux sont juste des études ouvertes avec un seul bras du point de vue de FREEDOM, qui ne nous apportent rien et en particulier rien par rapport aux systèmes actifs électriques. Nous n'avons donc aucune donnée qui pourrait justifier de l'ASA IV.

M. le Pr AMABILE.- Avons-nous des données qui pourraient justifier d'une ASA V ? J'avais une question pour le chef de projet. Vous nous avez dit tout à l'heure qu'il fallait que les

immunoglobulines soient injectées avec une très grande précision et qu'il fallait moins de 5 % de variation dans le débit. C'est cela ? Pouvez-vous revenir sur votre diapositive ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ce sont les recommandations de RESOMEDIT. Cela nécessite de contrôler le débit pour les injections de perfusion d'immunoglobulines en sous-cutané ou en IV avec une précision d'au moins 95 %.

M. le Pr AMABILE.- Pour cette seringue, si j'ai bien compris, la seule façon de contrôler le débit est d'utiliser des tubulures particulières, et ces tubulures ont un débit qui varie avec la viscosité. C'est cela ? On arrive à régler le débit comme cela, mais arrive-t-on à le régler de façon précise ? C'est ce que j'ai eu du mal à voir.

Le chef de projet, pour la HAS.- Avec une précision de 7 %, donc il y a 7 % de marge de débit.

M. le Pr DE KERVILER.- J'ai bien compris qu'il y avait une tubulure particulière. J'ai cru comprendre aussi qu'il y avait une seringue particulière, contrairement aux seringues électriques qui acceptent à peu près toutes les seringues. C'est probablement le modèle économique de cette société parce que les petits pousse-seringues mécaniques, ils ne doivent pas vendre cela très cher, mais ils doivent se rattraper sur le consommable parce que ce sont des patients qui ont des injections très fréquentes. Confirmez-vous que ce sont bien des seringues typiques ?

S'agissant de produits huileux — on le voit pour du LIPIODOL quand on fait de la radiologie interventionnelle -, tous les produits huileux ne vont pas dans n'importe quelle seringue parce que c'est corrosif.

Le chef de projet, pour la HAS.- Là, les immunoglobulines ne sont pas des produits corrosifs et il s'agit de seringues BD classiques.

M. le Pr DE KERVILER.- Ce sont des seringues classiques qui vont dans leur dispositif ? La tubulure est spécifique, par contre.

Le chef de projet, pour la HAS.- La tubulure est spécifique pour déterminer le débit.

M. le Pr DE KERVILER.- Merci.

Mme VIEREN.- Pour moi, la question du débit est problématique au niveau de la quantité d'administration. On a aussi vu, sur des points que revendique le fabricant, cette notion d'alarme qui est ici mise en avant comme un avantage.

Pour ma part, je trouve que quand ces sonneries se mettent en place, c'est qu'effectivement les tubulures sont obstruées, coudées, ou qu'on a une problématique dans le débit. Ce débit est vraiment au cœur de notre problématique ici et de l'injection des immunoglobulines, donc je trouve que cela peut être plutôt anxiogène de ne pas avoir cette alarme, d'autant plus que cela enlève pour le patient un accompagnement. Pour moi, c'est anxiogène. Je trouve que ce n'est pas suffisamment clair dans le suivi du débit.

Ensuite, dans une diapositive sur laquelle vous êtes revenus, il y a cette histoire de diffusion. Quand on est en sous-cutané sur ce type d'injection, le suivi est hyper important et si on ne peut

pas surveiller le débit avec cette notion d'OMEDIT et d'environ 7 %, pour moi, c'est problématique.

M. le Pr AMABILE.- Merci, Françoise. Avez-vous des questions sur ce dispositif ? Est-ce clair pour tout le monde ? Pouvons-nous passer au vote ? Charlotte ?

Mme le Dr GOURIO.- J'ai une question parce que malgré tout, dans le dossier, il me semble que ce sont des dispositifs utilisés dans d'autres pays. De mémoire, il y avait les États-Unis et peut-être l'Australie, ou quelque chose comme cela. Non ?

Du coup, ma question était de savoir s'ils sont aussi sur des modalités d'administration d'immunoglobulines ou sur d'autres types de perfusions. J'étais assez surprise, finalement, qu'ils se bornent au cas particulier de l'administration des immunoglobulines sous-cutanée. Je trouve que le système n'est pas idiot, c'est un bon intermédiaire entre le diffuseur et le système électrique, mais je trouve qu'avec le positionnement de ce système sur les immunoglobulines en particulier, ils n'ont pas forcément choisi le plus simple.

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, ils avaient déposé un dossier en 2018 qui a été retiré. En fait, à la base, ils revendiquaient l'administration sous-cutanée à domicile de tout type de produit. Ce n'était pas assez précis. Les données n'étaient pas du tout précises. Du coup, ils ont retiré leur dossier et ils sont revenus aujourd'hui uniquement avec les immunoglobulines.

Pour répondre à votre première question, effectivement, le demandeur indique que ces systèmes sont utilisés aux États-Unis et aux Pays-Bas pour l'injection d'immunoglobulines.

Mme MARGUERITE, pour la HAS.- Dans le marquage CE, c'est bien les immunoglobulines aussi. Non ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mme MARGUERITE, pour la HAS.- De toute façon, nous sommes limités par le marquage CE.

Mme le Dr GOURIO.- Si je peux me permettre, cela veut dire que le débit supérieur ou égal à 95 %, c'est une recommandation française, au final.

Le chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le Pr AMABILE.- D'accord. Tout le monde a-t-il les idées claires sur cette pompe ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Pr AMABILE.- Si c'est le cas, nous allons passer au vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il va y avoir deux votes, un pour chacun des systèmes.

M. le Pr AMABILE.- Nous allons commencer par le vote sur FREEDOM60.

Mme LE-FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour un SA suffisant, un SA insuffisant, ou vous abstenir.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA insuffisant : 18 voix

Abstention : 2 voix

Mme LE-FLOCH, pour la HAS.- C'est un avis insuffisant.

M. le Pr AMABILE.- Le deuxième vote est pour FREEDOMEDGE.

Mme LE-FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour un SA suffisant, un SA insuffisant, ou vous abstenir.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA insuffisant : 18 voix

Abstention : 2 voix