



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 septembre 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. Examen inscription : ORLADEYO 150 mg (ATUp) (bérotralstat (dichlorhydrate de) (CT-19326) INTSEL CHIMOS

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous passons à ORLADEYO. Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Madame Pagnier, qui est dans la salle d'attente, a des liens identifiés, mais compte tenu de sa compétence particulière et des recherches infructueuses du service pour trouver un autre expert de compétences égales, elle est auditionnée dans le cadre de la dérogation permise par la Charte de l'expertise sanitaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Merci de la faire entrer. Bonjour Madame Pagnier. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation d'ORLADEYO. On va d'abord écouter le chef de projet, on vous écoutera ensuite, puis discussion avec la commission. Je donne d'abord la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur le Président. Bonjour à tous. La commission va devoir se prononcer pour une demande d'inscription en ville et à l'hôpital pour la spécialité ORLADEYO à base de bérotralstat. ORLADEYO se présente en gélules. C'est un traitement administré par voie orale, gélules dosées à 150 milligrammes. L'indication, c'est en prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Cette AMM, par procédure européenne, a été obtenue en avril 2021. Néanmoins, en France, ce médicament est disponible depuis août 2020 dans le cadre d'une ATU nominative et depuis mars 2021, dans le cadre d'une ATU de cohorte, avec une indication plus restreinte que celle de l'AMM actuelle, puisque l'indication était la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaires chez les patients âgés de 12 ans et plus, pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées ou pour lesquelles un traitement préventif par androgène acide tranexamique progestatif inhibiteur de la C1-estérase ou lanadélumab n'est pas approprié. Il s'agit de l'ensemble des comparateurs cliniquement non pertinents au produit ou encore lorsqu'une alternative thérapeutique appropriée n'est pas disponible. 12 patients avaient été inclus dans l'étude de cohorte, au 28 mai 2021 et un premier rapport ATU était attendu pour le mois d'octobre 2021.

Ce médicament agit par voie orale. C'est le premier médicament par voie orale en prévention qui a l'AMM. D'autres traitements sont utilisés hors AMM. Il agit en inhibant la kallikréine plasmatique, sachant que, chez les patients atteints d'AOH, en raison d'une déficience ou d'un dysfonctionnement de la protéine C1-estérase, la régulation normale de l'activité de la kallikréine plasmatique est altérée, ce qui entraîne des hausses non contrôlées de son activité et la libération de bradykinine qui serait susceptible de créer des crises d'AOH. Le traitement de fond en cas de crise récurrente, en plus de l'éviction des facteurs déclenchant, repose sur une prophylaxie à long terme et régulière, l'expert va rediscuter de tout cela. Les alternatives, je les ai citées dans le cadre de l'étude de cohorte. Le laboratoire sollicite donc la prise en charge du médicament, mais dans un périmètre restreint de l'indication AMM, à savoir les crises sévères et récidivantes d'angioedème

héréditaires et intolérantes ou insuffisamment contrôlées par les traitements préventifs de première intention disponibles.

Concernant les données, de façon très rapide, l'efficacité d'ORLADEYO dans cette indication a été évaluée principalement sur la base des résultats d'une étude multicentrique, contrôlée contre placebo. C'est une étude randomisée, groupe parallèle double aveugle. Les résultats principaux de l'étude sont les suivants : ORLADEYO réduit davantage qu'un placebo la survenue des crises d'AOH pendant les 24 semaines de traitement de la phase comparative quel que soit le pourcentage de crise à l'inclusion, ce résultat étant établi dans la population d'intention de traiter avec une différence relative sur le pourcentage de crise par 28 jours et au cours des 24 semaines entre les deux groupes, de 44,2 % avec, pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance, moins 23 %.

La réduction du pourcentage de crise s'est maintenue pendant 24 semaines et le laboratoire a communiqué sur les résultats du suivi des patients ouverts non comparatifs jusqu'à 96 semaines. On dispose de données pour 21 patients et ces données pour ces patients-là montrent un contrôle de la survenue des crises par rapport à leur inclusion.

Concernant les effets indésirables, les principaux sont des douleurs abdominales de toute la localisation rapportées chez 21 % des patients dans les études disponibles. Je pense que l'expert commentera ce point. Il y a d'autres effets indésirables, mais celui-là appelle probablement des remarques particulières.

On peut noter que ce médicament est le premier par voie orale dans cette indication, qu'il réduit la survenue des crises par rapport au placebo. Par contre, on n'a pas de démonstration d'un impact sur la qualité de vie, alors que l'évaluation a été faite. Première remarque importante. D'autre part, la sécurité et l'efficacité du bérotralstat sont évaluées chez un nombre très limité d'enfants, 28 adolescents âgés de 12 à 18 ans, dont six seulement dans l'étude pivot. Par ailleurs, on ne dispose pas de comparaison par rapport au traitement actif actuellement disponible.

Voilà principalement les points que je pouvais souligner en notant qu'une comparaison indirecte avait été proposée par le laboratoire, qui suggère l'absence de différence d'efficacité entre les différents produits, mais avec une méthodologie qui soulève des questions que rapportent les auteurs et en notant que ce travail ne permet pas d'établir la non-infériorité formellement entre ce médicament et ses traitements actifs.

L'expert sollicité était le Docteur Anne Pagnier, que je remercie encore d'avoir accepté cette évaluation.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je passe la parole à Madame Pagnier.

M^{me} le Dr PAGNIER. - Sur la méthodologie, je pense que je ne vais pas reprendre ce qui vient d'être dit. Effectivement, la méthodologie utilisée valide les objectifs primaires et secondaires d'efficacité à la semaine 24, avec les deux niveaux de dose, 110 et 150, en étude multicentrique contre placebo et une troisième phase après la semaine 52 off label.

Pour le recueil des crises, le recueil numérique des crises validées par un médecin investigateur, c'est une méthodologie que nous utilisons maintenant régulièrement dans l'angioedème, avec des données descriptives de la population assez détaillées en termes de profils phénotypiques des patients, avec 50 % des patients symptomatiques avant l'âge de 12 ans, ce qui colle avec les données de la littérature et l'expérience et un profil des crises dans les mois précédant l'inclusion, avec des crises abdominales, de la face et du larynx qui, en termes de sévérité, sont celles qui nous occupent le plus, et des stratégies thérapeutiques antérieures assez bien définies.

Effectivement, l'un des problèmes principaux qui vient d'être soulevé, c'est le comparateur. On peut regretter qu'il n'y ait pas eu d'étude vraiment comparative avec les autres stratégies de fond non validées, sachant que la problématique actuelle, c'est que les traitements de fond sont utilisés chez les patients atteints d'angioedème, que ce soit les enfants, les adultes, hommes et femmes, mais avec des évolutions de pratiques et des hétérogénéités entre les pays, entre l'utilisation de l'acide tranexamique, molécule très ancienne et surtout utilisée en Europe, et les androgènes qu'on a tendance à réserver maintenant davantage chez l'homme, contre-indiqués chez les enfants, et des progestatifs utilisés en traitement de fond, qui sont efficaces et reconnus chez la femme.

Quand on construit une étude avec déjà une maladie rare et un effectif faible et que les critères d'inclusion (inaudible 01 :50 :57) sur les modulations et le *wash-out* du traitement inclura d'ores et déjà des modifications de phénotypes, surtout l'arrêt des androgènes chez les patients traités de façon très antérieure. C'est vrai que positionner cette molécule en non-infériorité ou en comparaison, c'est extrêmement difficile dans la mesure où la stratégie n'a pas été homogène, qu'on a imposé un traitement contraceptif aux femmes, que les œstrogènes sont contre-indiqués. Donc on a une hétérogénéité d'historique patient et de traitement antérieur sur le *wash-out* au début de l'étude. Je pense que c'est intéressant d'avoir les résultats semaine 96 qu'ils viennent de communiquer, car ils sont probablement plus intéressants à étudier. Sachant que quand on insiste sur le facteur stress induit, rien que le fait de les inclure dans les études, c'est souvent un problème. Un peu de suivi est important pour tirer des conclusions.

Les effectifs dans les deux bras restent faibles, mais cela reste un problème global à toutes les études thérapeutiques, que ce soit en traitement de crise ou en traitement de fond. La prophylaxie est évidemment difficile à comparer à une prophylaxie de référence par concentré de C1 inhibiteur deux à trois fois par semaine en intraveineuse. Je peux parler d'expérience de pédiatre. Depuis 2006, c'est un vrai obstacle. La prophylaxie par injection intraveineuse, deux à trois fois par semaine C1 inhibiteur, sachant que les patients sont disséminés sur le territoire, on a des obstacles à une prophylaxie avec des patients qui restent en demande de thérapie alors qu'ils ont des phénotypes sévères, parce que cet accès aux soins est extrêmement compliqué. Évidemment, l'expérience récente sur le Takhzyro qui s'administre toutes les deux semaines en sous-cutané. Chez l'enfant, c'est déjà un net progrès. La question, c'est à quel phénotype exact s'adresse cette molécule ?

Si on veut revenir sur la sévérité, on a quelques données, semaine 96, sur la diminution des événements laryngés, qui sont ceux qui emportent les patients, malheureusement, même sur le territoire. On peut insister sur l'intérêt d'une voie orale en prophylaxie. Je l'ai un petit peu détaillé dans le rapport. Sur les données pédiatriques, on a la problématique de la

compliance au traitement de fond de l'adolescent et des obstacles à la fois à la voie sous cutanée et à la voie IV. Il y a très peu d'enfants dans les phases précoces, même sur le plan de la modulation des doses. Le BMI médian sur la phase précoce de l'étude est de 26,9. Au niveau des doses, peut-être des choses à affiner sur ce plan-là.

À ce propos, je reviens sur les effets indésirables. Chez l'enfant et l'adolescent, les crises abdominales sont fréquentes. C'est un des événements qui altère la qualité de vie et pour lesquelles il y a un diagnostic différentiel, même quand on a un diagnostic avéré d'angioedème difficile pour les crises abdominales, qui sont la première cause de consultation pédiatrique. Les effets indésirables digestifs de cette molécule – c'est ce qui ressort dans le suivi avec un nombre de patients confrontés à des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales – ne sont pas négligeables. Cela pourrait être un obstacle à la bonne compliance, ce qui, je pense, mériterait d'être plus précisé en fonction du niveau de dose, notamment à cet âge-là. On peut aussi regretter que l'objectif principal se soit centré surtout sur le nombre des crises et non sur la sévérité.

Clairement, molécule possiblement intéressante par la cible thérapeutique, la voie orale et les données de l'étude contre placebo, mais il est, à mon avis, très difficile de positionner en termes de bénéfice, à la fois individuel et de santé publique, sur un traitement de fond par l'absence de comparatif avec les stratégies actuelles qui se sont nettement améliorées. Dans l'angioedème, la problématique actuelle, c'est qu'on a des anciens patients sous traitement de fond par androgène au très long cours, avec tous les effets indésirables des androgènes, mais ils sont réticents à l'arrêt parce qu'ils sont contrôlés. C'est un vécu difficile, parce que la maladie est très symptomatique et mal calmée. Et on a des patients maintenant naïfs de tout traitement de fond, qui n'ont pas le même vécu de gestion extrêmement difficile des crises et qui n'auront probablement pas le même cours de la maladie, parce qu'il y a quelque chose que l'on connaît, c'est qu'une prise en charge précoce, une éducation thérapeutique et une bonne adaptation du traitement de fond permettent l'amélioration de la qualité de vie.

Il y a une chose qui n'est pas claire, pour moi, dans les travaux, que j'ai du mal à corréliser avec ma pratique clinique. C'est en termes de qualité de vie sur les aidants et tout ce qui a été fait sur la qualité de vie. Les aidants, en tout cas les parents, sur la gestion des traitements injectables, sont confrontés à des situations pas très simples. Là-dessus, je trouve qu'il est difficile d'extraire des données précises.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Bernard a une question.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Merci Madame Pagnier, pour votre rapport écrit et vos précisions de ce matin. J'ai plusieurs questions sur ce dossier qui est un petit peu décevant. On a une forme orale, donc on pouvait se dire que ce serait intéressant pour ces gens de ne plus être dépendants de l'injection, soit IV, soit sous-cutanée tous les 15 jours. On tient quelque chose d'intéressant, mais malheureusement, on est quand même un peu déçu.

Vous avez parlé du problème du comparateur. Franchement, on ne comprend pas très bien pourquoi l'étude a été faite contre placebo, alors qu'il y avait une pratique actuelle qui fait que les traitements préventifs sont utilisés dans cette maladie de manière régulière. On ne comprend pas pourquoi cela n'a pas été fait. Du coup, cela va nous gêner sur la place dans la

stratégie. Ce produit revendique une deuxième ligne, on le comprend, mais par rapport à Cinryze ou Takhziro. Comment on le positionne ? Est-ce que vous allez le choisir d'emblée ? Est-ce que vous allez choisir plutôt la forme sous-cutanée d'abord, ensuite celui-là ?

M^{me} le Dr PAGNIER.- Probablement que le choix dépendra du phénotype. Les phénotypes très sévères bénéficient clairement du lanadélumab chez l'enfant et l'adolescent, malgré le sous-cutané parce, que l'IV, ce n'est pas la même chose. Ce n'est vraiment pas la même chose. En sous-cutané toutes les deux semaines, puis, quand ils vont bien, toutes les quatre semaines, c'est très jouable chez les jeunes patients avec l'accompagnement qui va avec. On a vu cela dans les biothérapies. Je le citais en comparaison des maladies auto-inflammatoires. Ce n'est pas tout à fait le même contexte, mais quand même, ça se gère très bien. On a des résultats spectaculaires. J'ai des patients avec des phénotypes extrêmement sévères et invalidants, malgré une gestion parfaite de l'on demandeur et de tous les cofacteurs de déclenchement des crises chez les adolescents avec un impact scolaire majeur, qui sont transformés. Ce sont ceux qui avaient des crises sévères, soit des crises abdominales très sévères, soit des crises laryngées avec les difficultés de gestion.

À côté de cela, on a des patients avec des phénotypes plus modérés qui ont un impact sur la qualité de vie sur des crises qui sont plus des crises périphériques ou des crises abdominales modérées mais récurrentes. Là, c'est plus l'impact professionnel, l'impact de vivre avec les œdèmes de la face. Dans certains métiers, rien que le fait de poser le stylo et d'écrire, il y a l'œdème du bras. Là, on a l'impression que, peut-être, cette molécule pourrait être utile aux patients de phénotype modéré et gérée facilement oralement, avec une amélioration de la qualité de vie au long cours, si tant est qu'on puisse suivre cela un peu plus dans la durée. À l'heure actuelle, je suis d'accord avec vous avec les données, on aurait du mal à placer cette molécule en équivalence avec le lanadélumab chez des patients avec des phénotypes sévères qui font des crises laryngées ou des crises abdominales où ils font de (inaudible 02 :00 :00) de façon itérative.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Votre réponse à ma deuxième question, c'est le problème de la sévérité. Est-ce que vraiment, dans l'étude, vous considérez que les patients inclus sont des patients qu'on considère comme sévères, alors qu'ils demandent justement un remboursement dans les formes sévères ? Est-ce que, parallèlement, le critère principal qui a été pris, la diminution du nombre de crises, a une pertinence dans cette maladie ? Il ne vaudrait pas mieux avoir le nombre de passages aux urgences, le nombre d'hospitalisations, plutôt que ce nombre de crises moyen qui me paraît un critère extrêmement mou pour définir l'efficacité ?

Sur l'efficacité, ce sera ma dernière question, vous l'avez évoqué dans votre présentation, c'est la différence entre les douleurs abdominales qui seraient des effets secondaires ou des douleurs abdominales qui seraient simplement l'inefficacité du traitement avec des crises douloureuses abdominales *a minima* qui sont classées comme des effets secondaires. Est-ce que ce n'est pas plutôt un signe d'inefficacité du traitement ?

M^{me} le Dr PAGNIER.- Ce rapport d'effets indésirables digestifs me pose question. Et peut-être plus en tant qu'expert pédiatrique, que mes collègues adultes parce que c'est un vrai problème à la fois sur la compliance et d'arriver à déterminer ce qui est lié aux médicaments et ce qui serait lié à des crises abdominales imparfaitement contrôlées dans le temps. On

pourrait y répondre si c'était sur le début de l'étude. Il y a un côté très artificiel dans le *wash-out* et les modulations du traitement qui permettent d'être inclus dans l'étude. Il faut être conscient que, dans cette maladie, cela peut tout à fait modifier le cours initial des premières semaines de l'étude, donc à voir dans le temps, mais je suis d'accord que c'est un obstacle.

Et sur la première question, entre les crises sévères et les crises modérées, il y a les deux dans cette maladie. Un patient qui a des crises itératives, même modérées, a une altération importante de la qualité de vie et parfois, c'est le lit aussi de plus de sévérité des crises. Cela peut être variable dans le temps. La problématique de cette maladie, c'est que le phénotype d'expression est très variable au sein d'une même famille, mais il est aussi très variable dans le temps pour un même patient. On peut avoir parfois plusieurs mois de calme et d'un seul coup, des crises et des impacts itératifs. Maintenant, on dispose de traitements de crise très efficaces et qui (inaudible 02 :02 :47) aussi. On est moins inquiet que quand on ne disposait que des C1 injectables avec des problèmes de rupture de stock. Du coup, on n'a pas assez de sécurité supplémentaire. L'objectif de supprimer les crises modérées le plus possible reste un objectif important.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Et sur la pertinence du critère de jugement principal de l'étude ?

M^{me} le D^r PAGNIER.- On aurait préféré avoir une évaluation sur la sévérité des crises. Quand vous m'avez demandé s'il y avait quand même des patients, oui. Dans les derniers tableaux que vous m'avez envoyés par le laboratoire, les tableaux des données brutes, il y a quand même des patients qui ont un nombre de crises très important et des événements laryngés, mais comme ce n'est pas l'objectif principal, on n'est pas clair là-dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai un questionnement sur la voie orale parce que qui dit voie orale, dit questionnement pharmacocinétique. Est-ce que dans ce contexte, je ne connais pas suffisamment la maladie pour m'en faire une idée, est-ce qu'on ne peut pas concevoir qu'il y ait aussi un œdème intestinal, comme on le voit dans d'autres maladies à composantes œdémateuses qui génèrent une malabsorption et qui, de ce fait, influencent l'absorption des médicaments donnés par voie orale ? Est-ce que les crises douloureuses et abdominales, dans cette maladie, ne sont pas considérées comme en rapport avec une infiltration du mésentère ou je ne sais quoi, comme cela a été évoqué dans d'autres maladies pédiatriques, comme le syndrome néphrotique ou purpura rhumatoïde, où l'on peut documenter une malabsorption, temporaire évidemment, contemporaine.

M^{me} le D^r PAGNIER.- Peut-être, mais ce serait plus en crise et pas vraiment un problème en fond, sachant que l'expérience avec l'acide tranexamique chez les patients chez qui cela marche bien, c'est que, des fois, une prise d'acide tranexamique précoce suffit à être efficace sur une crise abdominale très vite. On a pas mal d'adolescents qui sont *on demand*, qui ont cette expérience. Sur un traitement au long cours, je ne suis pas sûre qu'on ait des vraies documentations. Certes, il y a des œdèmes de paroi et il y a surtout une extravasation plasmatique avec des épanchements importants dont la durée, si la crise n'est pas traitée, est de trois jours. Il faudrait que ce soit plus haut situé. On n'a pas vraiment de données pour trancher là-dessus. Ce n'est pas une expérience sur les traitements à l'acide

tranexamique en crise, alors même que le patient est en crise abdominale puisque c'est efficace. Sur la pharmacologie, je n'ai pas regardé spécifiquement ce point.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet a peut-être des éléments de réponse sur la pharmacocinétique. Est-ce qu'on a des AUC extrêmement variables ?

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avoue que je ne suis pas trop allé sur ce terrain-là. Comme on était en prévention, je n'avais pas croisé. La question est intéressante, mais je n'ai pas d'éléments. J'étais en train de regarder ce que l'EPAR proposait pour les données de pharmacocinétique, mais je vois beaucoup d'études chez l'animal. Il y a quelques données, mais je ne suis pas sûr que l'on puisse répondre à cette question avec précision.

M^{me} le D^r PAGNIER.- Sur les effets indésirables digestifs, il y a un effet dose. Quand on regarde sur les données, il y a un effet de dose avec une majoration des effets indésirables dans le groupe 150. Je ne sais pas la significativité, mais on a l'impression qu'il y a plus de patients : 23 % dans le groupe 150 sur les douleurs abdominales versus 10 sur 110 milligrammes. Sur un effet dose, on peut se dire qu'il y a vraiment le médicament et pas que les crises. Sur les doses, il y avait le problème quand même du B. Je pense que la modulation des doses selon l'âge et le point pourrait être affinée.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut noter que, dans l'étude, cela a été évoqué. Deux doses de bérotralstat ont été testées, 110 et 150 et c'est la dose à 150 qui a été retenue.

M^{me} le D^r PAGNIER.- Du coup, elle s'accompagne un petit peu plus d'effets digestifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous vous remercions pour votre expertise. Il y a une contribution patient avant que vous ne partiez. Jean-Pierre Thierry, s'il te plaît.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Merci. C'est une contribution d'une association qui s'appelle AMSAO. Elle avait déjà contribué pour l'évaluation de TAKHZYRO en mars 2019 et pour RUCONEST en avril 2021. Je le rappelle, parce que l'un des points intéressants de cette contribution, ce sera la comparaison des options thérapeutiques. C'est une association non agréée qui réunit à peu près quelques centaines de personnes, des patients, aidants et parents. Elle ne reçoit absolument aucune contribution de l'industrie. Elle a un tout petit budget, autour de 5 000 euros par an. Ils ont recueilli les informations auprès des patients et du milieu médical, notamment en lien avec le CREAK.

L'impact de la maladie, on en a parlé. Je voudrais juste rappeler l'impact sur la vie professionnelle et scolaire avec le nombre d'absences, au-delà du caractère vraiment angoissant des crises, à la fois pour la douleur, l'invalidité des crises abdominales et le risque de mortalité liée à la sphère ORL. Il y a des absences répétées récurrentes dans le milieu professionnel et pendant la scolarité, avec même une déscolarisation, une perte d'emploi, un isolement social et un état dépressif dans les cas les plus graves.

Sur l'expérience avec les thérapeutiques, ça devient vraiment très intéressant. Avec son recul, l'association souligne que l'acide tranexamique est inefficace chez la plupart des patients et que le DANAZOL garde des indications chez les hommes équilibrés avec des doses faibles à modérées, mais que les effets sont significatifs chez les femmes. Le

LUTERAN/LUTENYL est réservé aux femmes, l'efficacité serait variable. Ils citent l'effet secondaire des cas de méningiomes identifiés. C'est un point particulier en France après l'affaire ANDROCUR, puisque c'est une prescription très encadrée. Ils citent les concentrés de C1 inhibiteurs. On revient sur la nécessité des injections en IV avec l'absence d'autonomie des patients, ceux qui ont de mauvaises veines, la présence d'une tierce personne et la nécessité de se présenter aux urgences médicales pour injection.

Le TAKHZYRO est vraiment plébiscité. Pour eux, il a une efficacité remarquable. La plupart des patients sont extrêmement satisfaits. Grâce à l'injection sous cutanée, la plupart des patients retrouvent une vie normale en oubliant la maladie, mais ils disent que le médicament est vraiment cher, donc il est réservé aujourd'hui aux cas les plus graves. Il y a aussi de rares effets secondaires identifiés.

Ils citent également le FIRAZYR, efficace pour le traitement des crises, mais de nombreux patients présentent un effet rebond, donc ils évitent de le prendre.

Un des points importants déjà présents dans la contribution sur le RUCONEST, c'est la présence de ruptures de stocks récurrentes depuis à peu près quatre ans, avec des changements de traitement contraints, notamment concernant les médicaments dérivés du plasma, le DANATROL et l'acide tranexamique. Ils attendent une individualisation des prises en charge compte tenu de la variabilité des phénotypes. C'est leur conclusion aussi, l'importance d'avoir plusieurs options.

Sur l'expérience avec le médicament, la prise orale pourrait être d'une grande facilité d'administration. Elle considère que l'efficacité est moindre que le TAKHZYRO chez quelques patients rencontrés et que les effets indésirables s'estompent après quelques mois de traitement. Ils disent que le prix est non connu à ce jour, mais la multiplicité de l'offre devrait conduire à limiter le prix des nouveaux traitements, ainsi qu'aider à résoudre les problèmes récurrents de rupture de stock.

Dans leurs conclusions, ils pensent que ce médicament est utile, à la fois pour tenir compte de la variabilité de la multiplicité des traitements, pour augmenter l'offre thérapeutique, notamment parce que le TAKHZYRO est prescrit à un nombre limité de patients, les cas les plus graves, les mauvais répondants et à cause de son coût.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Madame Pagnier, nous vous remercions. Vous avez des commentaires à faire sur ce témoignage ?

M^{me} le D^r PAGNIER.- Non, c'est cohérent avec mon recul côté pédiatrique. C'est ce qui remonte des patients et des parents.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Au revoir.

M^{me} le D^r PAGNIER.- Je retourne à mes consultations. Au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au niveau du Bureau, on se posait la question de discuter même l'intérêt de ce produit, mais au vu de ce qu'on a entendu, je pense qu'il existe quand même, mais en tout cas, de le restreindre aux situations de dernier recours. À la réflexion, je ne sais pas si le terme de dernier recours est le bon, parce que le dernier recours, on sous-

entend une escalade thérapeutique. Or là, je le situe plus comme une alternative thérapeutique que comme une escalade thérapeutique après l'administration des traitements par voie sous-cutanée et autres. Je le verrai plus en complément de gamme qu'en situation de dernier recours. C'est ce qu'on avait dit. Je ne sais pas, Michel et Françoise, ce que vous en pensez. Pour moi, ce n'est pas un dernier recours, c'est une alternative.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Il ne me semble pas qu'on puisse le classer en dernier recours. On a bien entendu que le TAKHZYRO est le médicament de dernier recours qui marche le mieux. Par contre, il y a un petit risque, à la fois en notant le besoin et, en même temps, il y a le risque que, parce qu'il est par voie orale, il soit utilisé beaucoup plus largement (inaudible 02 :13 :41) du médicament qui est le plus efficace. On entend à la fois qu'il y a certainement un besoin que les données ne nous permettent pas d'identifier sa place et, en même temps, il y a peut-être quelques inconvénients ou le risque que pour des raisons simples de possibilité d'utilisation par voie orale, il soit mis en avant plus facilement.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai le sentiment, d'après ce que disait Madame Pagnier, que c'est très lié au phénotype, donc je ne suis pas sûr que pour un même patient, il y ait beaucoup de changement thérapeutique. Je pense que ceux qui ont un phénotype relativement limité seront plus facilement adeptes de ce produit-là, alors que ceux qui ont un phénotype plus sévère seront favorables à la forme sous cutanée. C'est ce que j'ai cru comprendre.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ce sont les suppositions, ce n'est pas dans le dossier, tout cela.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas dans le dossier, mais cela n'exclut pas cette déduction. Je suis d'accord avec toi. Encore une fois, je suis peut-être obsédé par la pharmacocinétique, mais je pense que beaucoup d'explications viennent de là. On n'a pas comparé la même molécule. On a simplement une molécule proche qui agit un peu de la même façon, mais administrée par voie orale en étant un peu moins efficace. La logique, c'est de se dire qu'il est moins absorbé et que la biodisponibilité n'est pas terrible.

M. le P^r GUILLOT pour la HAS.- Je voulais intervenir. J'avais posé mes questions à l'experte. C'est un sujet qu'on connaît, parce qu'on a un centre dans le service. C'est pour cela que j'ai regardé le dossier de près. On est franchement embêté sur ce dossier, parce qu'on ne sait pas comment il faut positionner le produit au vu des études proposées. Manifestement, TAKHZYRO est la référence. C'était difficile de le comparer à TAKHZYRO, parce que les développements ne sont pas concomitants. Ils sont relativement proches, donc c'est difficile. Par contre, c'était possible avec CINRYZE et cela n'a pas été fait. On nous parle de le réserver aux formes sévères, mais c'est vraisemblable que cela marche plutôt plus sur les formes modérées que sur les formes sévères. Cela va être un petit peu bizarre.

Je suis assez gêné pour coter ce produit. Ils réclament un ISP. Franchement, il n'y en a pas. Ils réclament un SMR important, pourquoi pas, mais compte tenu de la qualité du dossier qui est très médiocre dans cette pathologie, même si elle est rare, il y a pas mal de patients tout à fait disponibles à faire des études. Je me demande s'il faut le laisser important ou s'il faut l'abaisser. Je pense qu'il faut le mettre suffisant, parce qu'il y a de la place pour ce produit,

mais important, je ne sais pas. Je ne suis pas absolument certain. L'ASMR demandée est V, donc on ne peut pas faire mieux et moins bien, donc cela ne pose pas de grand problème. On a besoin de ce produit, mais franchement, son positionnement est très compliqué. Je ne suis pas certain que la demande de remboursement soit adéquate avec la démonstration de son efficacité faite dans le dossier. C'est pour cela que je le dégraderai volontiers.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi, d'autant que leur demande, l'indication de l'AMM, c'étaient les crises sévères et récidivantes. Ce n'est pas franchement comme cela qu'on a envie de le positionner.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est le problème. D'ici à lui donner un SMR, je pense que ce serait trop.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet veut intervenir.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout d'abord, le libellé d'indication de l'AMM de l'ORLADEYO, je vous le rappelle, c'est la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, donc il n'y a pas de notion de sévérité. C'est le laboratoire qui positionne le produit chez les patients ayant des formes sévères et en échec au traitement de première intention.

Deuxième remarque. Je vous rappelle brièvement les résultats des évaluations faites pour les comparateurs :

- CINRYZE a un SMR important et une ASMR V. Pour rappel, il est administré par voie intraveineuse et il est recommandé en deuxième intention.
- TAKHZYRO, dont l'évaluation date de juin 2019, avait obtenu un SMR important, mais en deuxième intention, sinon insuffisant. Son ASMR avait été considérée de niveau faible, IV, mineur, dans laquelle il est en charge chez les patients qui ont des crises sévères et récidivantes et intolérants ou insuffisamment contrôlés par les traitements préventifs de première intention, bien conduits par voie orale, donc positionnée en deuxième intention.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas tellement d'éléments pour dire qu'on en fait un traitement de première intention ou de deuxième intention.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Dans l'étude, tous les patients ont reçu des androgènes, de l'acide truxémique, du CINRYZE ou autre chose. Ce ne sont que des patients traités dans l'étude. Monsieur le chef de projet, vous confirmez ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. C'est pour cela que le laboratoire n'a pas de revendications chez les patients naïfs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Mais alors pourquoi on n'a pas mis le premier que tu as dit ? Je ne me rappelle plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- CINRYZE ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui. Pourquoi il n'a pas été en deuxième intention lui aussi ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ce que rappelait l'expert. La première ligne, ce sera plutôt les traitements par voie orale qui sont souvent hors AMM, donc l'acide tranexamique utilisé notamment en France, pas dans tous les pays, avec des résultats variables, le DANAZOL, les progestatifs. C'est uniquement quand on est en échec sur ces traitements de première ligne qu'on passe ensuite à la voie parentérale, sachant qu'on est en prévention au long cours. Le premier, cela a été CINRYZE par voie intraveineuse avec des administrations contraignantes. Ensuite, TAKHZYRO est arrivé par voie sous cutanée. C'était toutes les deux semaines, voire quatre semaines si le patient répond bien. Et là, on a ce traitement par voie orale qui est proposé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous voulez qu'on vote d'abord SMR suffisant ou insuffisant ? *A priori*, je pense qu'on est parti pour un SMR suffisant.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Je pense qu'on a besoin du produit. Le dossier est mauvais, mais cautionne un SMR suffisant quand même. C'est sa place dans la stratégie qui est compliquée. C'est pour cela que je proposais de le dégrader un peu.

M. le P^r DAUBERT, pour la HAS.- Les autres ont un SMR important. La qualité de la démonstration des autres était nettement meilleure ?

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- J'ai besoin là-dessus du chef de projet ou du Bureau parce que je n'ai pas le dossier complètement en tête, notamment sur TAKHZYRO et sur CINRYSE. Je pense qu'ils étaient plutôt mieux faits.

Un chef de projet, pour la HAS.- Un peu mieux fait, notamment les résultats sur la sévérité. Par contre, le choix du comparateur pour TAKHZYRO, c'était le placebo aussi. Je vais vous lire la rédaction de l'ASMR qui résume assez bien les plus et les moins :

« Compte tenu de la démonstration de supériorité de TAKHZYRO par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmée par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines exprimées en taux mensuel de crise »

C'était le critère principal de jugement.

« Compte tenu de l'absence de données comparatives robustes versus un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison est envisageable »

On avait déjà cet écueil.

« Compte tenu de la portée limitée du caractère exploratoire et des résultats observés en termes de qualité de vie, critères d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge »

Dans le cas présent, il y a une évaluation de la qualité de vie, mais elle n'est pas concluante.

- *« Compte tenu du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparaît favorable avec, toutefois, un recul d'administration inférieur à un an. Compte tenu de la praticité de son mode d'administration par voie sous cutanée, ASMR IV ».*

M. le P^r CLANET, Vice-président.- On a quand même le retour des patients et de l'experte sur le fait que TAKHZYRO, c'est quand même le traitement de référence.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est aussi l'info que j'ai de la collègue qui s'occupe du centre. Effectivement, TAKHZYRO est loin devant.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Parce que c'est plus pratique, on va donner un médicament moins efficace. Je trouve cela un peu...

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- On n'a pas la démonstration qu'il est moins efficace.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Ce sont les formes sévères qu'il faudrait traiter.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- L'individualisation des traitements, des stratégies et des préférences patients et aidants sont à prendre en compte. Cela a été dit à plusieurs reprises.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le patient qui a un phénotype pas trop difficile et qui préfère se traiter par voie orale, ça a sa place. J'adhérerais volontiers à cette stratégie.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Il faut se méfier, parce qu'il y a des gens qui font des formes relativement peu sévères et qui, à l'occasion d'un phénomène déclenchant particulièrement consommateur de compléments, vont faire une crise très sévère. C'est assez compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour démontrer la supériorité, dans ces cas-là, de tel ou tel traitement, je pense que c'est illusoire.

Valérie.

M^{me} le D^r GARNIER, pour la HAS.- C'était pour revenir sur TAKHZYRO, qui est en théorie disponible en ville. Je voulais savoir si actuellement, il n'y avait pas des problèmes d'approvisionnement sur ce médicament. Il est indisponible en ce moment en ville alors qu'il est ouvert à la ville.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'avais pas cette information. Par contre, le problème des ruptures d'approvisionnement a été rappelé à la fois par les patients et l'expert. C'est effectivement un souci. Cela a été noté par la commission à chacune de ses évaluations, que ce soit pour le traitement de la crise ou pour la prévention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord et j'y suis extrêmement sensible, mais on ne peut pas considérer que c'est un élément d'évaluation. Je vous propose que l'on passe au vote. Il y avait une demande d'ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- À mon avis, il n'y a pas d'ISP. La proposition serait un SMR suffisant, je vous laisse juger, et une ASMR V.

Un intervenant.- C'est dans la stratégie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme les autres. Il faut l'évaluer comme les autres. Les autres, c'était dans la stratégie à chaque fois.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, mais en restreignant, en tout cas pour TAKHZYRO, le traitement en deuxième intention et dans les formes sévères.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela me gêne de mettre en deuxième intention ici.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- En deuxième intention, cela fait référence à après échec ou intolérance de l'androgène, de l'acide tranexamique. Franchement, systématiquement, en première intention, en France, c'est beaucoup l'acide tranexamique. L'association dit que ça ne marche pas, mais cela marche quand même chez un certain nombre de patients. Après, c'est effectivement progestatif, androgène, etc. C'est après ces médicaments-là que se situent ces produits.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie me rappelle que le laboratoire revendique « insuffisant » en première intention, donc on va faire un miroir sur la première intention. On vote ISP, SMR, ASMR et miroir.

Un intervenant.- Est-ce qu'il ne faut pas commencer par suffisant/insuffisant ?

M. le P^r COCHAT, Président.- J'allais le faire, mais Bernard...

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est toi, le Président.

M. le P^r COCHAT, Président.- Formellement, c'est mieux que l'on fasse suffisant/insuffisant. On y va.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On commence par suffisant/insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Nous avons 19 voix pour un SMR suffisant et trois abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe au SMR, ASMR miroir et ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Vous pouvez rappeler le périmètre du premier vote du SMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est en deuxième intention, mais il faudra bien préciser ce que veut dire la deuxième intention. On le mettra dans l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour le périmètre restreint, nous avons 20 voix pour une absence d'ISP et deux abstentions. Concernant le SMR, nous avons trois voix pour un SMR important, 14 voix pour un SMR modéré, trois voix pour un SMR faible et deux voix pour des abstentions. Concernant l'ASMR, nous avons 20 voix pour une ASMR V, deux abstentions. En miroir, 20 voix pour un SMR insuffisant et deux abstentions. Dans le périmètre restreint, il n'y a pas d'ISP. C'est un SMR modéré et une ASMR V et insuffisant en miroir.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Est-ce qu'on aura des données vis-à-vis de cela ou pas ? Est-ce qu'il y a un registre ? Comment cela se passe ? Ce sont des maladies rares. Est-ce que nous pourrions savoir comment se positionne ce médicament dans la pratique ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'en a pas discuté. Je suis entièrement d'accord avec toi sur le principe. Après, le problème, ce sont les registres. Je pense que plus cela va, plus on va demander des registres et vous connaissez la difficulté à établir des registres.

Dans ce sens, je fais une micro-parenthèse, mais elle est intéressante quand même. On a rencontré OrphanDev qui réunit plusieurs acteurs des maladies rares, y compris la HAS, notamment Anne-Sophie Lapointe qui pilote le Plan national Maladies rares numéro 3. Tout le monde autour de la table s'est mis d'accord pour réfléchir à un système de registre commun à tous les organismes qui utilisent des registres. C'est plutôt une bonne nouvelle. On doit faire une réunion prochaine, notamment avec le (inaudible 02 :35 :30), et créer des liens aussi avec les réseaux ERN européens. Je pense que cela peut devenir un très bel outil. Il y avait un enthousiasme global des participants, mais derrière tout cela, il y a quand même des problèmes de financement. Il y avait des industriels. Tous ceux qui étaient là étaient d'accord sur le principe, mais il va falloir qu'on cadre beaucoup les souhaits de registre. Je pense que cela va se faire, mais ce ne sera pas sur toutes les situations. Il faudra qu'on cible vraiment très bien les situations pour lesquelles on veut un registre au sens propre et celles pour lesquelles on veut un suivi de cohorte, mais ce n'est pas simple. Je reconnais que ce n'est pas simple du tout, le suivi de cohorte étant dans tous les cas une version dégradée du registre, avec des informations totalement différentes. Parfois, je pense qu'on n'aura pas trop le choix. On sera obligé de se calquer sur la réalité du terrain. On sait tous que les registres, ce n'est techniquement pas simple et assez onéreux.

C'est un commentaire un peu général qui ne s'applique pas spécialement à cela. Mais tu as raison, Michel, je pense qu'il faut un suivi impératif. Est-ce qu'on s'engage sur un registre ? Quelle est la population cible ?

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Est-ce qu'il y en a un ? Est-ce qu'il rentre dans une filière ? Est-ce qu'il y en a un ou pas ?

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Il y a un groupe, le CRÉA, qui est un groupe assez actif qui fait régulièrement des recommandations. Ils travaillent beaucoup en synergie nationale. Après, si j'ai un registre spécifique sur ces médicaments, je ne peux pas répondre en l'état. On peut le recommander.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Sur la maladie en général, on pourrait recommander que le CRÉA, effectivement, se penche sur le sujet.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Ils auront sûrement une oreille attentive.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce serait bien d'avoir une réflexion collective sur ce que vous appelez les registres, parce que les expériences que j'ai, c'est que ce n'est pas magique et cela ne répond pas à tout. Les sujets ne sont pas monitorés. On ne sait pas qui est inclus. On n'a pas accès aux données qu'on rentre. Il y a plein de problématiques que vous ne voyez pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie, je suis tout à fait d'accord et ma réponse est que je te propose d'intégrer le groupe si tu es d'accord. On va organiser une réunion bientôt avec des acteurs de différents niveaux. Pour la HAS, il y aura notamment Judith qui s'occupe de toutes les études post-inscriptions. *A priori*, du côté HAS, il devrait y avoir Sophie, Karine qui est habituée aux maladies rares, Judith pour les EPI et moi, mais je propose bien volontiers que tu te rajoutes au groupe. Il y aura des gens un petit peu partout. Ça fera beaucoup de monde.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Une mission a été conçue à la DGS, au Haut conseil de la santé publique. Le rapport sur la situation des registres en France, les pistes et les recommandations est en cours de finalisation.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a plusieurs choses. Il y a le fait qu'on mette des données dedans, puis après qu'est-ce qu'on fait des données, comment les utilisent, qui les utilisent. Sur ces deux points, je trouve qu'on n'est pas au clair du tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- En l'occurrence, là, je ne sais pas si un registre *stricto sensu* est...

Une intervenante.- Pour compléter, ce ne sera pas des données d'utilisation, mais l'étude qui vous a été présentée est en cours et on aura un rapport final avec une utilisation sur du long terme en 2022.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela peut être un élément de réponse.

Un intervenant.- Effectivement, quel est son positionnement par rapport aux autres ? C'est aussi important. Les spécialistes du CRÉ pourront nous répondre certainement.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Est-ce que vous souhaitez qu'on l'adopte dans deux semaines ? Est-ce que vous souhaitez qu'on se rapproche d'eux pour avoir peut-être plus d'informations à l'adoption ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve que ce serait bien.