



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 2021

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. RUCONEST 2100 U – Extension d’indication

Pierre Cochat, le Président.- Nous faisons rentrer nos experts suivants pour RUCONEST.

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport et concernant nos experts, il n’y a donc pas de lien identifié qui pourrait les mettre en situation de conflit d’intérêts.

(L’expert, Claire de Moreuil, entre en séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Mesdames. Merci de nous rejoindre et toutes nos excuses pour le retard. Pour ne pas perdre de temps, nous allons commencer. Le produit RUCONEST va nous être présenté d’abord par notre chef de projet, et ensuite nous vous donnerons la parole.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. Bonjour. RUCONEST à base de conestat alpha est un inhibiteur de l’estérase. Il est indiqué dans le traitement des crises d’angioedème héréditaire. Le traitement de ces crises fait appel à des inhibiteurs de la C1 estérase. Ils peuvent être soit tiré du plasma humain (on a deux produits disponibles), soit on a un décapeptide de synthèse (FIRAZYR), soit RUCONEST.

Dans le cas présent, le laboratoire a deux revendications. D’une part, il souhaite que la Commission se prononce dans son extension d’indication chez les enfants à partir de 2 ans et, d’autre part, il souhaite que la Commission réévalue le service médical rendu et plus précisément la place dans la stratégie thérapeutique de RUCONEST. Actuellement, la Commission a considéré, notamment suite à une réévaluation de l’ensemble des médicaments indiqués dans le traitement des crises d’angioedème héréditaire, en septembre 2018, que RUCONEST était une alternative au traitement de première intention, sauf bien sûr lorsque l’on est en situation de rupture d’approvisionnement, ce qui arrive en pratique.

Pour soutenir ces demandes, sans détailler les résultats, ce que vont faire les deux experts sollicités, le Docteur de Moreuil à Brest et le Docteur Dubrel au CH de la Côte Basque, toutes deux travaillant dans des centres de référence, en ce qui concerne la demande d’extension, on dispose d’une étude non comparative qui porte sur des enfants âgés de 5 à 14 ans. C’est une étude qui avait plusieurs objectifs, dont une évaluation de l’efficacité.

En ce qui concerne la revendication sur la réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique, on a principalement une actualisation des données de pharmacovigilance chez l’adolescent et chez l’adulte, le laboratoire voulant mettre en exergue le fait que les risques spécifiques liés à ce produit ne surviennent pas en pratique.

Enfin, avant de donner la parole aux deux experts, parmi les points qui pourront faire l’objet d’une discussion, en dehors du fait que l’on a une évaluation non comparative de RUCONEST, on a un problème sur l’évaluation à long terme du RUCONEST. Le maintien de l’efficacité n’est pas documenté, comme d’ailleurs chez l’adulte et l’adolescent. On n’a pas de données de sécurité chez l’enfant de 2 à 4 ans. Elles ont été extrapolées. Un phénomène de tolérance peut

être discuté après 9 doses. Je pense que l'une des deux experts au moins va en parler, sachant que ces données portent sur très peu d'enfants.

Enfin, il y a un registre en cours qui doit collecter des données supplémentaires pour mieux suivre le risque de formation d'anticorps.

Le laboratoire revendique un service médical rendu important dans l'ensemble des indications, une ASMR V et donc une place de traitement de première intention, au même titre que les autres médicaments à base d'inhibiteurs de la C1 estérase.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Je propose de donner la parole à Mme de Moreuil.

Claire de Moreuil, expert.- Oui, bonjour. Je suis médecin en médecine interne au CHU de Brest, qui est donc un des centres de compétence français des angioedèmes. Je prends en charge principalement des patients adultes.

Le RUCONEST, c'est un traitement que j'utilise peu en pratique. J'ai pris connaissance des différentes études proposées par le laboratoire Pharming, qui vont essentiellement étendre l'indication chez les enfants jusqu'à 2 ans et qui propose de nouvelles données de tolérance. Concernant la pathologie, c'est l'angioedème bradykinique. Je ne sais pas si vous voulez que je revienne là-dessus.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être les grandes lignes en deux mots.

Claire de Moreuil, expert.- C'est une pathologie rare qui est le plus souvent héréditaire, de trois types, les trois types pouvant être diagnostiqués dans l'enfance dès les premiers mois de vie. D'autres formes peuvent être acquises pendant la vie, notamment adulte, soit en raison de médicaments, le principal étant le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou alors par l'acquisition d'anticorps anti C1 inhibiteur, ce qui reste une maladie extrêmement rare, avec une centaine de cas seulement en France.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des traitements qui sont largement prescrits et l'on estime à peu près à 1 % les patients qui feraient un angioedème bradykinique induit par un IEC, la crise pouvant être récidivante jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Le plus souvent, les patients ne font qu'une crise unique d'angioedème dans toute leur vie, puisque le traitement sera arrêté.

Pour les patients atteints d'angioedème bradykinique héréditaire, ils sont estimés sur toute la population à environ 1 500 patients en France. Il existe des traitements de la crise qui sont les concentrés de C1 inhibiteur issus de plasma humain, et également une molécule qui est le FIRAZYR, qui est un antagoniste des récepteurs de la bradykinine, qui est positionné au même niveau que les concentrés de C1 inhibiteur, mais qui est beaucoup plus facile à administrer par voie sous-cutanée, souvent par le patient lui-même.

Ainsi, le RUCONEST va se positionner en traitement de la crise, en compétition avec le concentré de C1 inhibiteur issu de plasma humain dérivé des dons du sang et du FIRAZYR qui existe déjà.

Nous passons aux données qui sont présentées sur l'efficacité du RUCONEST. Tout d'abord, je vais vous présenter les données chez l'enfant. Le laboratoire Pharming nous présente une étude clinique appelée C1-1209, qui est une étude multicentrique de phase 2 ouverte, prospective et non comparative (donc, il n'y a donc pas de bras placebo), sur seulement 20 enfants âgés de 2 à 13 ans qui vont être traités pour 73 crises au total. J'ai noté qu'on aurait préféré une étude contre placebo, en double aveugle, mais on concède au laboratoire la difficulté majeure d'inclure des enfants dans une telle étude avec un placebo, notamment le frein lié à l'accord des parents.

Concernant l'indication et la posologie du traitement, elle est conforme à l'AMM dans l'étude et le critère d'évaluation principal était le délai médian jusqu'au début d'une première amélioration des symptômes d'angioedème. Ce critère paraît adapté à la pratique.

Le résultat, c'est qu'un délai médian d'amélioration des symptômes est de 60 minutes, soit une heure après une dose unique de RUCONEST à la posologie décrite par l'AMM, ce qui est un résultat significativement pertinent et intéressant. Le critère d'évaluation secondaire, c'est le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux, donc la résolution de la crise, et ce délai est de 122 minutes, soit 2 heures, ce qui est cliniquement également très pertinent, une crise d'angioedème pouvant durer sans traitement jusqu'à 72 heures. Là, on réduit à 2 heures. Ces résultats sont comparables aux données issues des études pivots de phase 3 et de l'analyse de post-hoc de l'étude C1-1310 menée chez l'adulte et l'adolescent.

L'efficacité du RUCONEST en traitement de la crise d'angioedème chez l'enfant apparaît donc très probable, même si l'étude présentée présente plusieurs biais, en particulier un faible effectif, l'absence de groupe contrôle traité par placebo et une évaluation en ouvert.

L'efficacité apparaît maintenue pour de nouvelles administrations lors de crises ultérieures, et ce jusqu'à la neuvième crise. Cependant, on note un doublement du délai d'amélioration à 120 minutes au lieu de 60 minutes pour la dixième crise au cours de l'étude, bien que seuls trois patients aient été analysés jusqu'à un traitement de dix crises.

Il apparaît nécessaire que chez l'enfant, mais aussi chez l'adolescent et l'adulte, le laboratoire Pharming puisse colliger des résultats d'efficacité à long terme et si le laboratoire décide dans le futur de déposer une demande d'indication du RUCONEST en prophylaxie au long cours de l'angioedème, ce dernier point sera alors examiné en détail.

En ce qui concerne la tolérance et l'immunogénicité du RUCONEST chez l'enfant, les effets secondaires qui sont notés dans l'étude C1-1209 sont d'intensité légère à modérée, essentiellement des effets secondaires digestifs et des infections virales, et ne sont donc pas liés au traitement. Les 10 % d'effets indésirables potentiellement liés au traitement étaient sans signification clinique et d'intensité légère et spontanément résolutifs. En conclusion, le profil de tolérance du RUCONEST chez l'enfant apparaît favorable au vu de son bénéfice clinique.

J'aborde maintenant les données complémentaires sur l'efficacité et la tolérance du RUCONEST chez l'adulte et l'adolescent pour lequel il a déjà l'AMM. Alors, on vous présente une analyse post-hoc tout d'abord de l'étude C1-1310, qui va concerner 43 patients adultes, dont 24 qui vont avoir le traitement et les 19, le placebo. Le délai médian d'apparition d'un

premier soulagement était de 90 minutes sous RUCONEST *versus* 334 minutes sous placebo. Cette fois, on a un comparateur contrôle et les résultats confirment l'efficacité du traitement chez l'adulte.

Concernant la tolérance, plusieurs études sont présentées, en particulier l'étude C1-113, mais aussi une analyse groupée des études de phase 2 et 3, C1-1202, C1-1203 et de la phase 3, C1-1304, C1-1205 et C1-1310. L'ensemble de ces études conclut au fait que 57 % des patients ont rapporté au moins un effet indésirable, la plupart étant d'intensité légère à modérée, en particulier des effets indésirables digestifs, des infections virales et des effets indésirables neurologiques sous la forme de céphalées et de vertiges. Ces effets indésirables étaient toujours légers à modérés et les effets indésirables d'intensité sévère déclarés ont été jugés non liés au traitement. Il n'y a eu qu'une réaction d'hypersensibilité de type 1 ou 3. Au total, le profil de tolérance du RUCONEST chez l'adulte et l'adolescent apparaît donc favorable au vu de son bénéfice clinique.

Ensuite, je vais vous parler de l'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique actuelle. Jusqu'en 2018, le CREAK n'était pas positionné en traitement de la crise d'angioedème ou en tout cas en traitement de première intention. A partir de 2018, en raison des tensions d'approvisionnement sur les concentrés de C1 inhibiteur plasmatique liées à la diminution en particulier des dons du sang, le RUCONEST a été reclassé par le CREAK comme un traitement de première intention de la crise grave d'angioedème chez l'adulte et cela a été reconnu par l'ANSM.

D'après l'ensemble des données fournies ce jour par le laboratoire Pharming, dont je vous ai résumé les résultats, c'est-à-dire l'efficacité *a priori* similaire aux autres traitements de la crise d'angioedème, même s'il n'y a pas eu de comparaison directe, en se fiant essentiellement sur le délai médian par rapport à la résolution des symptômes et un profil de tolérance acceptable, la place du RUCONEST, à mon sens, doit être celle d'un traitement de première intention de la crise d'angioedème, quel que soit le type d'angioedème bradykinique héréditaire ou acquis chez l'adulte comme chez l'enfant et l'adolescent, au même niveau que les autres spécialités actuellement disponibles, à savoir : le FIRAZYR, le BERINERT et le CINRYZE. Seuls les enfants de moins de 2 ans et les femmes enceintes et allaitantes, en l'absence de données présentées, doivent se voir réserver l'utilisation du concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatique humaine en traitement de la crise.

Par contre, un petit bémol. Si l'AMM du RUCONEST est modifiée, il faudrait que tout spécialiste hospitalier prescrivant le RUCONEST, en particulier les praticiens qui sont au service d'accueil des urgences ou du SAMU, soit bien au courant de la contre-indication du traitement en cas d'allergie avérée du patient au lapin et ait interrogé le patient sur la présence ou non d'une telle allergie avant l'administration du produit. Il faut une sensibilisation des médecins hospitaliers qui pourrait se faire avec une coopération avec les pharmaciens hospitaliers et avec le spécialiste référent des centres de compétences du CREAK.

Je proposerais également, si c'est possible, de demander au laboratoire une modification du packaging du médicament, de manière à mieux alerter le prescripteur et l'utilisateur du produit sur la contre-indication en cas d'allergie avérée au lapin.

En ce qui concerne l'intérêt du médicament dans la prise en charge globale de la maladie, le RUCONEST a un impact significatif sur la morbi-mortalité, en lien avec l'angioedème bradykinique, puisqu'il réduit la durée médiane des symptômes de la crise. Il a effectivement un impact bénéfique en termes de santé publique, puisqu'il permet d'augmenter l'offre médicamenteuse pour le traitement de la crise d'angioedème et de s'affranchir de la problématique de pénurie des concentrés de C1 inhibiteur d'origine plasmatique liée aux fluctuations de don du sang.

Enfin, petit bémol, il n'y a qu'une étude présentée sur l'impact du RUCONEST sur la qualité de vie des patients. Des études seraient intéressantes et nécessaires pour le futur de la partie du laboratoire.

Quelle est la population cible du traitement ? Tous les patients atteints d'un angioedème bradykinique, qu'il soit héréditaire ou acquis, devraient pouvoir bénéficier de ce traitement s'ils ont plus de 2 ans et qu'il ne s'agit pas de femmes enceintes et allaitantes. Cela peut représenter, en ce qui concerne les angioedèmes bradykiniques induits par les IEC, un gros pourcentage de patients, jusqu'à 50 000 patients. Mais ces patients n'auraient besoin que d'une dose dans toute leur vie. C'est à rapporter à l'impact sur toute une vie.

En conclusion, le RUCONEST apparaît comme un traitement de la crise d'angioedème efficace chez l'enfant de 2 ans et plus, chez l'adolescent et chez l'adulte, et ayant un profil de tolérance acceptable. Il doit à mon sens être positionné en traitement de première intention de la crise d'angioedème bradykinique, au même titre que les autres spécialités disponibles, et il doit pouvoir être administré également chez les patients qui ont un angioedème bradykinique acquis qu'il soit médicamenteux ou induit par des auto-anticorps.

Je vous remercie de votre écoute.

Pierre Cochat, le Président. - Merci à vous. Maintenant, je propose de donner la parole à Mme Dubrel.

Patrick Dufour, membre de la CT. - Il y a une personne dans la salle d'attente.

Mathilde Grande, pour la HAS. - On l'a fait rentrer. Merci, Patrick.

(L'expert, Marie Dubrel, entre en séance.)

Pierre Cochat, le Président. - Bonjour, Madame Dubrel. Vous nous entendez ? Nous sommes désolés. Nous ne vous avons pas repérée, ce qui fait que nous ne vous avons pas fait rentrer avant. Malheureusement, vous n'avez pas entendu l'expertise de Mme Moreuil. Autant pour nous. C'est de notre faute. Si cela ne vous ennuie pas de nous donner votre évaluation pour RUCONEST. Ensuite, nous aurons une contribution d'association de patients.

Marie Dubrel, expert. - En fait, chez l'enfant, à partir de 2 ans, je n'ai pas de grande différence à dire, par rapport à l'adulte, sur la présentation dans cette maladie. Comme pour les adultes, en traitement aigu, nous avons quatre traitements disponibles pour les enfants. La grande différence entre ces trois traitements, c'est le mode d'administration parce que l'icatibant en sous-cutané a vraiment aidé à la prise en charge de cette maladie.

En deuxième intention, on a les trois IV. Le RUCONEST par rapport au C1 inhibiteur (*inaudible*) produits sanguins, la grosse différence que je vois encore une fois, c'est plutôt la demi-vie. Chez l'enfant, faire une intraveineuse, c'est déjà compliqué. L'éducation thérapeutique, cela existe effectivement pour apprendre aux parents à les faire. La particularité dans cette maladie, c'est que les crises ne sont pas fréquentes. Un petit nombre d'enfants a des crises fréquentes, mais la plupart ont des crises quand même assez espacées. C'est pourquoi le maintien des compétences pour l'IV en auto-administration, c'est difficile. Là, quand je vois dans le RUCONEST la demi-vie qui est courte, devoir expliquer à des parents qu'une heure plus tard, s'il n'y a pas d'effet, il faut refaire une IV dans un certain nombre de cas – dans l'étude, c'était noté 4 % pour l'enfant de réinjection, mais chez les adultes, c'est plutôt 10 % – , cela me semble compliqué. Avec cette histoire de risque allergique, dans la pratique *a priori*, il y a peu de signes allergiques finalement, mais devoir expliquer à une famille qu'il faudra aussi surveiller les éventuels risques allergiques derrière, pour moi, cela reste une alternative d'une part sur la voie d'administration par rapport à la sous-cutanée qui est l'icatibant et, d'autre part, par rapport aux autres IV, étant donné la demi-vie courte. La possibilité de devoir refaire une injection une heure plus tard et quand même ce risque allergique à informer les patients, c'est compliqué pour l'auto-administration à domicile.

Pour les enfants, on essaie (*inaudible*) et d'aider les parents à avoir accès facilement aux injections en cas de crise, en les rassurant sur la faisabilité du traitement, sur le risque d'effets secondaires. Ces deux choses me semblent un peu compliquées pour l'auto-administration. Ça, c'est pour le domicile. Après, en hospitalier, par contre, on pourrait tout à fait utiliser au même titre que les autres C1 inhibiteur dérivés du sang. C'était mes remarques pour ce produit.

Pierre Cochat, le Président. - Merci beaucoup. Il y a une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Oui, bonjour, Mesdames. En fait, vous n'avez pas entendu votre collègue, mais elle signalait qu'il y avait, semble-t-il, une diminution d'efficacité, en tout cas un allongement du délai d'amélioration au bout de 9 ou 10 injections. Je voulais poser deux questions. D'abord, une question de quelqu'un qui ne connaît pas. Y a-t-il une différence entre le traitement aigu et le traitement chronique ? Et dans ce cas-là, cette molécule doit être clairement exclue du traitement chronique. Deuxième question, quelle est la place de cette molécule par rapport à l'icatibant qui, d'une part, n'est pas un dérivé du sang et, d'autre part, a un mode d'administration beaucoup plus aisé.

Marie Duquel, expert. - Pour le traitement des crises, on distingue ou le traitement de la crise, ou le traitement de fond. Le traitement de fond, on le propose à des patients qui ont en général plus de deux crises sévères par mois. Chez l'enfant, ça existe aussi. Il y a quand même un peu près 10 ou 15 % des enfants qui ont des crises très fréquentes. Là, on va proposer un traitement de fond pour éviter les crises.

Ensuite, il y a aussi la prophylaxie à court terme, c'est-à-dire faire un traitement pour éviter d'avoir une crise dans des situations très particulières, avant une anesthésie générale ou avant un événement stressant. Pour ces indications, il faut un traitement qui a une demi-vie longue. Le RUCONEST ne demande pas d'autorisation à être utilisé pour la prophylaxie ni à long terme ni à court terme, mais il se positionne vraiment pour le traitement de la crise aiguë. Pour les crises aiguës, les recommandations en France, c'est de traiter les crises sévères, c'est-à-dire

les œdèmes du visage ou les douleurs abdominales intenses. Finalement, c'est tout à fait imprévisible. Cela peut être le jour, la nuit ou n'importe quand, parfois avec des fréquences rapprochées, parfois très éloignées, même chez un même patient. Il faut que le traitement soit accessible le plus simplement et le plus rapidement possible, parce que ce qui est connu aussi, c'est que si l'on traite la crise suffisamment tôt, cela permet vraiment de raccourcir la durée de l'angioœdème et de faciliter la régression. Donc, il faut avoir accès rapidement et facilement à un traitement.

L'icatibant, il a un mode de fonctionnement tout à fait différent qui inhibe les récepteurs à la bradykinine, alors que le RUCONEST, c'est un extrait de C1 inhibiteur. Cela rentre à différents moments de la cascade, mais l'efficacité est à peu près la même. La grosse différence avec l'icatibant, c'est qu'on peut avoir accès simplement et facilement avec une éducation thérapeutique simple pour l'entourage. Là, je parle des enfants ou même des enfants plus grands qui arrivent à se faire les injections eux-mêmes. La différence est sur le mode de fonctionnement du médicament. L'icatibant aussi a une demi-vie courte, mais si on doit refaire une injection, cela reste aussi simple. Cela reste une sous-cutanée, c'est plus simple et cela rend l'accès aux soins beaucoup plus simple pour toutes les familles.

Pierre Cochat, le Président. - Peut-être que le chef de projet, tu peux commenter la diapositive que tu es en train de mettre.

Le Chef de Projet, pour la HAS. - Absolument. J'ai affiché une diapositive qui reprend les différents médicaments contenant un inhibiteur de la C1 estérase

Vous voyez les deux premières lignes où on retrouve les deux inhibiteurs de C1 estérase d'origine plasmatique, CINRYZE et BERINERT qui s'administrent par voie intraveineuse, en notant que BERINERT, lors de la réévaluation de 2018, avait obtenu une ASMR III dans le traitement des crises d'angioœdème. Vous notez aussi que ces deux produits, CINRYZE comme BERINERT, sont également indiqués dans la prévention à court terme, en pratique avant intervention, et dans la prévention à long terme, en tout cas pour CINRYZE.

Ensuite, on trouve FIRAZYR. C'est l'icatibant acetate. C'est un décapeptide de synthèse. Il est seulement indiqué dans le traitement des crises. Il est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans. Il avait obtenu une ASMR III également.

Ainsi, deux produits avaient obtenu une ASMR III lors de la réévaluation de 2018, BERINERT et FIRAZYR dans le traitement des crises aiguës d'angioœdème héréditaire.

Enfin, on trouve RUCONEST, le médicament pour lequel vous êtes en train de travailler. Ce médicament a la particularité d'être extrait de lait de lapine. Il est désormais indiqué chez l'enfant de plus de 2 ans et il n'est pas indiqué dans la prévention à court terme, dans la prévention à long terme ou dans le traitement des angioœdèmes acquis.

Mathilde Grande, pour la HAS. - Il a donc obtenu une ASMR V chez l'adolescent et l'adulte en 2018.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux un peu plus détailler si vous voulez, mais à chaque fois, la Commission regrettait l'absence de données comparatives, non pas par rapport au placebo bien sûr, mais par rapport aux autres traitements actifs.

Marie Dubrel, expert.- Après, dans leur efficacité, cela a l'air semblable. Les délais d'amélioration des angioedèmes, c'est identique, je pense pour les quatre traitements.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ce que suggèrent les données. Est-ce que vous voulez que je continue à partager cette diapositive ou c'est plus la peine ?

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que nous avons toutes les données.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais mis en bas de page que ces produits sont soumis à prescription hospitalière.

Pierre Cochat, le Président.- Merci.

Bernard Guillot, membre de la CT.- En fait, pour ce qui est des études, contrôle ou pas contrôle, quelle est la population cible de 2 à 14 ans pour cette pathologie ? Certes, elle existe aussi chez l'enfant, mais elle est plus fréquemment exprimée chez l'adulte que chez l'enfant.

Marie Dubrel, expert.- Dans ces études, on voit chez l'enfant que le délai médian d'apparition c'est 10 ans, mais il y a des enfants qui expriment vraiment la maladie. La moitié des enfants commencent leur maladie tôt. Après, ce sont toujours des petits nombres de cas. La population estimée est de 1 500 cas en France et il doit y avoir entre 150 et 200 enfants atteints de cette maladie. Donc cela reste toujours des petits chiffres, mais cela débute dans l'enfance et, parfois, chez l'enfant très petit avec des familles qui expliquent que le premier œdème est arrivé à l'âge de 9 mois.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis bien d'accord. La question, c'était de dire que c'était quand même relativement compliqué sur une population globale de 150 enfants en France de faire des études comparatives.

Marie Dubrel, expert.- Elles sont très difficiles à mettre en place.

Claire de Moreuil, expert.- Est-ce que je peux me permettre de poser une question au docteur qui est pédiatre ? En fait, je ne soigne que les patients adultes et je me posais la question des enfants que vous suivez. Normalement, les parents sont également atteints. Est-ce que finalement ils ne reçoivent pas le traitement préférentiel de l'adulte ? Est-ce que si le parent a du RUCONEST, cela ne va pas être plus simple pour le parent d'administrer la même chose qu'il reçoit lui-même à son enfant ?

Marie Dubrel, expert.- S'il a eu l'éducation pour lui, pour se faire une IV, c'est envisageable. Après, je vois même que chez des parents qui sont atteints et qui doivent traiter leurs enfants, il y a tout de même beaucoup de réticence à injecter n'importe quel produit à son enfant, même si ce sont des familles. Moi, j'ai trois familles où les mères qui sont atteintes se font des IV. Elles ont quand même mis du temps à arriver à faire une intraveineuse à leur enfant. Moi, j'ai vraiment vu la différence entre le moment où l'on n'avait que des injectables en IV, BERINERT et CINRYZE, et le moment où l'icatibant est arrivé en sous-cutané à partir de 2 ans.

Et là, vraiment, cela a été une aide pour faire le traitement en cas de crise à l'enfant. Les crises abdominales avec des douleurs intenses chez l'enfant, cela ne passe pas inaperçu, mais l'enfant reste allongé 24 ou 48 heures et il n'a pas de traitement. Injecter en IV à son enfant, c'est autre chose que de l'injecter à soi-même. Là, ce sont des enfants qui sont soit douloureux, soit avec des œdèmes de la face, avec un risque de dyspnée. Il y a un peu de stress supplémentaire pour réussir à faire une IV. C'est vraiment la première chose pour traiter la crise de l'enfant : un traitement facilement accessible. Effectivement, il y a des familles qui me disent par exemple : « mais moi, j'ai toujours eu du BERINERT et je vais essayer de faire du BERINERT ». Toutefois, quand on a eu le FIRAZYR, ils se sont tous mis à faire du FIRAZYR en sous-cutané, même des parents qui avaient un traitement antérieur en IV.

Pierre Cochat, le Président.- Ce qui est logique.

Claire de Moreuil, expert.- Je vous pose la question parce que moi, j'ai une patiente qui (*inaudible*) du BERINERT à son enfant, parce que le FIRAZYR lui crée des douleurs locales au site d'injection et quand elle a une crise abdominale, elle ne supporte pas d'avoir une injection d'un produit douloureux. Donc, elle ne veut pas le faire à son enfant. Je crois que l'on peut trouver finalement des raisons aussi pour donner plutôt l'IV que du sous-cutané, si la sous-cutanée est douloureuse.

Marie Dubrel, expert.- Mais cela reste toujours une alternative possible. C'est vrai que j'ai regardé. En ce moment, on a 40 enfants qui ont moins de 18 ans et une dizaine qui sont devenus adultes. Sur les 50 enfants que l'on a vus dans notre centre. J'ai effectivement deux mamans qui préféreraient faire des IV à leur enfant plutôt que de la sous-cutané, parce que le produit icatibant est douloureux. Les autres ont plutôt utilisé la sous-cutané, mais c'est vrai que c'est intéressant d'avoir une alternative pour les enfants qui ne tolèrent pas du tout la douleur de la sous-cutanée, mais cela reste vraiment un tout petit nombre d'enfants, parce que pour garder la compétence de l'IV, il faut pratiquer. Cela reste tout de même peu d'enfants qui sont suffisamment symptomatiques pour que les parents fassent régulièrement des IV à leur enfant. C'est bien d'avoir une alternative. Pouvoir proposer deux façons d'administrer, c'est très bien.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. Merci beaucoup, mesdames, pour vos commentaires. Nous allons voter, mais sans vous. Merci de vous déconnecter et bon après-midi.

(*Les experts quittent la séance.*)

Désolé Patrick, je n'avais pas vu ta main.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il y a une contribution. C'est une contribution d'une association qui s'appelle AMSAO, l'association des patients souffrant d'angioœdème. C'est une petite association en contact avec 300 familles et qui ne reçoit aucune subvention de l'industrie pharmaceutique.

Je commence par rappeler l'impact de la maladie, mais nous en avons parlé, avec notamment le problème de l'imprévisibilité du déclenchement des crises. Au passage, il faut un PAI pour les enfants. Sur l'expérience avec les thérapeutiques, elle cite le TAKHZYRO qui a eu

récemment une AMM et qui a une efficacité remarquable et inégalée pour le traitement de fond à partir de 12 ans.

Sur les C1-INH BERINERT et CINRYZE qui sont cités, ce qu'elle remarque, c'est que l'efficacité de RUCONEST est comparable. En fin de compte, l'argument principal qui est mis en avant, c'est de pouvoir avoir le RUCONEST pour éviter d'être face à des pénuries des produits dérivés du sang. Il y a eu des ruptures totales de stock de C1 inhibiteur en 2017 des deux, de BERINERT et CINRYZE, qui peuvent mettre les patients en danger. Avec une efficacité comparable l'association demande la mise à disponibilité du RUCONEST, notamment pour pallier les crises de pénurie.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais, si vous êtes d'accord, simplement rappeler les conclusions pour ces différents produits, à l'issue de la révélation de 2018 qui me semble être en réalité toujours d'actualité. La Commission, dans son avis, avait indiqué les points suivants. *« L'administration en sous-cutanée avec auto-administration possible par le patient après apprentissage de FIRAZYR, présente un intérêt par rapport à l'administration IV, en particulier dans un contexte d'urgence »*. Ensuite, elle avait indiqué que *« BERINERT et CINRYZE, administrés sous forme IV, ont une demi-vie beaucoup plus longue, respectivement de 36 heures et 56 heures, que FIRAZYR et RUCONEST »*. Enfin, concernant RUCONEST spécifiquement, *« les caractéristiques du conestat alfa, extrait du lait de lapine transgénique et pouvant contenir des traces de protéines de lapin, nécessitent que les patients soient interrogés à propos d'une exposition préalable aux protéines de lapin et informés des signes et symptômes évoquant une réaction allergique »*. Ceci est à prendre en compte dans le contexte d'une administration en urgence et n'en fait pas un traitement de première intention si une alternative est disponible.

Pierre Cochat, le Président.- C'est important. La proposition du Bureau était de s'aligner sur adolescents de plus de 14 ans et adultes, c'est-à-dire qu'il y avait un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. Bernard a un commentaire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'était pour aller dans ce sens-là, c'est-à-dire que les précautions que nous avons émises concernant les 14 ans et adultes sont bien sûr de mise. Elles sont tout à fait raisonnables, mais je pense que nous n'avons pas d'argument pour diriger le produit sur la période de 2 à 14 ans, même si nous n'avons peu de (*inaudible*).

Pierre Cochat, le Président.- Je ne pense pas.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Mais je suis tout à fait d'accord avec la proposition du Bureau qui me paraît parfaitement raisonnable.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que les deux modes d'administration ont leur place : IV et sous-cutané.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Effectivement, l'icatibant, cela fait mal.

Claire Brotons, pour la HAS.- Avant de voter, pour rappel, il y a deux motifs d'évaluation. C'est donc l'extension d'indication pédiatrique et la réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique, donc chez les adultes et les adolescents.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est pour cela que je vous ai lu en fait le petit paragraphe de 2018 où, précisément, il était écrit que du fait de la spécificité de production de ce produit et du risque allergique « *ceci est à prendre en compte dans le contexte d'une administration en urgence et n'en fait pas un traitement de première intention si une alternative est disponible* ». C'est ça finalement que le laboratoire voudrait supprimer en quelque sorte.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas si nous pouvons le supprimer. C'est quand même très important.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense qu'il ne faut pas le supprimer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela ne correspond pas à vos discussions. Vous pouvez mettre au vote le maintien de 2018 et l'alignement.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce que l'on ne sait pas très bien et nous n'avons pas tellement de données dans ce qu'on lit, c'est quelle est vraiment l'incidence des allergies au lapin qui risquerait de rajouter (*inaudible*). A ma connaissance, nous n'avons toujours pas cette information. Je ne vois pas pourquoi nous changeons la stratégie qui avait été énoncée en dehors, bien sûr, du problème de la rupture de stock de produits dérivés du sang.

Pierre Cochat, le Président.- Donc, nous votons sur l'alignement pour les enfants et sur le maintien ou non de l'avis de 2018. C'est ça ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Sur deux votes différents, mais en même temps.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le premier vote, le maintien de l'évaluation 2018 pour adolescents et adultes, oui ou non.

Pierre Cochat, le Président.- Si tu veux, dans cet ordre-là. Cela n'a pas d'importance. Ce qu'il faut, c'est bien préciser les choses.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et alignement pour l'extension de l'indication, oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour le maintien et 19 voix pour l'alignement.