



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

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 – Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer avec du retard à HYQVIA. Heureusement que nous n'avons pas d'expert externe.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner une extension d'indication de la spécialité HYQVIA, 100 milligrammes par millilitre en solution pour perfusion par voie sous-cutanée. HYQVIA est un médicament dérivé du sang à base d'immunoglobuline humaine normale combinée à la hyaluronidase humaine recombinante qui s'administre par voie sous-cutanée.

L'extension d'indication est le traitement immunomodulateur chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent âgés de 0 à 18 ans, atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique comme traitement d'entretien après stabilisation par immunoglobuline par voie intraveineuse. Le produit a obtenu une AMM centralisée en 2019 et l'extension d'indication a été obtenue le 25 janvier 2024. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Je fais un bref rappel de la stratégie thérapeutique. Au niveau des recommandations françaises, nous avons le PNDS qui date de 2011, et également des recommandations européennes qui datent de 2021.

Le traitement repose sur deux phases, un traitement d'attaque et un traitement d'entretien. Chez l'adulte, le traitement d'attaque repose en première ligne sur les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou les corticoïdes sans préférence, puis, en cas d'échec, seul ou en association, en deuxième intention, sur les échanges plasmatiques.

Chez l'enfant, c'est un peu plus segmenté. Le traitement repose en première intention sur les immunoglobulines humaines administrées par voie intraveineuse, puis en seconde intention sur les corticoïdes et en troisième intention et de manière plutôt rare sur les échanges plasmatiques. En cas d'absence de rémission et de rechute, on passera à un traitement d'entretien qui repose, sans préférence, sur les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, les corticoïdes ou les échanges plasmatiques. Dans de rares cas, on peut ajouter des immunosuppresseurs en add-on avec un faible niveau de preuve.

Concernant les données, dans la population adulte, nous avons deux études fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication. La première étude est l'étude ADVANCE-1, qui est une étude de phase 3b de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative par rapport au placebo chez des adultes atteints de PIDC.

L'étude a inclus 132 patients adultes qui présentaient une réponse antérieure aux immunoglobulines de type G, qui avaient reçu à dose stable durant les 12 semaines précédant l'inclusion des immunoglobulines par voie intraveineuse et qui avaient un score INCAT, qui mesure l'incapacité fonctionnelle des membres inférieurs et supérieurs, compris entre 0 et 7 sur une échelle de 10 points.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rechute à l'issue des 6 mois de la période en double aveugle. La rechute était donc définie comme une aggravation fonctionnelle, avec un score INCAT augmenté d'au moins 1 point sur deux mesures consécutives, à au moins 7 jours d'intervalle.

La supériorité de HYQVIA a été démontrée sur ce critère de jugement principal par rapport au placebo, avec une différence moyenne de -21,8 %, qui était inférieure à la taille d'effet prévue, de 29 %. Il est à noter qu'il y a eu également des données manquantes sur le statut de rechute qui étaient imputées comme absence de rechute à hauteur d'environ 10 % dans le groupe HYQVIA et 3 % dans le groupe placebo. Il y a eu des analyses de sensibilité qui étaient prévues au protocole et qui ont été réalisées, qui suggéraient des résultats similaires avec une différence moyenne de -14,5 %.

Les critères de jugement secondaires incluant la qualité de vie étaient exploratoires. Concernant la tolérance, les événements indésirables observés étaient similaires à ceux décrits dans le RCP et pour les autres immunoglobulines, qu'elles soient administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, avec des réactions au point d'injection, des céphalées, des frissons, de la fièvre. Il est à noter qu'il y a eu le développement d'anticorps anti-hyaluronidase chez 6 % des patients, dont la majorité appartenait au groupe HYQVIA, et il n'y a pas eu de développement d'anticorps neutralisants dans cette étude.

La seconde étude chez les adultes était l'étude 161505, qui était une étude d'extension de l'étude ADVANCE de phase 3b, non comparative en ouvert, incluant 85 patients qui appartenaient à la période en double aveugle de l'étude ADVANCE, sans rechute. L'ensemble des patients de l'étude recevaient donc HYQVIA et l'objectif principal de cette étude était la tolérance à long terme, avec une durée de suivi médian de 33,1 mois. Les événements indésirables observés étaient similaires à ceux de l'étude ADVANCE et il y a eu 16,7 % des patients qui ont développé des anticorps anti-hyaluronidase, dont la majorité étaient parmi les patients du groupe anciennement traité par HYQVIA.

On a observé deux patients qui ont développé des anticorps neutralisants dans le groupe précédemment traité par HYQVIA, à peu près à 2 ans d'études. Ce sont des anticorps qui sont apparus de manière transitoire pendant 3 mois. Cela n'a pas augmenté la fréquence et la sévérité des événements indésirables chez ces patients et on n'a pas observé de réactions allergiques ou de réactions immunitaires complexes chez ces patients.

Chez l'enfant et l'adolescent, il n'y a pas eu de données cliniques fournies à l'appui de cette demande et l'EMA considère qu'il est possible d'extrapoler les données observées chez l'adulte à l'enfant et l'adolescent compte tenu de la physiopathologie et de la réponse au traitement de la maladie, de l'expérience clinique et du profil de tolérance du produit dans les déficits immunitaires primitifs. Pour ce dossier, nous n'avions pas d'expert ni externe ni interne et il n'y a pas eu de contribution d'association de patients reçue. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En fait, c'est un essai qui a été arrêté à cause du Covid et des problèmes de recrutement. Ce qui me frappe, c'est l'analyse du critère de jugement

principal où ils ont imputé les données manquantes qui sont beaucoup plus nombreuses dans le bras traité par des absences de rechute. Quand je fais un khi-deux sur les données en imputant les données manquantes par une rechute plutôt qu'une absence de rechute, cela devient non significatif. On passe d'un p à 0,002 à 0,08.

Je voulais quand même signaler ce point qui m'a un peu gênée. C'est assez inhabituel de considérer qu'une absence de données, c'est forcément une absence d'événement, d'autant qu'ici, il y a un déséquilibre sur le nombre de données manquantes sur le critère de jugement principal entre les deux groupes.

Mme le Pr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Pierre m'avait demandé de regarder très rapidement ce dossier. Je n'ai pas vu ces points statistiques. Le déséquilibre de données manquantes est-il important entre les deux groupes ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a 2 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe HYQVIA donc c'est trois fois plus. Ce sont des petits chiffres, mais comme ce sont des petits échantillons, tu passes de 12 à 24. Effectivement, si tu les as records en échec plutôt qu'en succès, cela impacte la conclusion.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est surtout assez inhabituel et pas très conservateur comme approche de considérer les absences de rechute.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est très inhabituel.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais une autre question, peut-être plus pour les experts cliniciens, sur le choix du placebo comme comparateur. Si j'ai bien vu la diapositive tout à l'heure, le traitement recommandé actuellement, ce sont d'autres immunoglobulines.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui c'est cela.

M. ROUSTIT.- Je ne sais pas si quelqu'un a un commentaire.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est assez habituel pour les immunoglobulines. Ces indications sont souvent harmonisées à partir des données disponibles avec les autres immunoglobulines. C'est un peu comme les biosimilaires. Ce sont souvent des études de preuve de concept qui sont développées pour les immunoglobulines, qui permettent souvent d'extrapoler aux autres immunoglobulines sur la base d'études comme celle-là qui démontrent aussi la preuve de concept dans une indication. C'est assez classique. Pour toutes les immunoglobulines que vous avez, vous avez des études versus placebo, mais jamais de comparaison entre immunoglobulines dans une indication donnée, parce que ce sont des biosimilaires.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Au-delà de cela, n'y a-t-il pas de problème éthique à randomiser des patients sous placebo, alors que le standard de soins, ce sont les immunoglobulines ?

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est plus les preuves de concept, après.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ajoute un petit mot. Dans les études de polyneuropathies chroniques, ce sont des maladies qui évoluent relativement lentement. Par conséquent, dans les études, ils considèrent qu'une durée de 6 mois est éthiquement acceptable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je trouve que la réserve de Sylvie, que je n'avais pas du tout vue, est quand même significative. Cela s'applique d'ailleurs peut-être probablement à d'autres immunoglobulines.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, ce n'est pas le premier et d'ailleurs pour c'est cette raison que nous vous la passons sans expert externe, parce que ce sont des indications que vous avez déjà validées pour les autres immunoglobulines. Là, c'est juste une étude de preuve de concept qui a permis à l'AMM de lui appliquer cette indication à l'instar des autres immunoglobulines, en sachant que pour les immunoglobulines vous avez beaucoup d'indications où vous n'avez pas d'étude clinique, ce sont juste des extrapolations par preuve de concept.

C'est un peu particulier d'ailleurs pour le dossier immunoglobuline. A un moment, en CT, nous nous sommes posé la question de l'intérêt de les passer parce que ce sont souvent des extrapolations faites à partir de preuves de concept. On a rarement des études dans toutes les indications.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On a traité pendant très longtemps les polyradiculonévrites chroniques par des immunoglobines intraveineuses. Là on est sur des perfusions sous-cutanées parce que ce sont des traitements au long cours et que cela permet de faciliter, mais est-ce qu'avec des perfusions sous-cutanées d'immunoglobulines on a la même efficacité qu'avec la voie intraveineuse ? C'est la question.

M. DIATTA, pour la HAS.- Nous n'avons pas l'étude. Comme je l'ai dit, ce sont des études preuve de concept, mais c'est valable pour les autres immunoglobulines.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Est-ce qu'il y a d'autres immunoglobulines sous-cutanées qui ont eu également l'autorisation dans cette indication ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a eu HIZENTRA que la commission avait évalué en 2019. Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rechute ou sortie d'étude pour une raison autre que la rechute. Je vous projette la slide rapidement. Ce sont toutes les immunoglobulines que la commission a vues. En rouge, c'est la voie sous-cutanée, avec uniquement HIZENTRA à ce jour et en bleu, ce sont toutes les immunoglobulines intraveineuses. Elles sont toutes versus placebo sauf CLAIRYG. Comme le disait Thierno, c'était par extrapolation des données par harmonisation des RCP européens. Pour d'autres, nous n'avions carrément pas de données comme INTRATECT qui est la dernière immunoglobuline IV que la commission a examinée où il n'y avait même pas de données dans la pathologie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je comprends bien que ce soit le principe d'harmonisation, mais je trouve que ce n'est pas confortable intellectuellement parlant. Nous sommes coincés.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est un principe d'harmonisation d'AMM. Nous nous sommes toujours posé cette question même en interne pour savoir quel est l'intérêt de le présenter en CT parfois, parce que ce sont souvent des harmonisations qui sont faites par extrapolation. Nous nous sommes posé la question de savoir s'il ne fallait pas tout simplement les traiter comme des biosimilaires. Le passage de tous ces dossiers en CT peut se poser puisque comme pour les biosimilaires, ils harmonisent dès lors que l'indication est validée pour un médicament.

Mme le Pr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Même si, nous sommes d'accord, ce n'est pas tout à fait la même pharmacocinétique dans le sens où il y a ici la hyaluronidase qui est administrée en complément pour permettre l'administration sous-cutanée.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est la question de ce dossier qui a déjà été discutée plusieurs fois en CT. C'est la question de la hyaluronidase qui a été débattue et réévaluée par la CT. Maintenant, vous avez pratiquement validé cette utilisation dans le cadre de l'extension d'indication en pédiatrie que vous avez vue il n'y a pas longtemps. C'est pour cette raison que nous ne revenons pas sur cette question de la hyaluronidase dans le cadre de ce dossier, puisque vous l'avez validé dans l'avis précédent. Vous avez donné un SMR suffisant chez l'adulte et vous l'avez extrapolé à l'enfant avec le recul sur cette question en pédiatrie.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Je voudrais justement revenir sur le côté éthique. J'entends bien ce que dit Michel en disant que c'est une évolution lente, mais comme le critère de jugement principal est la rechute, je ne sais pas dans quelle mesure cela peut être délétère pour ceux qui étaient dans le groupe placebo de ne rien recevoir. Il y a les corticoïdes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans les polyradiculonévrites chroniques, il y a deux façons d'évoluer. Il y a la rechute qui est une poussée de polyradiculonévrite, et il y a aussi une progression chronique, une dégénérescence et une aggravation secondaire dans l'évolution. La rechute est un des éléments, mais les polyradiculonévrites chroniques ont aussi d'autres mécanismes évolutifs.

La question que je me pose vis-à-vis de ces immunoglobulines sous-cutanées, dont je n'ai personnellement pas l'expérience parce qu'on ne faisait pas d'immunoglobulines sous-cutanées à ce moment-là, c'est que quand les malades évoluent sous traitement sous-cutané, je pense qu'on doit aujourd'hui revenir au traitement par voie intraveineuse, me semble-t-il.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, Catherine, nous allons avancer. Nous allons passer au vote parce que nous avons beaucoup de retard. Le Bureau proposait d'aligner sur les autres immunoglobulines. Nous pouvons donc voter entre alignement ou pas suite au commentaire de Thierno.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. ROUSTIT.- Si j'ai droit à un commentaire, je pense que cela mériterait une réévaluation plus large. Je ne sais pas si on peut faire des commentaires.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, il y a 19 voix pour l'alignement et 2 voix pour insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons note de ton commentaire, mais nous verrons. Mathieu, tu as tout à fait raison, mais c'est pour des raisons organisationnelles que nous ne pouvons pas le faire. Sinon, les arguments pour le faire sont là. Nous sommes bien d'accord.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous aboutirez aux mêmes conclusions. Vous savez, pour les immunoglobulines, les indications sont très encadrées. Après l'avis, il y a les indications qui sont encadrées aussi au niveau de l'ANSM avec des indications prioritaires et d'autres indications, et cela date d'il y a longtemps. L'avis ne va pas forcément impacter l'utilisation, il y aura d'autres recommandations qui encadrent pour limiter parce qu'il y a souvent de gros problèmes d'approvisionnement avec les immunoglobulines.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je vous propose que nous l'adoptions sur table, le chef de projet est d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est bon pour moi.

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