



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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.

**Examen - Extension d'indication - ZUTECTRA 500 UI (Réinfection VHB)
(immunoglobuline humaine de l'hépatite B) (CT-21112)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à ZUTECTRA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet, avec la contribution de la Fédération SOS Hépatite et maladies du foie, et comme rapporteur, Ariane.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. En effet, vous examinez la demande d'extension d'indication de la spécialité ZUTECTRA. Il s'agit d'une immunoglobuline humaine de l'hépatite B, un médicament dérivé du sang, qui s'administre par voie sous-cutanée. L'extension d'indication pour cette spécialité est la suivante : c'est la prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B chez les patients adultes négatifs pour l'antigène HBS et l'ADN du virus de l'hépatite B, au moins une semaine après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B. Les résultats de tests effectués au moins trois mois avant la transplantation doivent avoir confirmé justement que les patients sont bien négatifs pour l'ADN viral. Ces patients doivent être également négatifs pour l'antigène avant le début du traitement.

Cette variation d'AMM date de 2015 et elle vient en remplacement de l'AMM initiale de ZUTECTRA qui date de 2009 et que la CT avait évaluée en 2011. L'indication initiale était un délai au moins six mois après la transplantation. Là, finalement, c'est un changement dans le schéma d'administration et la séquence de traitement. Maintenant, ZUTECTRA se positionne au moins une semaine après la transplantation hépatique.

Dans cette indication qui va remplacer l'ancienne, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

La stratégie thérapeutique en post-greffe, je vais aller très vite là-dessus, car je laisserai Ariane Mallat revenir sur ces points, simplement pour vous dire que les dernières recommandations, notamment européennes, datent de 2020 où il y a une définition claire des patients avec un niveau de risque différent selon notamment la présence ou non d'ADN viral au moment de la greffe hépatique. Ces patients, quel que soit le niveau de risque, vont être traités par un analogue nucléosidique de troisième génération à vie, quel que soit ce risque. En cas de faible risque, s'ajoute à cela pendant quatre semaines en post-greffe une immunoglobuline et pour les patients à fort risque, cette durée de traitement préconisée est d'environ un an après la négativation de l'ADN viral. À noter que ces recommandations définissent une population spécifique dans laquelle nous retrouvons notamment les patients co-infectés hépatite D pour lesquels l'association analogue nucléosidique et immunoglobuline doit être maintenue au long cours.

Pour rappel, nous avons actuellement deux immunoglobulines disponibles sur le marché, ZUTECTRA qui l'est déjà en sous-cutané et la spécialité IVHEBEX, qui est également une immunoglobuline de l'hépatite B qui s'administre cette fois par voie intraveineuse à l'hôpital.

À l'appui de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude ZEUS qui a été réalisée entre 2012 et 2014. C'est une étude non comparative réalisée chez 49 patients qui ont finalement été inclus et traités, qui avaient tous reçu une transplantation hépatique, tous négatifs à l'antigène et à l'ADN viral. ZUTECTRA est à instaurer soit huit à neuf jours, soit quinze à seize jours après la transplantation et les patients étaient initialement traités par une immunoglobuline par voie IV en post-greffe. Nous sommes à peu près dans l'indication de l'AMM. Tous les patients recevaient en plus une prophylaxie par analogue nucléosidique et l'étude a duré 24 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux d'échec après 24 semaines de traitement, qui était défini par des concentrations sériques d'anti-HBS et/ou des signes de réinfection liés à l'hépatite B. Aucun patient n'a connu d'échec au traitement durant cette période d'analyse.

En termes de profil de tolérance, pas de grande spécificité par rapport à ce qu'on connaissait déjà pour ce médicament. Je vous indique simplement que lors de cet essai, les 49 patients bénéficiaient d'un programme d'éducation thérapeutique pour leur apprendre à s'injecter le ZUTECTRA à domicile. Un suivi biologique important devait être réalisé pour justement suivre les concentrations sériques d'anti-HBS et d'adapter la posologie de ZUTECTRA selon ces concentrations sériques.

Les limites de cette étude que l'on pourrait noter sont les suivantes : un suivi qui est tout de même plutôt court, 24 semaines, pas d'analyse spécifique de la qualité de vie, et on note tout de même une étude relativement ancienne qui correspond à la demande de variation d'AMM, mais qui, ne prend pas en compte les recommandations que je vous ai rapidement rappelées, qui, elles, datent notamment de 2020.

Par rapport à l'examen initial de ZUTECTRA qui a eu lieu en 2011, on a à peu près le même type d'étude, avec un switch vers la forme sous-cutanée de cette immunoglobuline qui se fait plus rapidement après la greffe que pour l'indication initiale. À noter qu'à l'époque, la commission avait demandé des données complémentaires aux laboratoires qui n'ont pas été fournies. Ici, c'est l'extrait de l'avis de 2011, notamment des données complémentaires pour avoir un regard à plus long terme, à la fois sur les caractéristiques des patients, les modalités d'utilisation, l'efficacité et le profil de tolérance de ZUTECTRA.

Dans le cadre de l'AMM, une étude PASS a été réalisée pour suivre justement l'efficacité et la tolérance. Dans l'EPAR et dans les principaux résultats, il n'y a pas eu de remarque particulière, tant sur l'efficacité que la tolérance de ce produit.

Avant de laisser la parole à Ariane Mallat, je laisse la parole pour la contribution de l'association patients SOS Hépatite et maladies du foie.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - C'est la contribution de la fédération SOS Hépatite et maladies du foie qui est une association agréée au niveau national.

Concernant le fardeau de la maladie, l'association met en avant la publication du bulletin épidémiologique hebdomadaire, BEH, qui date de février 2022 et qui publie trois articles dont

deux enquêtes nationales consacrées au bilan d'états généraux de l'hépatite B portés par le réseau SOS-hépatite. Le premier article est consacré au résultat de l'enquête « Vivre avec une hépatite B ». Près de 200 personnes y ont répondu. Cette enquête a permis d'identifier et d'évaluer de nombreux problèmes posés par la question de l'hépatite B, qu'il s'agisse de l'information des patients, de la régularité du suivi médical ou du dépistage du virus de l'hépatite Delta, trop souvent oublié. Elle a aussi révélé l'impact de l'hépatite B chronique sur la qualité de vie des personnes interrogées, l'anxiété, la peur du rejet, les problèmes affectifs, sexuels, professionnels.

Un deuxième article reprend les résultats de l'enquête complémentaire menée auprès d'une quarantaine de structures, prenant soin des personnes atteintes d'une hépatite B chronique. Cette enquête, initiée elle aussi dans le cadre des états généraux, fournit une photographie de la grande diversité des situations, mais aussi de certaines discordances en matière d'accès au traitement, ou de reconnaissance au titre de l'affection de longue durée. Selon l'enquête, l'impact de l'hépatite B sur la vie personnelle est réel pour 50 % des répondants. L'hépatite B a un impact sur le moral pour 25 % de façon importante et 25 % de façon modérée. Pour 42 %, elle a un impact sur l'image qu'ils ont d'eux-mêmes. Sont également cités l'impact sur la vie professionnelle, cité par 31 % des personnes, l'impact sur la vie de famille, 30 %, sur la vie sexuelle, 29 %, et sur la vie de couple, 26 %.

Concernant les thérapeutiques actuelles, l'association cite deux formes d'immunoglobuline, soit en IV IgIV, ce qui nécessite une hospitalisation en hôpital de jour avec tous les frais inhérents et le temps passé en milieu hospitalier, soit la forme en sous-cutané et le ZUTECTRA. Le ZUTECTRA évite aux patients de devoir venir à l'hôpital régulièrement, car au bout de la première année, les greffés ont une consultation que deux fois par an, alors que le rythme d'administration des IgIV est d'au moins toutes les quatre mois. Voilà pour cette contribution, puisqu'ils finissent sur la comparaison par rapport aux deux thérapeutiques actuelles.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Ariane.

M^{me} le Pr MALLET, membre de la CT. - Merci. Je vais être assez brève, parce que beaucoup de choses ont été dites. La demande d'extension d'AMM concerne le délai à partir duquel on peut administrer ZUTECTRA, c'est-à-dire une semaine après la greffe au lieu de six mois lors de la première AMM en 2009.

Juste quelques chiffres, avant la mise en œuvre de la prévention de la réinfection du greffon, le taux de réinfection était supérieur à 80 %, avec une perte du greffon dans un pourcentage de cas très important, puisque la survie des greffons était inférieure à 40 % à cinq ans. Actuellement, le taux de réinfection est inférieur à 5 %. L'indication concerne un petit nombre de patients, puisqu'on estime actuellement, avec la vaccination, que le nombre d'indications de transplantation pour maladie associée au virus B a beaucoup décru. Il est en gros de l'ordre de 60 à 70 par an.

La stratégie thérapeutique de prévention de la réinfection du greffon est bien établie depuis une quinzaine d'années, et il y a eu des petites modifications concernant la durée

d'administration des immunoglobulines dans les dernières recommandations déjà publiées, qui sont celles de 2020. En pré-greffe, bien sûr, traitement de tous les patients inscrits sur la liste d'attente par un analogue nucléotidique de troisième génération. L'objectif premier est de permettre aux patients de sortir de la liste en améliorant la fonction hépatique. C'est un objectif qui est atteint assez souvent. Le deuxième objectif est de prévenir le risque de réinfection après-greffe.

Comme vous l'a dit la cheffe de projet tout à l'heure, le risque de récurrence virologique après-greffe a été bien stratifié, avec des patients à risque faible, comme vous le voyez dans les recommandations de la Société européenne de transplantation publiées en 2020. Ce sont les patients qui ont un ADN du virus B indétectable avant la greffe, ce qui correspond d'ailleurs au périmètre de l'AMM, et chez qui il est désormais recommandé une prophylaxie post-greffe associant les analogues nucléotidiques et les immunoglobulines, pendant une durée qui peut se limiter à quatre mois.

Le deuxième groupe de patients sont les patients à haut risque virologique de récurrence, qui sont les rares patients qui ont un ADN du virus B détectable en pré-greffe, et c'est devenu vraiment une situation assez rare ; les patients qui font un épisode de réactivation virale aiguë sur une cirrhose virale B, c'est également une situation rare. Chez ces patients dits à haut risque, ADN du virus B détectable en pré-greffe ou réactivation virale aiguë sur hépatopathie chronique virale B, la stratégie recommandée actuellement, c'est les analogues nucléotidiques associés aux immunoglobulines dirigés contre l'hépatite B pendant un an après négativation de l'ADN du virus B.

Enfin, il y a des populations spéciales et c'est le dernier groupe, ce sont essentiellement les patients co-infectés par le virus de l'hépatite D et les patients peu observants. Il est recommandé chez eux une double prophylaxie associant les analogues nucléotidiques et les immunoglobulines, cette fois-ci à vie.

Juste un mot sur les recommandations 2025 de l'Association européenne pour l'étude du foie qui seront publiées prochainement. Elles sont pour l'instant confidentielles. C'est simplement pour vous dire que ces recommandations sont en accord avec les indications précédentes que je vous ai détaillées. Cependant, il n'est pas précisé chez les patients qui sont à faible risque virologique de réinfection, c'est-à-dire ceux qui sont à ADN négatifs, qui n'ont pas de co-infection par le virus D et qui sont observants, dans quel délai l'arrêt des immunoglobulines est possible, bien que cette possibilité soit bien sûr laissée ouverte. Pourquoi cela ? Parce qu'on se rend compte qu'aujourd'hui, les pratiques dans les centres de transplantation sont assez diverses quant à la durée de l'administration des immunoglobulines chez ces patients.

En synthèse, les immunoglobulines sont bien entendu recommandées. Il y a un comparateur qui est un CCP, ce sont les immunoglobulines IVHEBEX administrées par voie intraveineuse, mais qui nécessitent une administration en séjour hospitalier. Le besoin médical est partiellement couvert.

L'étude ZEUS que la cheffe de projet vous a détaillée est une étude qui a près de 15 ans maintenant. C'est une étude mono-bras, en ouvert, sur 18 centres qui inclut 49 patients. Ces patients avaient pour caractéristique d'être ADN négatif avant la greffe, bien sûr ADN négatif après la greffe. Le traitement a été instauré après clairance de l'antigène HBS en post-greffe, précocement. Cette clairance intervient soit avant la fin de la première semaine, soit avant la fin de la deuxième semaine, raison pour laquelle le traitement pouvait être commencé en fin de première semaine ou en fin de deuxième semaine.

Les schémas d'administration en termes de rythme et de posologie pour les immunoglobulines anti-VHB, ZUTECTRA, étaient laissés à la discrétion de l'investigateur avec pour objectif de maintenir tout au long de la durée de l'étude un titre protecteur d'anticorps anti-HBS qui est consensuellement défini par un taux supérieur à 100 unités par litre. Le critère de jugement était le taux d'échec à la semaine 24, défini par une estimation de ce taux d'anticorps anti-HBS inférieur à 100 unités par litre à un moment, quel qu'il soit, entre l'instauration du traitement et la fin de la période de suivi.

Très brièvement, les patients qui ont été inclus recouvraient à peu près l'ensemble des indications de transplantation pour une maladie associée au virus B, comme vous le voyez, 91 % de cirrhose. Dans la moitié des cas, ces patients avaient également un carcinome hépatocellulaire. Vous voyez qu'il n'y avait qu'un patient ayant un épisode d'insuffisance hépatique aiguë sur hépatopathie chronique, ce qui reflète la réalité de ce que nous observons. Un peu moins de la moitié des patients étaient co-infectés par le virus de l'hépatite D. Ce sont donc ces patients qui font partie des patients ayant une indication du traitement par immunoglobuline à vie.

Comme cette étude a une quinzaine d'années, un certain nombre de patients étaient encore traités ou avaient reçu des analogues nucléosidiques de première ou de deuxième génération, qui sont générateurs de mutations de résistance. On est donc dans une situation virologique dans cette étude un peu moins favorable que ce que l'on a actuellement, où l'ensemble des patients ont reçu ou recevront exclusivement des analogues nucléosidiques de troisième génération, pour lesquels on n'a pas de résistance.

Le taux d'échec était de 0 %, avec un intervalle de confiance dont la borne supérieure était inférieure à la borne supérieure de l'écart type défini dans le calcul des effectifs. En critère de jugement secondaire, et c'est exploratoire, quelques données montrent que l'auto-administration était largement faisable après le programme d'éducation thérapeutique dans un délai de quatre à cinq mois. Il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance.

Les limites ont été données par la cheffe de projet. C'est une étude mono-bras, en ouvert, l'effectif est faible et le suivi est limité à six mois. La population est restreinte aux patients ADN virus B négatif avant greffe et en post-greffe immédiat après clairance de l'antigène HBS, mais ça représente tout de même la majorité des patients greffés. Le critère de jugement est pertinent pour ce qui concerne l'indication de prévention de la réinfection du greffon, mais on a une durée de suivi limitée.

En conclusion, comme je vous l'ai dit dans mon rapport, je vous proposais de donner un avis favorable à la demande d'extension avec un maintien du service médical rendu important, un maintien de l'ASMR IV et pas d'ISP.

Je vous remercie. Je suis prêt à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Ariane. Avez-vous des questions ou des commentaires ?
Hugues

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais deux questions. La première est que le laboratoire dans sa vieille AMM n'a pas fourni de données spécifiques, mais il doit y avoir pas mal de données rétrospectives des différents centres de transplantation validant l'intérêt de cette attitude et qui doit donner des chiffres de réinfection sous traitement. Je crois que tu les as évoqués, c'est 5 %.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- C'est en dessous de 5 %. En réalité, les chiffres de réinfection, c'est essentiellement quelques patients non observants, où il y a eu, mais il y en a beaucoup moins maintenant, des taux de réinfections liés à la non-administration des immunoglobulines, initialement avec des greffons qui sont anti-HPC positifs isolés, mais on sort un peu du cadre de l'AMM là.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Même si ce n'est pas une donnée qui a été fournie par le labo, cela lève un peu la restriction sur la durée d'observation de l'étude fournie, je pense.

Ma deuxième question est de savoir si, du fait que ce traitement a démontré qu'il limitait le risque de recours à une retransplantation, cet élément n'est-il pas quelque chose qui pourrait être valorisé par un ISP ?

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- On n'a pas d'études montrant qu'il y a une amélioration de la morbi-mortalité avec l'administration de ZUTECTRA. Cette démonstration a été faite initialement avec l'IVHEBEX et à un moment où la perte des greffons atteignait un taux élevé parce qu'on n'avait pas d'analogues nucléotidiques de troisième génération. Comme je l'ai dit au début, mais je n'ai pas insisté là-dessus, aujourd'hui, on considère que chez les patients à faible risque, et encore une fois, c'est la majorité des patients qui sont transplantés, il est possible d'arrêter les immunoglobulines un mois après la transplantation.

Il faut savoir que les patients sont couverts par les immunoglobulines intraveineuses pendant au moins les 15 voire 25 premiers jours qui suivent la greffe, puisqu'on administre des immunoglobulines intraveineuses pendant les sept premiers jours qui suivent la greffe et que la demi-vie est prolongée.

Aujourd'hui, on a une stratégie de prévention chez ces patients qui repose beaucoup sur les analogues nucléotidiques de troisième génération. La situation a beaucoup changé par rapport à ce qui existait initialement où on avait des molécules qui donnaient lieu à un taux élevé de résistance.

Je voudrais ajouter un point que je n'ai pas donné, mais qui est important. Aujourd'hui, en soins courants, on utilise ZUTECTRA, et depuis la première AMM, on l'utilise également dans la situation qui est beaucoup plus rare, des patients qui arrivent à la greffe avec une virémie qui reste détectable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? La cheffe de projet n'a rien à redire ? Le bureau est arrivé un peu aux mêmes conclusions. On proposait : pas d'ISP, SMR important, ASMR IV, je ne sais pas si ça te va, Ariane.

M^{me} le Pr MALLAT, membre de la CT.- C'était ma proposition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'était ta proposition. Exact, tout à fait. Je propose qu'on vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR important, et ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Stéphanie, je propose que l'on adopte sur table si vous êtes d'accord. OK, très bien, merci.