



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. TAKHZYRO – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne quitte la salle.

(Les représentants de Shire France SA entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de TAKHZYRO après un bref rappel de la chef de projet [REDACTED].

[REDACTED], pour la HAS.- Dans un avis du 15 mai 2019, la Commission de la transparence a analysé TAKHZYRO à base de lanadelumab, administré en sous-cutané.

La Commission a estimé que le SMR était important dans une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM. Il est important dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de première intention bien conduits pendant trois à six mois (correspondant à une utilisation en seconde intention). Le SMR est insuffisant par ailleurs dans le reste de l'indication de l'AMM.

La Commission a, d'autre part, estimé que l'amélioration du service médical rendu était mineure, de niveau IV, dans la prise en charge. Elle motivait ce niveau compte tenu de la démonstration de la supériorité de TAKHZYRO par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs, sur toute la durée de l'étude, de 26 semaines, exprimée en taux mensuel de crises (critère de jugement principal) ; d'autre part de l'absence de données comparatives robustes versus un comparateur actif ; du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparaît favorable avec le recul limité (inférieur à un an) ; et de la praticité de son mode d'administration en sous-cutané.

La Commission a estimé que TAKHZYRO est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Le laboratoire vient en audition pour revoir le niveau d'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le Dr MARQUET (Shire).- Merci de nous recevoir aujourd'hui. Je suis le Docteur Thierry Marquet. Je dirige le département de l'accès au marché des Laboratoires Shire et Takeda. Je suis accompagné du Professeur Olivier Fain et de deux collègues du laboratoire, le Docteur Karima Boudjemia et M^{me} Nathalie Schmidely.

Je ne vais pas rappeler ce qui vient d'être énoncé. Nous sommes là pour proposer à la commission une réflexion autour du niveau d'ASMR pour demander un ASMR de niveau III.

Je cède la parole au Professeur Olivier Fain qui va se présenter à vous.

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Chers collègues, je suis chef de service de médecine interne à l'hôpital Saint-Antoine, mais je suis responsable de centre de référence maladies rares, dans le cadre du centre de référence national qui s'appelle le CREAK. Nous avons un certain nombre de malades puisque nous avons actuellement 237 malades suivis à l'hôpital Saint-Antoine.

Je vous rappelle que l'angioedème héréditaire est une maladie rare, génétique, autosomique dominante liée à un déficit en C1 inhibiteurs, une fraction du complément. Les symptômes débutent en moyenne entre 8 et 12 ans avec certains enfants qui peuvent être touchés dès l'âge de deux ans. Il y a une aggravation à la puberté, puisque c'est hormonosensible. C'est sensible aux œstrogènes pour la femme.

Je ne détaille pas la thérapeutique. Il faut différencier le traitement d'attaque du traitement des crises et le traitement préventif des crises comprenant des androgènes ou des concentrés de C1 inhibiteurs.

La maladie, c'est un cas pour 50 000. On estime qu'il y a 1500 cas en France. Il y en a 800 répertoriés dans le centre de référence. Nous en suivons un quart à l'hôpital Saint-Antoine.

L'angioedème héréditaire est une maladie grave qui peut par une atteinte laryngée interférer sur le pronostic vital. On estime qu'en cas d'atteinte laryngée, qu'il n'y a pas de traitement, il y a 25 % de mortalité par un œdème laryngé. Parfois il y a un œdème de la langue associée. La maladie peut donner des crises douloureuses abdominales responsables de syndrome occlusif ou subocclusif qui durent trois à cinq jours s'ils ne sont pas traités. Tout cela impacte la qualité de vie des patients (vie sociale, vie professionnelle et pour les enfants, vie scolaire).

Le mécanisme d'action du TAKHZYRO est un mécanisme nouveau dans cette maladie. Cela agit spécifiquement sur la kallikreine, enzyme de haut poids moléculaire qui va bloquer la production bradykinine. Le C1 inhibiteur agit aussi bien sur la kallikreine que sur le facteur XII. C'est une thérapie innovante et ciblée sur la kallikreine avec des résultats très intéressants.

Les études à disposition sont au nombre de deux. HELP03 est une étude par groupe parallèle randomisée en double aveugle, contrôlée versus un bras contrôle. Plus de 120 patients ont été inclus dans cette étude avec quatre bras. Le bras le plus efficace, c'est l'anadelumab 300 mg en sous-cutané toutes les deux semaines.

L'étude a été poursuivie par HELP04. Il y a actuellement 212 patients. Pour cette maladie rare, c'est un élément important. Le bras contrôle, c'est le bras de la prise en charge habituelle des crises aiguës à la demande.

Je me permets de vous rappeler la prise en charge des malades avec un angioedème, en tout cas le traitement prophylactique, en dehors du traitement des crises. Le malade fait peu de crises, une par mois ou une tous les trois mois, il a juste besoin d'un traitement des crises, notamment quand elles sont graves (atteintes laryngées ou crise abdominale). Par contre, les malades avec beaucoup de crises, on estime qu'à deux ou trois crises par mois, en fonction de la gravité, notamment si on fait des crises laryngées, il faut un traitement préventif. Les traitements

actuellement disponibles sur les androgènes surrénaliens, le DANATROL, chez la femme, les macroprogestatifs, le LUTERAN. Quand ces traitements ne sont pas suffisants pour contrôler la maladie, on propose les concentrés de C1 inhibiteurs intraveineux, deux fois par semaine. L'autre bras, c'est la prise en charge standard des malades uniquement au moment des crises, c'est-à-dire un traitement séquentiel soit par concentré de C1 inhibiteur soit par le FIRAZIR en sous-cutané.

Voilà les résultats de HELPO3 sur la réduction des crises. Les malades avaient en moyenne entre deux et quatre crises par mois. Dans le bras 300 mg toutes les deux semaines, on arrive à une crise tous les trois mois. C'est impressionnant en réduction du nombre de crises. De fait, cela améliore notablement la qualité de vie des patients. Sur le critère suppression complète des crises, après un état d'équilibre, on obtient 77 % des patients qui n'ont plus de crise. Cette valeur est retrouvée dans l'étude d'extension HELPO4 où plus de 80 % des patients ne font plus de crises. C'est très important. Ceci retentit forcément sur la qualité de vie des patients. Dans le groupe 300 mg toutes les deux semaines, 81 % des sujets ont une amélioration de leur qualité de vie, ce qui est significatif.

Il faut comprendre ce qu'est l'angioedème, notamment son retentissement sur la qualité de vie, notamment l'activité professionnelle. Quand nous avons un œdème très important, on ne peut pas travailler. Dans la vie scolaire, c'est un problème avec cette notion de peur et de honte. C'est une maladie très affichante. Cela agit forcément sur le psychisme des patients. On voit dans ces études que, quel que soit le critère de qualité de vie, il y a une amélioration significative.

Ces deux études sont complétées par une ATU de cohorte débutée en octobre 2018. Il y a 78 patients dans cette ATU de cohorte et 35 analysés avec une durée moyenne d'au moins deux mois. Les résultats sont assez intéressants. Nous avons inclus à Saint-Antoine 12 malades en sélectionnant les malades sur le fait qu'ils avaient des crises graves malgré une prophylaxie par deux injections intraveineuses par semaine de concentré de C1-inhibiteur.

Les résultats confirment les études HELPO3 et HELPO4 avec un nombre significatif de patients. Ils avaient trois crises par mois avant traitement, et on passe à une crise tous les quatre voire six mois. Il faut noter des malades traités pour une crise en traitement d'urgence : nous avons une crise tous les six mois sur ce critère. 7 malades sur 10 n'ont plus aucune crise dans l'ATU de cohorte avec un recul moyen significatif.

Il faut savoir que c'est une sous-cutanée. Cela change la vie des patients. Il faut d'un côté avoir une sous-cutanée tous les 15 jours. C'est 2 ml. Les effets secondaires, c'est une douleur au point d'injection qui n'est pas durable. Dans l'autre possibilité, il y a des concentrés de C1-inhibiteur à l'aise de deux injections intraveineuses par semaine, nécessitant un abord veineux, le plus souvent une infirmière et un temps de préparation, et c'est deux fois par semaine. Des malades ont cela depuis des années avec des problèmes d'abord veineux, de complications septiques et de complications thrombotiques. Le TAKHZYRO n'est pas un dérivé du sang. C'est important, car

nous avons eu ces derniers mois des problèmes d'approvisionnement de C1-inhibiteurs comme d'immunoglobulines intraveineuses. La tolérance est tout à fait satisfaisante.

L'arrivée de TAKHZYRO a transformé déjà pour nos malades... Pour les 12 malades suivis à Saint-Antoine, un a fait une crise très modérée et un autre une crise plus importante le premier mois. Depuis, ils n'ont plus aucune crise. Les plus anciens ont sept mois de recul. Cela ne s'est jamais vu dans leur vie personnelle alors qu'ils ont uniquement une injection sous-cutanée toutes les semaines.

Le TAKHZYRO apporte dans la qualité de vie des patients, dans la prise en charge prophylactique, comme l'a fait le FIRAZIR dans les crises aiguës. D'ailleurs, il vient d'avoir un ASMR III alors qu'il avait un ASMR IV.

La stratégie thérapeutique va être modifiée par l'arrivée de TAKHZYRO. Nous travaillons sur le protocole national de diagnostic et soin avec le centre national de Grenoble. En traitement prophylactique en première intention, il faut garder les médicaments oraux, type DANATROL, sachant que chez la femme et l'enfant, il est compliqué de donner des androgènes, mais en cas d'échappement, il faut passer le TAKHZYRO avant les concentrés de C1-inhibiteur du fait de l'efficacité et de la facilité d'utilisation.

Des études se poursuivent chez l'enfant. Actuellement, dans les études, c'était à partir de 12 ans. Il y a des études en cours chez l'enfant de 2 à 12 ans. Nous avons des enfants qui font des crises dès l'âge de deux ans avec des crises abnormales qui les amènent aux urgences pour des intraveineuses. C'est une maladie très invalidante. Ce traitement est une vraie innovation thérapeutique, une thérapie ciblée, qui améliore la qualité de vie. Le témoignage que l'on a de nos patients est qu'ils ont oublié la maladie. Certains malades faisaient trois crises par semaine et n'ont pas eu de crise depuis huit mois. C'est un changement pour nos patients. Je vous remercie.

M. le D^r MARQUET (Shire). - Merci Professeur Fain. Oublier la maladie. Nous proposons une innovation thérapeutique. Je n'énumère pas à nouveau les items qui sont ici. Nous sollicitons votre réflexion autour d'une ASMR de niveau III. Nous vous remercions pour votre attention et sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup pour cet exposé très complet et très informatif, évidemment.

Nous sommes bien conscients du fait que c'est un traitement innovant, une thérapie ciblée extrêmement intéressante avec des effets spectaculaires chez le patient. Nous étions très sensibles au fait que vous nous présentiez des résultats d'ATU de cohorte, remarquables. C'est très rare, et cela mérite d'être souligné. 81 patients, des données exploitables. Nous l'avons pris en compte dans l'évaluation et pour établir le projet d'avis.

Donc, nous reconnaissons le progrès thérapeutique important apporté par TAKHZYRO. D'ailleurs, il a un ASMR IV. C'est quand même important, pour nous, d'accorder un ASMR IV. Il faut vraiment que l'on soit sensible au progrès thérapeutique apporté par le médicament.

Vous avez fait une étude randomisée en double aveugle. Il n'y a pas de vrai comparateur. Ce n'est pas simple, mais une comparaison à CINRYZE aurait été possible. Cela n'aurait pas été du double aveugle à proprement parler, mais cela aurait peut-être apporté un élément de comparaison pour évaluer le bénéfice apporté sur TAKHZYRO.

Le deuxième point, c'est la notion de qualité de vie. Cela arrive dans vos critères mais tard. Du coup, on ne peut pas le prendre en compte pour évaluer le médicament. C'est dommage, car la qualité de vie est un critère très important pour évaluer le progrès sur un médicament de ce type.

C'étaient nos deux remarques qui avaient fait que nous avons accordé un ASMR IV et non pas un ASMR III. Je vais laisser la place aux questions, mais c'étaient les deux remarques préliminaires que je me permettais de faire.

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Le comparateur aurait pu être le CINRYZE, mais deux injections intraveineuses plus une sous-cutanée s'il y a un groupe placebo, c'est difficilement acceptable pour les patients d'avoir deux injections intraveineuses par semaine d'un placebo sur une durée longue. Le bras contrôle, c'est le bras qu'on a chez les gens qui n'ont pas de prophylaxie : c'est le traitement de la crise.

Sur la qualité de vie, notre expérience est limitée à Saint-Antoine, 12 malades... C'étaient les plus graves. Ils avaient tous une prophylaxie intraveineuse plus ou moins longue. Ils avaient au minimum deux injections par semaine et même certains trois. Il y a eu un problème d'approvisionnement des concentrés de C1-inhibiteurs depuis quelques mois, et nous avons une molécule qui a une durée de vie plus courte. Les malades, malgré trois injections intraveineuses, continuaient à faire des crises. Il y a un malade hier qui me disait : « Je faisais trois crises par semaine. Cela fait huit mois que j'ai du TAKHZYRO, et je n'ai pas fait une crise depuis huit mois. » Vraiment en termes de qualité de vie, c'est incomparable. Nous l'avons vu. J'ai l'expérience de l'angioedème depuis une quinzaine d'années. Nous avons vu apparaître l'ESTERAZINE (C1-inhibiteur). Nous avons vu apparaître le FIRAZIR qui traite la crise. Cela a déjà amélioré la qualité de vie des patients qui devenaient plus autonomes. Ils ont une sous-cutanée et ils emportent leur ampoule de FIRAZIR dans leur sac à dos et font le tour du monde sans aucun problème alors qu'avant, ils ne voulaient pas sortir du périmètre autour de l'hôpital. Là le fait de ne plus avoir de crise pendant six à huit mois, c'est formidable pour eux.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une opportunité formidable pour avoir une belle étude de qualité de vie avec des critères objectifs. C'est dommage !

M^{me} le D^r DEGOS.- D'après ce que vous dites et votre expérience de l'ATU de cohorte, les patients quittent la consultation avec des ampoules en sous-cutané qu'ils s'administrent eux-mêmes.

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Oui, il y a le côté auto-administration, ce qui était le cas déjà pour le FIRAZIR, on apprend aux malades à injecter du FIRAZIR pour la crise aiguë. Le volume est plus faible. C'est 2 ml. On leur apprend pour la première injection, et ils sont totalement autonomes et font une injection tous les 15 jours. C'est très pratique par rapport à une intraveineuse. Il faut trouver l'infirmière ou aller aux urgences pour les enfants. Les parents ne veulent pas faire d'intraveineuse, parce que c'est lourd pour eux, même si certains sont éduqués. J'ai des enfants qui vont aux urgences à chaque crise.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'étude pivot n'a pas été faite par vous, mais ils auraient été bien inspirés de prendre cela comme critère de jugement.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi nous avons reconnu un intérêt de santé publique pour le produit. C'est fort et rare.

M. Le P^r MERCIER.- Dans l'article du JAMA du 27 novembre, on insiste sur le fait que 11,9 % des malades ont développé des anticorps, certes à bas niveau, et que le recul n'est que de 26 semaines. Donc, on avait quelques questions sur le long terme. Avez-vous d'autres informations à nous apporter là-dessus ?

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Non. Je ne sais pas si le Docteur Boudjemia a des informations. Ce que l'on sait par analogie avec d'autres maladies, notamment pour des biothérapies, des anti-TNF, où les malades développent des anticorps, cela ne diminue pas l'efficacité. Sur le TAKHZYRO, je n'ai pas de réponse.

M^{me} le D^r BOUDJEMIA (Shire).- Dans l'étude, des patients ont développé des anticorps. Tous les anticorps étaient non neutralisants. Ils ont disparu spontanément avec aucun impact ni sur l'efficacité ni sur la poursuite du traitement. Il y a eu un suivi tout au long de l'extension. Il n'y a pas eu de survenue supplémentaire d'anticorps neutralisants.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'étude a inclus des patients en fonction d'un nombre de crises et pas nécessairement en fonction de la sévérité de ces crises. Est-ce que vous mettez les traitements en fonction d'un nombre et/ou d'une sévérité ?

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Le traitement prophylactique, qui peut être oral dans un premier temps, c'est au moins trois crises par mois, mais certains patients ont deux crises par semaine. Le fait d'avoir une atteinte laryngée avec un risque vital de 25 % de décès, c'est une indication assez formelle à un traitement de fond. Cela dépend aussi de l'activité professionnelle du sujet. Si des gens voyagent, il est compliqué de ne pas donner des traitements de fond. Les médicaments de la crise ne sont pas disponibles partout dans le monde.

M^{me} le D^r BOUDJEMIA (Shire).- Je voudrais ajouter que dans la population incluse dans l'étude HELP, 64 % de la population avaient présenté au moins une atteinte laryngée avant. Aujourd'hui, selon l'article paru en 2004 et en 2013, au moins 50 % (je parle sous votre contrôle) des patients qui présentent une atteinte laryngée peuvent en avoir une autre dans le courant de leur vie.

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Il faut se rendre compte du fardeau de la maladie avant que ces traitements n'existent. On trouve, dans les familles, des gens de 40 ans qui décèdent d'une atteinte laryngée. Il faut comprendre la gravité de ces atteintes laryngées.

M^{me} le D^r DEGOS.- La gravité est familiale. Il y a des familles sont plus graves que d'autres ou c'est imprévisible ?

M. le P^r FAIN, pour Shire.- C'est totalement imprévisible. Ils n'ont aucune crise, et puis ils ont une crise laryngée. Cette maladie est très étonnante. La présentation clinique peut être très variée, dans une même famille, avec un même déficit... On peut faire à tout moment un œdème laryngé ou une crise abdominale. Chez l'adulte, c'est plutôt des crises abdominales qui sont quand même très invalidantes, car c'est un syndrome subocclusif. C'est très sensible aux injections de FIRAZIR. Cependant quelques crises nécessitent des injections intraveineuses. Une des malades a fait appel au SAMU pour l'amener dans un hôpital proche et a nécessité une hospitalisation. Le fait de ne pas avoir de crise évite cette lourdeur de la pathologie.

M. le P^r MERCIER.- Vous avez précisé en anecdote que certains de vos malades avaient huit mois sans crise. Quel est le recul le plus long qui nous permettrait de convenir les critiques internes de l'article du JAMA disant que le recul n'était que de 26 semaines ?

M. le P^r FAIN, pour Shire.- L'ATU de cohorte, c'est octobre 2018. Effectivement, les malades ont été inclus assez vite. On a au moins six mois de suivi sans crise. Cela ne s'est jamais vu dans notre pratique quotidienne : des malades ne font plus de crise, alors qu'ils en faisaient trois par mois malgré une prophylaxie intraveineuse.

Les malades m'ont dit : « J'ai oublié la maladie. » La qualité de vie au quotidien... C'est le ressenti de tous les experts du CREAM. Les malades n'ont plus de crise.

M. le P^r MERCIER.- La bonne nouvelle pour les pédiatres, c'est qu'une étude est en train d'être menée chez les enfants. Enfin !

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Oui.

M. le P^r GUILLOT.- Je manifeste des regrets. Sur la qualité de vie, il est évident qu'avec l'approche de cette molécule, la qualité de vie allait être impactée. C'était une hypothèse très forte. La mettre seulement en critère secondaire exploratoire, c'est vraiment catastrophique. Cela pouvait presque être un critère principal ou le premier critère secondaire hiérarchisé. Nous aurions eu quelque chose de robuste obligatoirement. Je n'ai pas votre expérience, mais nous voyons très régulièrement ce type de patients, côtoyant le centre de compétence. C'est complètement changé pour la vie du patient. Malheureusement, sur les critères que nous devons analyser ici, nous ne sommes vraiment pas dans les clous. Comme l'a dit le Président, nous avons reconnu l'importance du produit avec l'ASMR IV. Nous avons reconnu aussi l'intérêt de santé publique, qui est une reconnaissance relativement rare dans la Commission. Ce sont des éléments importants et valorisants pour votre produit. Mais à l'avenir, il faut vraiment faire attention aux objectifs des études. L'étude dessert le produit. Je suis un peu caricatural.

M. le P^r FAIN, pour Shire.- Cependant, quand on passe de trois crises par mois à une tous les trois mois ou une tous les huit mois, il y a un impact sur la qualité de vie.

M. Le P^r GUILLOT.- On est d'accord pour le praticien, mais pas pour l'analyse du dossier.

M^{me} SCHMIDELY (Shire).- Si je peux me permettre, la qualité de vie a été évaluée dans l'étude HELPO3 en comparatif dans les quatre bras. Certes, c'est un critère secondaire non hiérarchisé, mais cela reste un critère secondaire sur une échelle spécifique de la maladie, une échelle validée que vous a présentée le Professeur Fain.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons délibérer.

(Les représentants de Shire France SA quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous des remarques ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je vais changer de discours. C'est la difficulté dans ces dossiers. Nous avons des dossiers de qualité médiocre sur le plan de la méthodologie, y compris sur des produits qui apportent des progrès considérables. C'est la difficulté de l'exercice. Si nous ne devons qu'analyser la qualité méthodologique, nous mettons les éléments dans un ordinateur et l'intelligence artificielle nous dira le SMR et l'ASMR rapidement. Nous n'aurons plus de difficultés avec les déplacements Havas, puisque l'ordinateur remplacera cela.

La deuxième difficulté, c'est que nous sommes obligés de tenir compte de l'avis des patients. Cela peut perturber notre jugement méthodologique.

Très clairement, dans cette maladie, où nous sommes obligés de faire des produits dérivés du sang (avec les problèmes d'approvisionnement que cela comporte) par voie intraveineuse, régulièrement, à chaque crise nous avons un anticorps monoclonal qui se fait en sous-cutané, en auto-injection, même si la démonstration n'est pas optimale, nous avons quelque chose qui change complètement la prise en charge des patients.

De mon point de vue, nous sommes au niveau du III comme je l'avais voté il y a 15 jours, trois semaines ou un mois. On est typiquement sur le genre de dossier mal ficelé. Ne pas mettre la qualité de vie comme premier critère hiérarchisé, c'est un non-sens. Nous allons pénaliser le produit, parce que je ne pense pas que la Commission va changer son vote, même si je l'espère, parce que nous avons une méthodologie un peu limite.

J'espère que nous pourrions nous rattraper avec des produits comparables par voie orale, qui vont arriver, mais nous sommes sur un changement de paradigme.

J'ai eu dans le service à hospitaliser des femmes enceintes qui font des crises tous les deux jours malgré les injections de FIRAZIR. Les crises sont moins fortes. Quand nous pourrions mettre ces gens avec cette prévention long terme, avec un produit de ce type, nous leur modifierions complètement la vie.

De mon point de vue, même si le III est une note très élevée, je pense que ce produit le mérite.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une pénalisation relative. Ils ont IV avec ISP.

M. le P^r CLANET.- Bernard, j'entends ce que tu dis, en tant que médecin. À mon avis, deux éléments sont à discuter. Tu as dit qu'il était mal ficelé sur le plan méthodologique. C'est un sujet que nous discutons abondamment ici. Deuxièmement, nous avons un recul court. Je serais heureux de voir que ces patients, dans deux ou trois ans, ont la même qualité de vie et qu'il n'y a pas progressivement une baisse de l'efficacité du traitement.

Dernier point, il y a un élément pédagogique également. Quand les laboratoires mettent en place des études, ils le font uniquement pour discuter de l'AMM et le problème derrière de ce que nous allons faire, nous faisons des études courtes, etc., et nous avons des dossiers qui ne sont méthodologiquement pas suffisamment bien ficelés, et nous sommes en difficulté, puisque nous sommes médecins... Il y a un côté pédagogique qui fait que pour moi, dans l'immédiat, je n'ai pas très envie de changer même si j'entends tout ce que tu as dit.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour appuyer, il s'agit d'injection sous-cutanée, et l'ASMR va pénaliser le laboratoire, mais pas les patients qui partent avec le médicament de l'hôpital et pourront en disposer.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas de problème sur l'accessibilité, la liste en sus, etc. Il a un ISP. Mais je pense que c'est un changement complet de la prise en charge de ces patients. J'entends la pédagogie, le côté bref du recul. Je pense que cela vaut le coup de défendre le produit.

Je pense que la Commission ne changera pas d'avis, même si je l'espère, mais elle est toujours sage.

M. le P^r THIERRY.- Pour celui-là et les suivants, est-il éthiquement acceptable de réaffecter le bras comparateur à un placebo ? N'y a-t-il pas une perte de chance ? Ne faut-il pas utiliser le standard of care ? Il y a une maximisation d'effet, mais cela pose quand même une question éthique.

M. le P^r GUILLOT.- En cas de crise, ils ont le standard of care.

M. le P^r GUYFFIER.- Non, prévention des crises.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes d'accord. La difficulté, c'était beaucoup d'injection placebo par voie veineuse. C'est un peu lourd. Ils auraient pu faire de l'ouvert. Nous aurions critiqué l'ouvert, mais nous aurions peut-être moins critiqué l'ouvert que le placebo.

M. LE PRÉSIDENT.- Probablement.

M. le D^r VANIER.- Je reviens sur la position des résultats de qualité de vie. Je suis d'accord avec le fait qu'idéalement, il aurait été mieux de le placer en critère secondaire plus haut. Après, je voudrais tempérer un peu. On demande de hiérarchiser les critères pour la gestion du risque

alpha, mais en statistique, il n'y a pas que le risque alpha mais aussi le risque bêta. Il n'est pas clair ce qu'il faut faire sur les critères secondaires. Plus on essaie de prendre le moins de risques alpha et plus on perd en puissance. Sur cette étude spécifiquement, j'ai du mal à ne pas dire que peu importe la position du critère de qualité de vie, les résultats étaient assez clairs. Quand nous voyons les résultats sur les échelles, le résultat est quand même relativement clair, d'autant plus que je trouve qu'ils ont fait une analyse relativement propre par rapport à ce qui se fait sur ces scores. Ils ont défini une différence minimale pertinente d'un point de vue clinique, et ils ont regardé individuellement la proportion de gens qui passent cette barrière. C'est une façon relativement interprétable et moderne de regarder ces scores. Je trouve que le résultat est très clair quand nous voyons les différences de proportion entre les groupes. Même si c'est un critère uniquement exploratoire, j'ai du mal à me dire qu'il faut juste jeter ce résultat sous prétexte que c'est un critère exploratoire. Le résultat est assez clair mais si (je suis d'accord) il aurait dû être placé plus haut.

M. le D^r KOUZAN.- J'appuie en ce sens. Le deuxième critère, ce sont les crises qui amènent aux urgences. Il y a un gros différentiel. On est en face d'un médicament qui change la donne dans la maladie et justifie l'ASMR III eu égard à ce que j'ai vu passer ces six derniers mois. Il n'y a pas beaucoup de médicaments comme ça.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un veut-il s'exprimer davantage ?

(Réponse négative)

Nous passons au vote.

L'ASMR demandé est de niveau III. Qu'en pensez-vous ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 8 voix

ASMR IV : 13 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être qu'au regard de vos discussions, dans le libellé de l'ASMR, je propose de rajouter un argument sur l'absence de données robustes de qualité de vie et le regret que ces données aient été exploratoires ou vous voulez le laisser comme cela ?

M. le D^r VANIER.- Je trouve les données robustes. Après, c'est...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le regret de la Commission que le critère de jugement de qualité ait été positionné comme critère exploratoire ? Si vous le souhaitez, c'est pour être fidèles à vos discussions.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne suis pas certain que ce soit la raison qui a empêché de passer de IV à III.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je ne suis pas sûr non plus, car je ne sais pas ce que nous avons dans la tête au moment où nous avons discuté. Mais sur le plan pédagogique, l'intervention de Bernard est très importante par rapport au laboratoire. Nous avons un rôle pédagogique. Cela ne fait pas longtemps que je comprends ce qu'est la hiérarchie des critères secondaires. C'est une démarche nouvelle et innovante en termes temporels. Il faut renforcer le message qu'il faut l'intégrer. À travers les avis, c'est important de le faire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'était une proposition. Nous pouvons laisser le libellé. C'est argumenté sur l'absence de comparaison. Vous êtes sur une ASMR IV compte tenu de quatre arguments : la démonstration de la supériorité du médicament par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines, exprimée en taux mensuel de crises (critère de jugement principal), l'absence de données comparatives robustes versus un comparateur actif, le profil de tolérance de TAKHZYRO favorable avec toutefois un recul d'administration inférieur à un an, et la praticité de son mode d'administration en sous-cutané.

M. LE PRÉSIDENT.- Voulez-vous ajouter quelque chose ?

M. Le P^r GUILLOT.- Compte tenu de l'intervention d'Antoine, à qui je reconnais une certaine compétence sur l'interprétation des critères secondaires et autres, il est dommage dans l'ASMR de passer complètement la notion de qualité de vie. C'est clairement ce qu'il a mis très précisément. Nous le constatons.

Dans l'ASMR, l'amélioration de la qualité de vie, certes avec une démonstration peu robuste, justifie que l'on ne soit pas sur le V. Il faut le citer de manière modeste. Si cela avait été colossal, nous serions passés à III.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut le mettre avec la tolérance et le recul faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous étions assez proches du III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ferait une amélioration de la qualité de vie observée et considérant son caractère exploratoire.

M. Le P^r GUILLOT.- Voilà ! Une telle phrase, cela va bien.

M. le P^r VANIER.- Le dossier me donne la sensation, pour le coup, qu'ils ont pris la stratégie habituelle de mettre en critères secondaires d'autres choses puisqu'il pensait que ce serait plus simple de montrer un effet alors que la qualité de vie, c'est compliqué. Pas de bol, ils ont de bons résultats sur la qualité de vie alors qu'ils ne l'ont pas placée à la bonne position. Ils ont été très frileux.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour notre commission, c'est un critère de plus en plus important. J'espère que les industriels vont le comprendre. C'est un critère important et quantifiable.

M. le D^r VANIER.- Faire passer le message d'être moins frileux, ce serait une bonne chose.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le fait de reconnaître un intérêt de santé publique montre une prise en compte de ce critère de qualité de vie. Nous considérons qu'il y a un impact dans le parcours de santé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Un point de doctrine sur la qualité de vie, c'est écrit et affirmé. Vous estimez que la qualité de vie contribue à l'évaluation de l'effet clinique du médicament. Il est rappelé ce que vous attendez. Et en fin de paragraphe, il est expliqué que l'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes ou en cas de fin de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est de façon générale. Là, il est important de souligner que l'on en a mais que, etc.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a un autre point que je vous propose de rajouter au regard de vos discussions : dans la place dans la stratégie, rappeler que vous soulignez la courte durée de suivi dans les études cliniques, limitée à six mois. C'est dans l'ASMR. Mais dans la place dans la stratégie, nous le mentionnons également. Cela n'y est pas. Je propose de l'ajouter. C'est un point important.

M. Le P^r GUILLOT.- Sans prolonger le débat, je voudrais rebondir sur ce qu'a dit Michel concernant le design des études. Le représentant de l'ANSM n'est pas là. Il y a un vrai message à faire passer aux industriels sur le fait que quand ils ont une stratégie de développement, il y a plusieurs coups à voir, pour la France notamment, l'AMM et aussi le coût du remboursement. Je suis sidéré, quand je vois passer des discussions précoces à l'ANSM sur le protocole, du caractère complètement obtus de beaucoup de laboratoires sur la nécessité de voir le coup d'après. On a une pédagogie à avoir vis-à-vis de l'ANSM qui en est consciente mais aussi du LEEM pour que les stratégies de développement voient l'ensemble de la linéarité d'un produit. Sinon, nous serons sans arrêt dans ce genre de difficultés. Nous avons une AMM. Tout le monde est content. Mais les critères nécessaires en France pour l'accès au remboursement ou un remboursement optimal, nous ne les avons pas, et tout le monde est en difficulté, les professionnels et les patients. Encore une fois, les patients ne sont pas en difficulté ici.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Je suis sensible au fait que tu parles de réfléchir au coup d'après. Nous pouvons difficilement faire mieux que ce que l'on fait actuellement : en discuter en commission, valoriser ou pénaliser un médicament en fonction de données solides sur la qualité de vie. Dès que je parle n'importe où d'évaluation telle qu'elle est comprise par la CT, je parle à chaque fois de la qualité de vie, de l'importance pour nous. Les industriels commencent à évoluer. Nous avons des dossiers qui datent d'études conçues il y a deux ans. Il y a plus qu'un frémissement. Les industriels le savent. Quand on les rencontre dans les rencontres itératives avec les dirigeants, nous le resoulignons régulièrement. Cela va évoluer. C'est vraiment important. La qualité de vie, quand même, c'est majeur !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes d'accord pour adopter ?

M. LE PRÉSIDENT.- À condition d'ajouter la notion sur la qualité de vie dans l'ASMR et le suivi au long cours. C'est adopté.

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

