



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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 – Inscription

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Lengliné peut revenir avec nous.

Vous allez entendre au téléphone M^{me} Claire de Moreuil qui est entendue dans le cadre de l'audition qui permet à la charte de l'expertise sanitaire, puisqu'elle a un lien qu'elle vient de contracter avec le laboratoire et avec le produit pour la participation à un essai clinique.

(L'expert est joint au téléphone.)

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que vous nous entendez mieux ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous examinons TAKHZYRO. La chef de projet va s'exprimer, [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.-** C'est une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de TAKHZYRO, 300 mg, une solution injectable à base de lanadelumab, administré par voie sous-cutanée. C'est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important dans une indication restreinte, à savoir la prévention systématique des crises d'angioedème chez les patients âgés de plus de 12 ans qui présentent des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire de type 1 et 2, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. En effet, l'indication de l'AMM est la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les patients de 12 ans et plus.

Le laboratoire revendique une amélioration du service médical rendu importante, de niveau II, par rapport à la stratégie thérapeutique.

Il estime également que TAKHZYRO est susceptible d'avoir un ISP et positionne son médicament comme son médicament de première intention dans le champ restreint du remboursement revendiqué.

Dans l'indication de l'AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de TAKHZYRO incluent les progestatifs chez la femme, l'acide tranexamique qui est utilisé hors-AMM, le danazol qui ne peut pas être utilisé chez la femme ou l'enfant, et CINRYZE, un inhibiteur de la C1 estérase humaine administré par voie intraveineuse.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni trois types de données : une étude de phase III comparative versus placebo qui était randomisée en double aveugle et en groupe parallèle, sur une durée 26 semaines avec comme critère de jugement principal, le nombre de crises

confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude exprimé en taux mensuel de crise.

Il a fourni une étude d'extension d'évaluation de la tolérance à long terme et des résultats intermédiaires, sachant que l'étude est prévue sur une durée d'un an. Elle est toujours en cours. Il a également fourni une comparaison indirecte qui a comparé TAKHZYRO à CINRYZE.

Le laboratoire va nous faire parvenir d'ici la fin du mois une analyse de données d'ATU portant sur 70 patients traités dans le cas de l'ATU. Elles vous seront présentées lors de la prochaine commission du 15 mai.

Pour ce dossier j'ai fait appel à Claire de Moreuil du CHU de Brest. Julien Danman a également regardé le dossier et vous avez une contribution de l'association AMSAO.

M^{me} le D^r de MOREUIL. - Ce nouveau médicament propose un traitement prophylactique au long cours de l'angioedème bradykinique de type 1 et 2 se justifie par le fait de la gravité potentielle de cette pathologie à risque d'angioedème avec localisation laryngée avec des cas d'asphyxie potentiellement mortelle et la pénibilité au long cours de cette affection qui peut apparaître dans les premiers mois de vie et qui peut être source de douleur répétée lors de crises abdominales (c'est en particulier chez la femme) et donc source d'absentéisme et de détérioration de la qualité de vie.

Comme vous le savez, il existe des traitements de fond oraux, proposés pour l'angioedème héréditaire, l'EXACYL, les progestatifs pour la femme et le danazol pour l'homme. Quand les patients ne répondent pas à ces différents traitements, la seule solution est l'administration de CINRYZE, médicament dérivé du sang délivré par le même laboratoire, Shire, qui s'administre par voie intraveineuse. Il pose des soucis pour l'administration au long cours avec toutes les complications qui peuvent être posées par ces voies d'abord veineuses, avec plus récemment, un an et demi, des tensions d'approvisionnement de ce médicament.

Celui-là arrive à ce moment-là. Les deux études de phase III d'efficacité présentées, HELP-03 et HELP-04, sont très convaincantes. Shire a évalué le médicament selon trois posologies, avec une posologie maximum de 300 mg sous-cutanés toutes les deux semaines qui apporte la meilleure efficacité : l'efficacité de plus de 80 % de réduction des crises d'angioedème. Et lorsqu'on étudie les effets au long cours, donc à plus de six mois de traitement, avec l'étude d'extension, nous arrivons à plus de 80 % des patientes qui ne font plus aucune crise.

L'efficacité paraît très importante sur ce médicament. Nous notons quelques biais dans les différentes études cependant. L'étude a choisi comme critère d'inclusion des patients toute crise d'angioedème dans les quatre semaines suivant l'inclusion sans exigence de sévérité de crise. Cela paraît un peu léger. Une crise d'angioedème qui va toucher un bras ou une main devrait n'avoir aucune gravité et ne nécessite pas de traitement. C'est la première critique.

La deuxième critique, c'est que le sous-groupe lanadelumab 300 mg toutes les deux semaines est avantagé par le fait que les patients de ce groupe faisaient moins de crises que les deux

autres. Nous pouvons nous demander si le groupe 150 mg toutes les deux semaines n'a pas été désavantagé. Ce sont les principaux biais.

Par rapport à l'étude de comparaison indirecte avec CINRYZE, je ne suis pas convaincue que l'on puisse déterminer une supériorité du traitement via ce mode d'analyse statistique. Il est sûr que le lanadelumab apporte une modalité d'administration beaucoup plus facile pour les patients que le mode d'administration intraveineux, qu'il paraît très efficace et qu'il a une action sur la qualité de vie des patients, puisque cela a été étudié dans les études.

Au total, la population qui est susceptible de recevoir ce produit est faible. Elle serait au maximum de 20 % des patients angioedème, soit au maximum 300 patients. Elle se substituerait au traitement par CINRYZE qui est aussi très coûteux et pas facile d'emploi. Par contre, on n'a aucune donnée sur l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte ou sur les angioedèmes bradykiniques de type 3 et acquis alors que le mode d'action fait penser que ce traitement serait aussi efficace pour ces deux types d'angioedèmes bradykiniques.

En conclusion, le lanadelumab apparaît un traitement efficace de tolérance acceptable en prophylaxie au long cours en deuxième intention de l'angioedème bradykinique de type 1 et 2. Sa facilité d'administration par voie sous-cutanée, possible en auto-administration, le rend, à mon sens, supérieur et préférable au traitement qui existe actuellement, le CINRYZE.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Vous parlez de prophylaxie au long cours dans une population restreinte. Vous pouvez répéter la population à laquelle vous vous adressez parce que l'AMM est assez large.

M^{me} le D^r de MOREUIL.- L'étude n'a évalué que les angioedèmes de type 1 et 2. On a une étude française qui évalue la population à 1500 patients, qui serait au maximum 300 angioedèmes de type 1 et 2 qui pourraient avoir accès au traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela correspond à l'étude ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- L'étude estime une taille de population.

M. LE PRÉSIDENT.- Elle concerne des patients présentant des angioedèmes type 1 et 2 ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Oui.

Les types 3 ne posent en général pas de problème de thérapeutique. A priori, cela ne rajouterait pas beaucoup de patients. Les angioedèmes bradykiniques actifs, associés à des auto-anticorps, sont des pathologies très rares (il y en a une centaine en France au total) et sont très bien contrôlés en général sous EXACYL.

M. LE PRÉSIDENT.- Autrement dit, vous pensez qu'il faut donc restreindre aux angioedèmes 1 et 2 ou que compte tenu de la rareté du 3, cela ne vaut pas la peine de spécifier 1 et 2 ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Pour moi, il ne faut pas restreindre l'indication, puisqu'il peut y avoir des patients qui ne bénéficient pas d'un traitement de fond efficace. Il faut leur laisser la chance d'accéder au traitement.

M. Le P^r GUILLOT.- Sur votre rapport, c'est une question concernant la tolérance éventuellement à long terme et l'immunogénicité de l'anticorps. A-t-on des données ? Quelles les craintes dessus : une perte d'efficacité ou pas ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Nous n'avons pas de données à long terme. Le maximum des études est sur un an. Il n'y a pas de perte d'efficacité sur les études d'extension. Au contraire, nous souhaitons. Les patients qui ne font plus de crise à six mois continuent à ne plus en faire. Le laboratoire espère même pouvoir espacer les injections à toutes les quatre semaines. Je n'ai pas les données des études d'espacement de dose, mais ce serait envisageable. Ce n'est pas choquant du tout.

Quant à l'immunogénicité, il n'y a aucun cas d'anaphylaxie décrit dans les études. C'est vraiment rassurant. Les effets secondaires sont essentiellement des réactions au site d'injection.

M. le P^r NIAUDET.- Quelle est la prise en charge pour les enfants de moins de 12 ans ? Faudrait-il recommander qu'il y ait des études faites chez eux pour qu'ils puissent en bénéficier ultérieurement ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Il est sûr que ce serait intéressant. Le seul traitement qui existe actuellement chez l'enfant, c'est l'EXACYL. Cela ne marche que dans un tiers des cas. Après, c'est CINRYZE. S'il y avait une alternative en sous-cutané, ce serait vraiment bien.

M. le D^r KOUZAN.- Quelle est la différence pharmacodynamique entre le produit que nous examinons, qui est un anticorps, et l'alternative intraveineuse distribuée par le même laboratoire ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Je n'ai pas entendu la question.

M. le D^r KOUZAN.- Quelle la différence entre TAKHZYRO et le produit administré en intraveineux (CINRYZE) ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Le CINRYZE ne fait que remplacer l'enzyme manquante mais a une durée d'action très courte. Souvent il y a une perte d'efficacité entre 48 et 72 heures sans réinjection. Le lanadelumab agit en amont de la cascade de la réaction et donc bloque complètement la production de bradykinine. C'est un peu comme l'EXACYL. Cela agit en amont, et cela a une efficacité durable.

M. le D^r KOUZAN.- Vous, vous le positionnez en deuxième ligne, en deuxième intention ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Oui. Rares sont les patients qui nécessitent des traitements lourds. La plupart soit sont équilibrés sous EXACYL soit ne font pas de crise ou une crise tous les trois mois, six mois. Ils ne justifient pas d'un traitement coûteux au long cours.

Le seul problème, c'est la population qui ne peut pas avoir accès aux traitements d'urgence. J'ai mis comme exemple la population carcérale. Cela peut être quelqu'un sur une île. Je ne sais pas. Ce serait une exception.

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci pour votre rapport.

J'ai une question par rapport à cette notion de gravité des crises. Pour bien comprendre, nous entendons qu'il y a une gravité très variable des crises. J'aurais aimé savoir quel est le pourcentage de crises qui nécessitent une hospitalisation. Et est-ce évalué dans l'étude ? On va nous interroger sur l'ISP.

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Il n'y a aucune évaluation de la charge en soins.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans votre expérience ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- De mon expérience, c'est rare. Les patients qui nécessitent des hospitalisations sont des patients qui ont des comorbidités psychiatriques ou qui ne savent pas gérer leurs pathologies, qui ne sont pas autonomes. La plupart des patients ne sont jamais vus en hospitalisation. Ils peuvent avoir recours au SAMU pour les injections intraveineuses, s'ils sont seuls ou qu'ils n'ont pas une infirmière à côté. Mais cela s'arrête là : une surveillance pendant six heures et ils rentrent à la maison.

Pour ce qui est de la lourdeur en soin des angioedèmes bradykiniques, c'est surtout des angioedèmes médicamenteux (ceux induits par les IEC et les ARA2) où c'est un effet secondaire inattendu, souvent une population âgée avec plein de comorbidités. C'est ceux-là que nous voyons en réanimation le plus souvent. Ce ne sont pas les héréditaires.

M. le P^r GUILLOT.- J'avais une question concernant sur la première et la deuxième intention. Je comprends que pour les patients ayant peu de crises, c'est sans doute disproportionné. Mais sur les traitements de fond à notre disposition, aucun n'est vraiment très confortable. Pour les macroprogestatifs, nous allons avoir le problème des méningiomes qui va nous donner à réfléchir. L'EXACYL, nous sommes hors AMM. Ce n'est jamais très satisfaisant. Nous avons des complications thrombotiques possibles. Danazol, la tolérance n'est franchement pas bonne, surtout au long cours.

Pour les patients avec une forme sévère (qu'est-ce que c'est qu'une forme sévère ? Y a-t-il une définition consensuelle ?), ne serait-il pas plus confortable d'avoir cet anticorps monoclonal directement, en première intention ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- C'est un problème de coût. Nous n'avons aucune donnée au long cours sur la lanadelumab. C'est compliqué de généraliser à toute la population un traitement assez

nouveau. Les effets secondaires au long cours dont vous parlez, du danazol, c'est après des années d'exposition. L'EXACYL, il y a un risque thrombotique théorique, mais en pratique, c'est quand même bien toléré. Et sur les méningiomes, avec les progestatifs, tout cela n'est pas bien clair pour généraliser le lanadelumab et effacer tous les traitements peu coûteux. Cela me paraît trop précoce.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans l'absolu, nous ne donnons pas le comparateur, mais vous êtes parti de dire que c'est un traitement de deuxième intention, clairement ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Oui, il faut le garder en deuxième intention. Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Et après, vous allez donner une stratégie thérapeutique pour la première intention ? EXACYL ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Il faut avoir essayé au moins trois à six mois les traitements de fond de base. Normalement, nous commençons par soit l'EXACYL soit les progestatifs pour la femme. Quand un des deux ne marche pas, on passe à l'autre. Et chez l'homme, c'est EXACYL, danazol. Quand l'un ne marche pas, on passe à l'autre. Au bout de six mois, si ce n'est pas efficace, et que les crises sont fréquentes et d'une intensité suffisante, là, le lanadelumab se justifie, mais pas d'emblée !

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que la primo-prescription ne devrait pas être réservée à des praticiens qui ont l'expérience de cette pathologie ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Aux praticiens hospitaliers ?

M. le D^r KOUZAN.- Je ne sais pas s'il y en a en dehors de l'hôpital, mais des praticiens spécialisés dans la pathologie.

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Des dermatologues peuvent être amenés à voir ce genre de patients. Je pense qu'il faut réserver cela au milieu hospitalier. Le risque est de voir des prescriptions pour des angioedèmes de type 3 qui n'en sont pas. C'est une pathologie où il n'y a pas de marqueur biologique. Il pourrait y avoir une dérive et que finalement, le lanadelumab soit prescrit pour des angioedèmes histaminiques. Il faut une expertise par des centres de compétence/référence.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est d'ores et déjà réservé au milieu hospitalier.

M^{me} le D^r GARNIER.- Par rapport à la qualité de vie, c'est un critère exploratoire, mais elle semblait améliorée, notamment dans le domaine « fonctionnement ». À quoi correspond ce domaine fonctionnement qui améliore la qualité de vie ?

M^{me} le D^r de MOREUIL.- Je n'ai pas entendu.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y avait une question sur la qualité de vie et l'amélioration du critère fonctionnement. Nous voudrions votre avis sur l'amélioration du critère fonctionnement dans la qualité de vie.

M^{me} le D^r de MOREUIL.- L'étude a utilisé une échelle de qualité de vie adaptée. Il y a une amélioration des scores de qualité de vie en lien avec l'absence de crise. Plus de 80 % ne font plus aucune crise. C'est notable. À titre personnel, j'ai mis une patiente sous traitement. Elle faisait une crise par semaine avec absentéisme professionnel. Là, elle ne fait plus de crise du tout. C'est vraiment notable sur la qualité de vie. Il n'y a pas photo !

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup pour votre exposé et vos réponses aux questions qui nous éclairent bien. Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M. le D^r DARMIAN.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter par rapport à ce qui a été dit. Le point d'évaluation qui sera sur nous, c'était la comparaison par rapport au placebo alors qu'il y avait le CINRYZE. Le point abordé qui était très important, c'est que la version en sous-cutané et le fait que cela diminue notablement les crises. Ce sont des paramètres très importants démontrés dans l'étude.

Je suis d'accord avec tout ce qui a été dit. Nous aurons peut-être une discussion technique sur l'ASMR. C'est une pathologie que l'on voit peu en réanimation. Il arrive des angioedèmes en réanimation qui sont gênants pour nous parce qu'ils ne réagissent pas aux autres traitements, comme le BERINERT. Cela ne réagit forcément pas très vite pendant la crise. C'est très bien quand il y a une diminution du nombre de crises graves. Dans cette étude, le nombre de crises graves et sévères est diminué sans préciser précisément le nombre d'hospitalisations ou de crises mettant en jeu le pronostic vital, ce qui n'est pas très fréquent.

Il y avait une autre chose qui n'avait pas été abordée. L'autre événement qui apparaît dans l'étude, c'est le nombre d'effets secondaires, surtout reliés à l'injection sous-cutanée. Il y a en tout, dans les groupes traités, près de 70 % d'effets secondaires liés à l'injection sous-cutanée, qui sont plutôt faibles à modérés, donc à mon avis, relativement au bénéfice... Cela a l'air tolérable dans ce que cela rapporte au patient. Je n'ai rien de plus à ajouter. Ce qu'a expliqué le Docteur de Moreuil était intéressant.

M. Le P^r MERCIER.- Quel est le volume injecté ? C'est le même problème en sous-cutané.

M. LE PRÉSIDENT.- On va chercher. D'abord on a l'avis de l'association de patients.

M. Le P^r THIERRY.- L'association est l'association des patients malades de l'angioedème. Elle est en contact avec 200 patients et familles. Elle rapporte qu'elle n'a aucun lien d'intérêt, qu'elle n'est pas financée par les labos. Ils font une contribution assez courte mais assez explicite en s'appuyant surtout sur les discussions avec les experts. Elle rapporte que les patients qui ont pris le médicament étaient surtout les patients les plus lourds, donc avec plus de crises. Il y a un avantage pour eux majeur rapporté. C'est à la fois plus facile de faire de l'injection sous-cutanée, puisque des patients essayaient de faire des intraveineux, mais c'était assez difficile au moment de la crise d'angioedème. Il rapporte une diminution des crises, voire plus de crises

pour de nombreux patients, sans donner le nom, et une tolérance parfaite. C'est très positif de leur point de vue.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Le volume administré ?

██████████ pour la HAS.- C'est 2 ml.

M. LE PRÉSIDENT.- Ça va. Souhaitez-vous faire des précisions ou remarques ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je pense que les deux rapports étaient assez concordants et convergents. Nous voyons assez régulièrement des gens passés dans le service puisque nous sommes un centre de compétence. Il est attendu d'avoir quelque chose de sous-cutané en prévention long terme. En plus, c'est un anticorps monoclonal, ce n'est pas un produit dérivé du sang. En termes d'approvisionnement, cela change complètement de paradigme. C'est vrai un progrès pour les patients ayant un angioedème type 1 ou 2. Je pense qu'il faut mentionner aussi les types 3 (d'ailleurs, on ne sait pas très bien ce que c'est). Les dérives de prescription, je ne les vois pas trop. Soit ce sont des gens qui arrivent aux urgences et il y a des protocoles angioedèmes disponibles dans tous les services d'urgence ou les numéros de téléphone des centres de compétence/référence. La dérive me paraît faible.

Sur les traitements de première intention, notamment pour les patients qui ont une pathologie peu sévère, cela me paraît tout à fait raisonnable. Aucun n'est vraiment satisfaisant. Danazol à long terme, ce n'est pas évident sur le plan hépatique, etc. Le LUTERAN, les premières plaintes arrivent à l'ANSM. Nous sommes inquiets avec l'androcure pour le risque de méningiome. LUTERAN, nous avons l'impression que c'était un risque marginal, mais quand nous discutons avec l'ANSM, on s'aperçoit qu'il y a beaucoup plus de cas que ce que l'on croyait. On sait que c'est dose dépendant. Des femmes vont le prendre pendant des années. C'est un traitement sur une période courte, pourquoi pas ? Quand je dis « courte », c'est quelques mois, quelques années. Puis l'EXACYL est hors AMM. Il y a un risque thromboembolique. Les effets secondaires, quand on les a vécus, on n'a pas la même vision. Quand on a une embolie pulmonaire sous EXACYL, on n'est pas très fiers. C'est un vrai progrès.

La difficulté, c'est qu'ils ne sont pas comparés à CINRYZE. C'est la grosse faiblesse du dossier. Je pense que cela va leur donner un handicap au niveau du vote, mais je pense que c'est un produit à valoriser, sûrement pas à la hauteur de ce qu'ils demandent à cause de ce problème de comparaison directe qui n'existe pas. C'est un progrès. C'est comme cela que je vois le produit. Nous allons continuer. Des formes orales vont arriver. C'est un sujet qui bouge. Mais nous sommes en train de gagner fortement du terrain. La position de l'association de patients me paraît logique.

M. LE PRÉSIDENT.- Il a été rappelé à plusieurs reprises par l'expert externe que c'est un traitement de deuxième intention. C'est une notion importante.

M. Le P^r GUILLOT.- Je l'ai poussée dans ses retranchements volontairement. Objectivement, elle a raison. Après, quelqu'un qui continue à faire des crises sous LUTERAN ou EXACYL, nous n'allons pas attendre 10 ans...

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sera la deuxième intention.

M. Le P^r GUILLOT.- Tout à fait. Mais il ne faudra pas attendre trop longtemps. Mais à la première crise, ce serait déraisonnable.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous pouvons passer au vote concernant le SMR. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Le laboratoire demande un ASMR II. Quelle que soit l'efficacité du traitement, nous avons souligné qu'il n'y avait pas de comparateur. C'était un peu un problème pour arriver à ce niveau d'ASMR. Qui est pour un ASMR II ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 0 voix

ASMR III : 8 voix

ASMR IV : 12 voix

Merci beaucoup.

En creux, puisque nous avons dit que le SMR était important en deuxième intention, il faut voter sur première intention. Pour la première intention, êtes-vous d'accord avec un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour valider avec vous, en deuxième intention, le SMR est important, et l'ASMR de niveau IV, c'est-à-dire dans des angioedèmes héréditaires de type 1 ou 2 insuffisamment contrôlé par un traitement de première intention bien conduit pendant trois à six mois ou chez des patients qui auraient des crises répétées en aiguë.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons pas limité à 1 et 2.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle a dit de ne pas limiter à 1 et 2. Nous ne pouvons pas priver les 3.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors, angioedèmes héréditaires insuffisamment contrôlés...

M. LE PRÉSIDENT.- Sachant que les 3, c'était un nombre infime et qu'il ne fallait pas les priver du traitement. On regroupe... on ne les isole pas.

M. le D^r KOUZAN.- Quid de la validation de la prescription en centre de compétence ? Ce n'est pas nécessaire ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est à l'hôpital.

Nous votons l'ISP. Un ISP est demandé. Qui est favorable à un ISP ?

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Vous êtes dans un domaine où il y a un besoin partiellement couvert, dans une petite population. Donc vous êtes au milieu de la grille. Et vous faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Le parcours de soins, oui. La morbi-mortalité, c'est compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS.- S'ils font des crises, c'est une morbidité. S'il n'y en a pas, c'est une amélioration de la morbidité.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela se discute.

M. le D^r KOUZAN.- C'est sous-cutané.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 16 voix

Contre : 1 voix

Abstention : 2

Merci.