



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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 – Post-AMM — Première demande – TAKHZYRO / Examen – Inscription (CT) - TAKHZYRO

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à TAKHZYRO. Nous faisons entrer l'expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Echaubard en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Stéphane Echaubard rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Merci de vous joindre à nous et désolé pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble le dossier de TAKHZYRO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Nous aurons la contribution de l'association AMSAO. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis il y aura un temps d'échange avec la CT.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription et, en parallèle, la demande d'octroi d'accès précoce post-AMM pour la spécialité TAKHZYRO, du lanadélumab 150 milligrammes en solution pour injection en seringue préremplie.

Je donne quelques éléments de contexte. Le lanadélumab est un inhibiteur de l'activité protéolytique de la kallikréine plasmatique active, donc il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain indiqué dans la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Ce médicament avait obtenu une AMM le 22 novembre 2018 dans la même indication chez les 12 ans et plus au dosage de 300 milligrammes.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et une ASMR III chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, ainsi qu'un ISP, en parallèle de la demande d'accès précoce post-AMM.

Les périmètres revendiqués diffèrent un peu selon les demandes. Le périmètre de l'indication concernée par la demande de droit commun est le traitement de fond préventif au long terme des crises d'angioœdème chez les patients de 2 à 11 ans présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë et répétée s'avère inadaptée.

Pour la demande d'accès précoce, le laboratoire demande également une indication restreinte, à savoir dans le traitement de fonds préventif au long terme chez les patients âgés de 2 à 11 ans ayant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire, qui sont intolérants ou insuffisamment contrôlés par les traitements préventifs de première intention disponibles.

Comme je vous l'avais mentionné, la CT avait déjà précédemment évalué cette spécialité dans la même indication chez les enfants de 12 ans et plus et vous aviez octroyé un SMR important

dans le traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de première intention bien conduits pendant 3 à 6 mois, ce qui correspondait à une utilisation de seconde intention.

Vous aviez octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques, incluant les patients âgés de 12 ans et plus présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire naïfs de traitements préventifs de première intention.

Vous aviez octroyé une ASMR IV et un ISP.

Je laisserai le Docteur Echaubard détailler la diapositive de stratégie thérapeutique plus avant.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données de l'étude SPRING, une étude de phase 3 non comparative évaluant la tolérance et la pharmacocinétique du lanadélumab pour prévenir les crises d'AOH chez les enfants âgés de 2 à 12 ans sur une durée de 52 semaines portant sur 21 patients.

Le critère de jugement principal de cette étude était la tolérance. Les critères de jugement secondaires étaient l'efficacité. La qualité de vie était exploratoire et avait été mesuré par les questionnaires Quality of Life et EQ-5D.

Je laisserai le Docteur Echaubard présenter les données d'efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas qui présente la contribution de l'association AMSAO.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est l'association des malades atteints d'angioœdème. Quels sont les impacts de la maladie ? Ce sont des crises d'œdème sur presque toutes les parties du corps durant 2 à 5 jours sans traitement. Leur survenue est imprévisible. Les crises abdominales, potentiellement fréquentes, sont très douloureuses et handicapantes sans traitement (alitement, nausées, vomissements, risque d'absence et difficultés scolaires pour les enfants fortement affectés).

Les crises laryngées peuvent se révéler mortelles sans traitement. C'est une cause d'inquiétude et d'angoisse chez les enfants ou les parents. Les crises de survenue récurrente peuvent marginaliser l'enfant, le stigmatiser, avec des limitations pour les activités sportives, les sorties scolaires, les classes transplantées, l'absence pour les examens.

L'impact sur les aidants est évidemment majeur concernant ces enfants. Les parents sont très inquiets, avec de l'anxiété, car les crises sont imprévisibles. Elles peuvent arriver à l'école, dans les familles, en voyage, en vacances, chez les copains.

Concernant les traitements qui existent et qui sont utilisés, il y a l'icatibant, avec un kit pédiatrique. C'est un médicament injectable en sous-cutané en cas de crise déclarée. L'injection est douloureuse. La résorption de la crise peut être longue et la vie quotidienne affectée. Il y a l'EXACYL, avec l'acide tranexamique, de moins en moins prescrit. L'efficacité est faible voire nulle pour certains patients. Il y a l'injection de C1 inhibiteur en cas de crise en

intraveineux. Il n'y a pas d'autonomie de l'enfant, il faut avoir recours aux urgences hospitalières.

L'injection régulière de C1 inhibiteur en prophylaxie, en général 2 fois par semaine, est une injection lente en intraveineuse. Elle peut être réalisée à domicile par une infirmière, mais ne supprime pas toujours les crises. La prophylaxie par C1 inhibiteur diminue significativement le nombre de crises, mais les crises résiduelles peuvent persister avec la contrainte des injections intraveineuses pour lesquelles les enfants ne sont pas autonomes.

Avec le traitement, le lanadélumab a montré chez les patients adultes une excellente efficacité. Les commentaires par rapport à l'indication sont les suivants. C'est le premier traitement préventif en injection sous-cutanée pour les enfants. Il est aujourd'hui réservé pour les patients de plus de 12 ans et il serait judicieux de l'autoriser pour les plus jeunes enfants. La fréquence des injections, au niveau des avantages, est beaucoup plus faible en prophylaxie, au moins 4 fois plus faible, et l'injection aisée, car réalisable par un proche aidant, contrairement aux intraveineuses.

J'ai terminé, merci.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Catherine. C'est à vous, Monsieur Echaubard.

M. le Pr ECHAUBARD. - Je l'ai écrit dans mon rapport et la personne représentant l'association a bien expliqué la problématique de cette pathologie, à savoir que l'on peut avoir des accès d'œdème parfaitement imprévisibles. Souvent, même chez les patients diagnostiqués, il n'est pas toujours simple de traiter les crises puisque le traitement de crise se fait principalement en secteur hospitalier. On peut avoir, chez des personnes qui sont très autonomes avec des parents qui connaissent bien, le traitement à la maison, mais généralement, c'est en secteur hospitalier.

Il y a deux problématiques et deux cas pour lesquels c'est extrêmement dangereux. C'est effectivement les œdèmes laryngés, qui sont constrictifs, qui peuvent aller relativement vite surtout à partir du moment où on a des signes respiratoires où, si on ne fait rien, le décès arrive rapidement.

Il faut savoir que les traitements que l'on utilise, que ce soit le C1 inhibiteur ou l'icatibant, ont une durée d'efficacité d'à peu près 30 à 60 minutes et on ne fait que bloquer la crise. On n'a aucun traitement qui permet de faire régresser le volume de l'œdème. Quel que soit le type d'œdème et le type de traitement, au moment de la crise, on va juste stopper la progression de l'œdème et tous les symptômes qui seront déjà présents à ce moment-là, il faudra les gérer d'un point de vue réanimatoire pour la plupart.

Pour les crises abdominales, hormis les douleurs très intenses qui sont quasiment chirurgicales, cela peut aussi entraîner une hypovolémie qui peut entraîner un choc hypovolémique chez l'enfant.

Actuellement, pour ce qui concerne les traitements préventifs, historiquement, il y a des traitements que l'on pourrait classer comme non spécifiques parmi lesquels le seul qui est autorisé chez l'enfant est l'acide tranexamique, qui a une efficacité globale assez médiocre.

On estime qu'il y a plus de 55 % des patients qui n'y répondent pas du tout. Pour les autres, ils répondent de façon souvent très partielle et ils continuent à faire des crises et on traite les crises. On a des patients qui peuvent faire jusqu'à 3 crises par semaines. Pour d'autres, c'est beaucoup moins fréquent, mais on n'a pas de régularité entre les patients. Un patient peut être très actif sur une période, moins sur une autre. C'est toujours imprévisible. Ce traitement est presque toujours un peu essayé, mais de moins en moins compte tenu de son efficacité.

Tous les autres traitements qui ont des propriétés androgéniques, on ne peut pas les utiliser chez l'enfant, on n'a pas l'autorisation, ou alors ce sont des cas très ponctuels et exceptionnels avec des effets secondaires catastrophiques sur le plan hormonal.

Pour les traitements de fond qui ont été essayés jusque-là, on a eu le BERINERT qui est un inhibiteur recombinant, qui peut avoir un effet préventif, mais sur le court terme. Par contre, on peut l'utiliser sur une opération des dents de sagesse, par exemple, ou sur une intervention abdominale, mais là c'est pareil, l'efficacité est assez aléatoire. On n'empêche pas toutes les crises et c'est vraiment sur une durée extrêmement courte. C'est la journée.

L'icatibant n'est pas utilisable en préventif.

Cette diapositive résume à la fois la physiopathologie sur laquelle je ne vais pas revenir sauf si cela vous passionne, mais aussi les sites d'action des différents traitements par rapport à ce que nous faisons pour bien comprendre l'inefficacité ou l'efficacité partielle de ces traitements que j'ai cités pour l'instant. Le CINRYZE est un C1 inhibiteur qui peut être utilisé en préventif, qui agit sur le taux de C1 inhibiteur puisque dans cette pathologie, on a un C1 inhibiteur qui ne fonctionne pas bien ou qui est déficitaire quantitativement. C'est la différence entre les types 1 et les types 2. On va essayer de supplémenter ce déficit.

Le CINRYZE a une durée d'action qui est relativement courte, de 2-3 jours. C'est pour cela qu'il s'injecte en intraveineux tous les 3 jours, ce qui sur le plan de la qualité de vie n'est pas du tout acceptable. C'est compliqué pour un adulte, mais pour un enfant c'est d'autant plus compliqué qu'on va avoir en plus, hormis le temps d'injection qui est relativement court mais répété tous les 3 jours ce qui est contraignant pour les familles et les enfants et douloureux, un épuisement du capital veineux, parce que ce sont des traitements à vie. C'est assez compliqué d'aller proposer à un enfant de 4 ans, 6 ans, 12 ans, un traitement qu'on va faire en intraveineux tous les 3 jours toute sa vie. C'est compliqué donc c'est réservé aux cas sévères et répétés, mais on a souvent un épuisement des familles.

Ça, c'est ce que nous avons jusqu'à l'arrivée des anti-kallicréine. La kallicréine est vraiment une pierre angulaire de la formation de bradykinine puisqu'on sait que si on n'a pas de kallicréine, on ne fabriquera pas de bradykinine et s'il n'y a pas de bradykinine, il n'y aura pas d'œdème. C'est pour cela que ces traitements sont extrêmement efficaces en termes de réduction du nombre de crises quel que soit l'âge, puisque cela a déjà été démontré chez l'adulte que ce soit pour le lanadélumab ou le berotralstat. On a aussi l'ecallantide mais nous ne l'avons pas en France. Cela a été démontré également chez les enfants, chez les adolescents, puis, dans l'étude SPRING, chez les petits.

Là, vous avez les résultats de l'étude SPRING. J'ai juste ressorti ces deux diagrammes pour bien visualiser parce que je trouve qu'ils sont extrêmement clairs sur l'incidence des crises avant

et post-traitement. Sur l'étude, ils prennent les enfants sur 3 mois, ils regardent le nombre de crises et ils incluent ensuite les enfants dans l'étude avec le traitement, le lanadélumab qui se fait toutes les 4 semaines chez les tout-petits de moins de 6 ans et toutes les 2 semaines chez les plus grands avec 150 milligrammes. Après, si les plus grands sont bien stabilisés toutes les deux semaines, ils les passent à toutes les 4 semaines sur la deuxième période, c'est-à-dire sur le deuxième semestre qu'a duré l'étude.

Ça, c'est pour les moins de 6 ans et il n'y en a pas beaucoup parce qu'effectivement, les enfants de moins de 6 ans qui ont un angiœdème héréditaire, c'est extrêmement rare. Déjà, la pathologie est très rare, ce sont 2 cas pour 100 000, mais chez les tout-petits c'est très rare et ce sont souvent des situations familiales où les enfants naissent avec des déficits complets en C1 inhibiteurs et qui sont symptomatiques assez tôt. On a déjà eu des décès décrits chez les tout-petits, dont un enfant de 9 mois dans cette situation-là sur une atteinte digestive, donc il n'y a pas que l'atteinte laryngée.

On voit ici qu'après l'introduction dans l'étude, à J0, sur 4 patients, il y en a 1 qu'on a perdu de vue et pour lequel on ne sait pas trop, et pour les 3 autres, 2 n'ont absolument aucune crise et 1 commence à être actif. Celui-ci est intéressant parce que c'est un enfant qui a 5 ans au moment de l'inclusion dans l'étude et sur la deuxième partie du graphique, là où la ligne noire devient une crise, il a 6 ans et il passe sur un schéma à 2 semaines, comme les enfants de 6 ans. Il y a une crise après. C'est un peu délicat d'extrapoler, mais on a quand même l'impression qu'ici, on a un effet dose, compte tenu probablement de l'âge de l'enfant et du poids, avec une meilleure efficacité.

Ici, c'est sur le reste de la cohorte, sur les 17 autres enfants âgés de 6 à 11 ans pendant 365 jours. Là, c'est pareil, on a différents profils. On a des profils de patients avec des crises graves. La majorité n'ont pas de crises graves, ce qui est assez classique chez les enfants même s'ils peuvent en avoir. On voit par contre qu'après l'introduction du traitement, très clairement, beaucoup de patients ne font plus du tout de crises. L'étude estime qu'il y a 76 % des patients qui n'ont aucune crise sur toute la période de l'étude, c'est-à-dire 1 an d'étude, et on a un taux de répondeurs global d'à peu près 94 % avec finalement assez peu d'enfants qui continuent à faire des crises, en sachant qu'on voit ici les crises et on voit qu'elles ont quasiment toutes été traitées. Il n'y a qu'un patient, le numéro 16, qui a eu une crise qui n'a pas été traitée, mais sinon tous les autres ont eu besoin d'être traités.

Les patients 13 et 2 continuent quand même à être actifs, mais avec une bonne réduction du nombre de crises chez le patient 2. Chez le patient 13, on a quand même l'impression qu'on a sur celui-ci une efficacité un peu moindre qui semble meilleure après les 6 premiers mois. En tout cas, très clairement, ici on a ce qu'on avait déjà dans les études chez les adultes, chez les adolescents et les plus de 12 ans, c'est-à-dire une efficacité globale de plus de 90 % sur la réduction du nombre de crises et un nombre de patients très important, près des trois quarts, qui n'ont plus du tout de crises sur les durées d'études.

Cette étude est vachement intéressante parce qu'elle est longue. Elle dure quand même 52 semaines, ce qui laisse présager une bonne évaluation du devenir des enfants sous traitement. Voilà pour les résultats de l'étude.

En termes de tolérance, le médicament est très bien toléré. C'est ce qui a aussi été décrit chez les plus grands. On a des réactions locales quasiment systématiques chez la totalité des enfants qui reste relatives. Ce sont des douleurs au point d'injection, des érythèmes qui sont transitoires, mais ce sont des réactions que l'on a très fréquemment sur tout ce qui est anticorps monoclonaux. Quand on utilise des anti-TNF α , des anti-IL-1, des choses comme cela, on a les mêmes réactions. Ce n'est pas très étonnant en termes d'immunogénicité induite donc c'est acceptable.

On sait que dans la littérature scientifique, il a été décrit des patients — pas dans ce cas — qui sont porteurs de déficits complets en kallicréine et qui sont asymptomatiques. On a donc assez peu d'inquiétudes, sur le long terme, de l'impact que peut avoir la réduction de kallicréine active chez ces patients. C'est un point qui me semble assez intéressant.

Pour le reste, il n'y a pas grand-chose sur les autres effets secondaires et l'étude conclut que la qualité de vie des enfants est grandement améliorée. C'est évident parce que même des enfants qui ne font pas de crises graves, de crises laryngées ou digestives, qui ont des crises périphériques comme les mains ou les pieds, sont très grandement impactés. Cela fait extrêmement mal et ce sont des enfants qui pendant 3, 4, 5 et jusqu'à 7 jours ne vont pas pouvoir aller à l'école ou jouer. Ils vont être très handicapés dans leur vie de tous les jours. Un enfant qui va faire une crise, même de 3 jours, deux fois par semaine, on imagine bien quelle peut être sa qualité de vie, et avoir une réduction de 94% du nombre de crises, c'est vraiment très intéressant. Voilà pour l'étude SPRING.

Cela ne faisait pas partie du dossier, mais j'ai mis ce papier que j'ai trouvé intéressant. Il faut le prendre pour ce qu'il est. C'est-à-dire que ce n'est pas une vraie étude comparative. Il n'en existe pas dans les traitements préventifs au long cours de l'angioœdème héréditaire, mais c'est une méta-analyse sur papier qui a été faite et qui relevait les différents résultats des médicaments qui ont été utilisés dans cette indication-là et on voit bien, sur cette diapositive et celle d'après, qu'en termes de résultat, on est quand même très bon sur tous les papiers qui sont sortis sur le lanadélumab.

Je vous l'ai juste marqué comme ça, le berotralstat est noté également. Ce n'est pas une étude comparative donc on ne peut pas vraiment dire que le TAKHZYRO est meilleur que le berotralstat, mais en termes d'efficacité, c'est constant, toutes les études montrent la même chose.

Pour moi, ce qui est hyper important chez l'enfant, c'est d'avoir des traitements qui soient faisables sur le plan technique. Très clairement, un traitement IV tous les trois jours, ce n'est pas faisable. Un traitement sous-cutané tous les mois, on fait cela pour beaucoup de traitements différents, on sait atténuer les douleurs induites par les injections, et par expérience personnelle, pour tout ce que je prescris en sous-cutané de ce type-là, cela se passe vraiment très bien.

Pour ce qui est des âges d'indication, très clairement, avant 6 ans, on n'a rien du tout à part le lanadélumab. Il faut considérer que l'acide tranexamique ne marche pas. C'est super important. Avec des enfants tout petits comme ça qui font des crises d'angioœdème, on est quasiment sûr qu'à un moment donné on va avoir une crise grave, donc il faut vraiment qu'on puisse proposer des traitements préventifs précocement et efficaces.

Pour les enfants de 6 à 12 ans, on a le CINRYZE qui a déjà l'AMM, qui est pris en charge et compte tenu des modalités d'utilisation, c'est pareil, le TAKHZYRO paraît supérieur au moins dans la pratique quotidienne. Après, pour les études d'efficacité, il faudra des études d'efficacité, mais sur la pratique on est sûr des choses très intéressantes.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT. - Vous dites que les enfants n'ont plus de crise. Peut-on envisager l'arrêt du traitement ? Si on l'arrête, y a-t-il un effet rebond ?

M. le Pr ECHAUBARD. - Très probablement, on ne peut pas envisager l'arrêt du traitement puisque le déficit est constitutionnel et dès qu'on va arrêter ces traitements-là, la kallikréine, dont l'absence empêche de former la bradykinine, va se refabriquer. Sous l'action de l'activation de la phase contact, c'est-à-dire le facteur XII Hageman, ce qui se fait tout le temps - quand on se cogne on active sa phase contact, quand on a une éruption cutanée on active sa phase contact -, ce qu'il va se passer c'est qu'il va y avoir une sorte d'emballlement avec déformation de la plasmine et de la kinine, ce qui va entraîner la formation de bradykinine.

Je n'ai pas précisé dans la physiopathologie, mais c'est important, que l'œdème n'est pas lié à une transvasation d'eau du secteur intravasculaire à extravasculaire comme on peut avoir dans un œdème allergique. C'est pour ça que c'est quelque chose qui dure longtemps. Ce qu'il se passe, c'est que les cellules endothéliales se disjoignent les unes des autres et on a un passage de liquide qui se fait non pas à travers les cellules endothéliales, mais entre les cellules endothéliales et il faut attendre que ces cellules endothéliales vasculaires se recollent entre elles pour que le secteur intravasculaire puisse être contenu. C'est ce qui fait que l'œdème dure longtemps, est progressif et ne régresse pas, puisque le liquide ne peut pas repasser dans le secteur intravasculaire.

À partir du moment où on remet l'enfant en situation de déficit en C1 inhibiteur, où on lui permet de fabriquer de la bradykinine, il va fabriquer de la bradykinine et refaire des œdèmes, très clairement. C'est pour ça que ces traitements sont des traitements à vie et il faut pouvoir proposer des traitements qui soient faisables sur le plan de l'enfant, en termes de tolérance, d'acceptation de traitement.

Généralement, les angioœdèmes ont tendance à plutôt s'aggraver avec l'âge, et particulièrement chez les filles et chez les femmes parce qu'ils sont dépendants des œstrogènes. Avant, il y a très longtemps, on disait que cela ne touchait que les femmes adultes, ce n'est pas vrai. Cela touche les enfants et les garçons, mais beaucoup moins. On est vraiment plus chez les filles et dès que les filles commencent la puberté, c'est souvent à ce moment-là que les symptômes commencent. Dès qu'il y a un peu d'œstrogène, on a l'activation de cela en sachant que l'œstrogène peut avoir tendance à faire chuter un peu le C1 inhibiteur aussi, et donc à aggraver l'état de base.

La probabilité de pouvoir arrêter le traitement comme un anti-TNF ou un anti-interleukine, cela ne paraît pas possible.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je viens d'envoyer au chef de projet l'article de SPRING parce que je ne partage pas tout à fait l'avis de Monsieur Echaubard sur la qualité de vie. Certes, la qualité de vie est améliorée, mais elle n'était pas si mauvaise que cela. Ils gagnent à peine 10 points sur une échelle de 100.

Le chef de projet peut-il afficher le tableau des critères de qualité de vie, même si on sait que c'est exploratoire ? Pour le coup, il me semble que c'est un indicateur bigrement intéressant parce que cela les perturbe dans leur quotidien. Peut-on partager ce tableau pour que Monsieur Echaubard puisse nous en dire quelque chose ?

Quand on regarde, ils ne sont pas si mal que cela dans la baseline, et ils gagnent 10 points. J'ai vu moi aussi des angioœdèmes, non pas héréditaires, mais de type 2. C'est vrai que c'est très douloureux et très invalidant par l'œdème et par tout ce que vous avez décrit, mais quand même, de manière générale, les enfants qui ont été choisis ne sont pas très gênés. Que pensez-vous de la baseline ?

M. le Pr ECHAUBARD.- Il y a plusieurs choses dans ces évaluations. Déjà, il y a des questionnaires sur l'étude qui sont des questionnaires sur le jour même. Il y a un des questionnaires qui évalue vraiment sur les 24 heures, donc si on prend l'enfant au moment où il n'est pas symptomatique et où il n'a pas d'injection, il va aller bien.

Ce sont des patients qui vont bien. Parfois, c'est très compliqué sur le plan psychologique, mais sur le plan physique, en dehors des crises, ce sont des enfants qui sont en pleine forme. Si on les évalue sur un jour où ils vont bien, on va avoir une évaluation basse qui va être bonne. Si on les évalue sur un jour où ils vont avoir une injection, ils vont être moins bien sur le plan clinique qu'à la baseline. C'est ce qui ressort un peu de ce papier.

Pour les autres, qui sont des évaluations un peu plus globales, sur plusieurs jours, c'est pareil, tout dépend de la fréquence des crises des enfants. Un enfant qui va faire deux crises laryngées dans sa vie, voire qui va mourir sur la deuxième, finalement, sa qualité de vie n'est pas pourrie. Elle est bonne parce que le reste du temps, ils sont asymptomatiques. C'est tout le paradoxe de cette pathologie. Pour les patients que j'ai suivis, quand ils deviennent un peu vieux, sur le plan psychologique c'est très compliqué.

Je vais vous donner juste un petit exemple pour situer. C'était une famille de deux filles et les deux filles étaient symptomatiques avec des crises assez fréquentes. Cette famille vivait, vraiment comme l'a dit notre collègue en introduction, dans l'angoisse permanente des crises. Il leur arrivait de façon très exceptionnelle de partir en vacances. Je me souviens très bien de la façon dont cela se passait. La maman appelait tous les hôpitaux sur le circuit pour les prévenir et pour vérifier que dans tous les CHU qu'ils allaient croiser, ils avaient en réserve de Vicatibant et du BERINERT, parce que les deux filles n'étaient pas traitées de la même façon.

D'un point de vue angoisse générale, c'était compliqué. Les deux filles étaient, pareil, dans une situation de stress importante, mais après, sur le plan de la qualité de vie physique et du quotidien, au début cela allait très bien. Les crises étaient douloureuses et les gênaient, une des deux faisait des crises laryngées bien comme il faut, et c'est avec le temps que la qualité de vie s'est dégradée. Je ne suis donc pas très surpris que sur cette étude on ait des résultats

qui ne soient pas si mauvais que cela en termes de qualité de vie parce que les enfants sont petits.

Pour la plupart, vous l'avez vu sur le graphique, ils n'avaient que quelques crises à part un ou deux qui étaient très actifs, donc pour moi, sur ma pratique clinique, ils n'étaient pas encore sur quelque chose de très impactant dans la vie de tous les jours, mais pour de vrai, quand on prend les patients dans la vie de tous les jours et en consultation, ils sont dans une angoisse permanente de crises.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci pour votre présentation. Avec ce traitement, on crée un déficit chronique en kallicréine et vous avez dit tout à l'heure qu'a priori le déficit en kallicréine au long cours — puisque cela va être au long cours — n'avait pas d'impact. Nous suggèreriez-vous éventuellement une surveillance biologique particulière chez ces enfants traités au long cours ? Pensez-vous vraiment que le déficit en kallicréine n'a pas d'impact sur le long terme ? On est quand même chez des enfants.

M. le Pr ECHAUBARD.- On a quelques papiers qui ont montré qu'il y a des patients qui sont vraiment asymptomatiques et sur lesquels on a trouvé des déficits complets en kallicréine par inadvertance, mais ce n'était pas le souci qui les concernait. Cela n'a pas d'impact sur la réaction œdémateuse inflammatoire. On le sait parce que les patients arrivent, ils se font mal comme tous les patients et ils font de l'œdème normal. Il peut y avoir des réactions inflammatoires virales sur lesquelles on a de l'œdème et on ne voit pas de différence en pratique clinique.

Sur la surveillance biologique cela paraît un peu compliqué parce qu'on pourrait éventuellement doser le kininogène de haut poids moléculaire. Est-ce faisable facilement en laboratoire ? Je ne crois pas. Ce n'est pas évident.

Non, vraiment, sur l'impact clinique, on n'est pas inquiet par rapport au déficit en kallicréine. Sur le plan biologique, au contraire, s'il y a des choses que je n'ai pas dites tout à l'heure parce que ce sont des choses spécifiques, c'est par rapport à la possibilité d'anticorps neutralisant antiproduit.

Comme dans tous les anticorps monoclonaux, on sait que de toute façon on va avoir des patients qui développent des anticorps antiproduit. Certains sont neutralisant, d'autres pas. Selon l'étude, on n'a pas l'impression qu'on ait trop le problème. On a quand même un patient qui a des anticorps neutralisants, mais sans impact sur la présentation clinique. Je pense que c'est important, mais d'une façon générale, sur les anticorps monoclonaux, il faut être très vigilant, quand on a un patient qui échappe un peu ou qui ne répond pas très bien, à cette possibilité.

Sur le suivi des complications biologiques du traitement, pour le coup, il n'y a rien qui ressort, même chez les adultes, en termes de surveillance biologique particulière à avoir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la qualité de vie et notamment, selon l'association, le parcours de soin étant modifié, c'est quand même une amélioration significative. Quand on en est à faire la cartographie de tous les hôpitaux et à s'exclure des sorties scolaires et de toutes les vacances possibles, je pense qu'il y a une amélioration de la qualité de vie de toute la famille pour ces enfants.

M. le Pr ECHAUBARD.- On est d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis bien d'accord. Elisabeth ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je ne connais pas bien la forme pédiatrique, je connais mieux la forme adulte. Comment le placez-vous dans la stratégie ? Traite-t-on tout le monde à vie ou peut-on quand même le réserver à ceux qui ont fait des crises graves mettant en jeu le pronostic vital ?

Est-ce que 100 % de vos enfants vont faire une crise grave mettant en jeu le pronostic vital, ce qui est totalement différent des formes adultes ? En fait, si on doit traiter tout le monde, c'est différent de si on le place dans la stratégie thérapeutique pour des formes de la maladie particulières, ce d'autant qu'il y a une immunisation au long cours et que si on commence à 6 ans, on a toutes les chances d'être immunisé à 30 ans.

M. le Pr ECHAUBARD.- Effectivement. La question de se dire « on traite tout le monde », ce n'est pas tout à fait le cas. Effectivement, on a des patients qui vont faire une crise, deux crises. Ce n'est pas prédictif. Même si le taux de C1 est très bas, on ne sait pas combien ils vont faire de crises dans leur vie. On a des enfants, comme chez l'adulte, qui font une crise périphérique de temps en temps. Il ne paraît pas judicieux de les traiter au long cours, évidemment. Quelqu'un qui n'a fait que des crises périphériques n'est pas à l'abri de faire une crise grave non plus. Cela n'empêche pas.

On sait qu'il y a des profils de patients, mais globalement, on ne peut pas exclure qu'un patient fasse une crise grave même s'il n'en a jamais fait. Je dirais que pour moi, les patients qui nécessiteraient un traitement préventif au long cours, c'est ceux qui ont fait au moins une crise grave ou qui font des crises fréquentes, dans le premier cas parce que cela va arriver de nouveau et que le patient peut décéder, et dans le deuxième cas parce qu'un patient qui a des crises fréquentes a une qualité de vie qui est complètement dégradée et on ne peut pas laisser quelqu'un avec une vie comme celle-ci, avec la possibilité d'une crise grave, puisque quand on fait deux crises par semaine il y a quand même des chances qu'à un moment donné on fasse une crise laryngée, et sachant qu'on a des possibilités thérapeutiques.

Jusque-là, on traitait comme on pouvait. On eut donné du danazol et des androgéniques chez des enfants avec tous les effets hormonaux que cela peut donner parce qu'on n'avait rien, mais à partir du moment où on a des possibilités thérapeutiques qui semblent safe sur le plan biologique et clinique — à part ce problème d'immunisation, et il faudra voir si l'immunisation a un impact parce qu'on a plein de traitements pour lesquels on a des anticorps antiproduit mais qui n'ont pas d'impact sur l'efficacité du produit — ce sont des choses qu'il faut surveiller, mais comme tout anticorps monoclonal.

Pour moi, il ne faut pas traiter tout le monde, mais une bonne proportion de patients en fonction de la fréquence des crises.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ça, oui, mais quelle est la proportion des enfants qui vont faire une crise grave ? Chez l'adulte, c'est exceptionnel. Je voulais savoir si chez l'enfant c'était différent. Quelle est la proportion de ces enfants qui vont faire une crise grave dans leur évolution ? On n'a pas de facteur prédictif comme vous l'avez très bien expliqué, mais c'est une question pour savoir.

M. le Pr ECHAUBARD.- Franchement, ce sont des données que nous n'avons pas. Nous n'avons pas de chiffrage exact du nombre de patients qui vont présenter à un moment donné une crise grave. On pense que plus l'enfant est jeune, donc plus il va avoir une vie longue, plus il a des chances de développer une crise grave au cours de sa vie.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ça, c'est totalement à l'opposé de ce qu'il se passe chez les adultes, puisque chez les adultes, quand on fait des crises et qu'on a fait une crise laryngée, alors on sait qu'on en fera. En revanche, faire des crises comme sont jamais graves, c'est un facteur pronostique qui est bon.

C'est pour cela que je ne comprends pas bien ce que vous nous dites parce que ces enfants vont devenir adultes. On ne peut pas prédire le moment où l'on va faire une crise grave si on doit en faire une, mais chez l'adulte, l'expérience montre que plus on a fait de crises bénignes, en termes de mortalité et de risque vital, moins on a de risque de faire une crise grave. Ça, c'est chez l'adulte. Chez l'enfant, ce serait différent, de ce que j'entends de ce que vous dites.

M. le Pr ECHAUBARD.- Ce n'est pas totalement à l'opposé, mais c'est simplement que chez les petits, puisque le sujet ce sont les moins de 12 ans, les enfants qui sont non pubères, probablement que le profil n'est pas tout à fait identique à l'âge adulte parce que justement, ils vont devenir pubères et on va avoir l'influence des œstrogènes qui vont arriver chez les filles et je pense que c'est ce qui modifie un peu cette donnée-là.

On est d'accord que des enfants qui ont fait trente crises bénignes ne vont pas forcément faire de crise grave, mais on n'a pas de données très précises sur le devenir après la puberté ou au moment de la puberté de ces enfants qui sont déjà symptomatiques en prépubère parce qu'on a ce facteur œstrogénique qui va rentrer en compte. Même s'ils sont traités, et on donne des pilules aux adolescentes, je pense que c'est pour cela qu'on a ce facteur et qu'on a potentiellement des enfants qui faisaient des crises bénignes et qui à un moment donné font des crises graves parce qu'on n'a justement pas fini la croissance.

Pour moi, c'est plus cela. Après, je n'ai pas de données chiffrées précises sur la proportion d'enfants qui basculent d'une forme périphérique à une forme laryngée ou digestive.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Catherine et Albert, je suis désolé, nous ne pourrions pas prendre vos questions. Merci pour votre présentation et vos réponses à vos questions. Bonne journée.

(M. le Pr Stéphane Echaubard quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Catherine et Albert, très rapidement si vous aviez des commentaires, et après nous passerons au vote.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'avais oublié de baisser ma main.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Élisabeth, la définition de la crise grave est-elle consensuelle ? Un œdème laryngé n'est pas obligatoirement grave. Il peut l'être, mais ce n'est pas obligatoire.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Le problème dans cette maladie-là c'est que quand tu as fait une fois un œdème laryngé, même s'il n'est pas grave, tu considères que le patient peut en refaire et donc que cela peut finir par être mortel. Une atteinte laryngée est considérée comme une maladie grave, chez l'adulte en tout cas.

Les enfants qui secrètent les œstrogènes, ce sont les filles, ce ne sont pas les garçons. Je comprends parfaitement que cela améliore la qualité de vie des enfants et de leur famille quand ils font beaucoup de crises, même si elles ne sont pas graves. Ça, c'est un argument que j'entends sans problème.

Quand ils font des crises graves, là il n'y a pas de discussion possible, donc dès qu'il y a une atteinte laryngée, même si elle est prise en charge correctement et qu'elle n'est pas grave, on peut prescrire, mais j'ai quand même un peu de mal à dire qu'on va prescrire ce traitement pour tous les enfants qui présentent ce déficit en kéloïne. Je pense que c'est indispensable sur certains patients, mais pas sur tous. Il a bien expliqué que pour l'instant, l'immunisation n'empêchait pas la poursuite du traitement parce qu'elle n'était pas neutralisante, mais au bout de 15 à 20 ans d'évolution, si on le donne à vie comme il l'a dit, on peut aussi ne plus avoir d'efficacité de ce produit.

Il y a des avancées évidentes, mais ce qui me gêne un peu, c'est la place dans la stratégie thérapeutique du produit et je n'ai pas l'impression qu'elle soit bien définie. Pour voter, je ne sais pas comment on peut faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement d'accord avec ce que tu dis sur le raisonnement global, mais au-delà de la notion de forme grave ou pas grave, la notion de douleur chez l'enfant est vraiment absolument majeure. Pour en avoir vu très peu, mais en avoir vu, c'est totalement insupportable, au-delà de cette notion de gravité au sens du risque vital.

Je trouve que l'importance de ce traitement et le bénéfice qu'il peut apporter, c'est que c'est quand même assez bluffant de pouvoir soulager ces patients même si ce n'est pas tous. C'est le fait qu'on ait accès à cette option chez des gamins qui souffrent le martyre avec toutes les angoisses dont il a bien parlé, je trouve, à propos du programme des vacances pour la famille dont il a parlé. J'imagine tout à fait le tableau.

Je lance le débat et je n'ai pas d'élément de réponse, mais je me demande si ce n'est pas plus douloureux relativement chez l'enfant, notamment au niveau des membres, du fait notamment simplement de leur taille. Je pense que l'œdème qui est majeur sur des petits doigts ou des petits orteils doit être dix fois plus douloureux que sur des gros doigts ou des

gros orteils. Ce que je dis là est un peu primaire, mais j'ai toujours été impressionné par la symptomatologie douloureuse sur laquelle, en plus, les antalgiques, y compris puissants, ne font absolument rien.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Chez l'adulte, la douleur est extrêmement vive au niveau abdominal. Les crises abdominales, c'est épouvantable. Pour les autres crises, je suis d'accord avec toi, il y a peu de douleurs. Encore une fois, même si ce n'est pas montré sur la qualité de vie, ne plus avoir mal une fois par mois est très important et pour moi cela fait partie des avancées thérapeutiques, mais quand même, est-ce qu'on va traiter tous les enfants quelle que soit leur forme clinique, celui qui fait trois crises par mois et celui qui en a fait une qui a permis de poser le diagnostic ? C'est cela qui m'embête, ce d'autant que c'est une immunothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est à l'appréciation du prescripteur et de la famille. Je suis d'accord que tous ne justifient peut-être pas ce traitement de même qu'il y a la question qu'on pose pour l'immunisation, ok, mais elle existe pour tout un tas de produits et honnêtement, les pathologies où l'immunisation est un vrai problème, à part les hémophilies, pour les autres c'est rarement pathogène.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'est rarement pathogène parce que tu ne le donnes pas à vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais dans le cas présent, on a la notion de la certitude de l'amélioration de pas mal de patients, et on n'a pas la certitude de l'apparition d'anticorps pathogènes.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Quand même, est-ce qu'on ne met pas une petite phrase pour dire qu'il faut que ce soit une prescription raisonnée ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, ça d'accord.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Le discours « on va le donner à tout le monde » m'a un peu surprise. C'est juste cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Qu'est-ce qui justifie la demande de SMR différent entre les deux tranches d'âge ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le fait qu'il n'y ait absolument rien dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il n'y a rien ayant l'AMM. C'est cela ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Il a bien dit que les traitements qui avaient été utilisés l'avaient été un peu n'importe comment et qu'on ne pouvait pas tirer de conclusion, et en plus, hors AMM. En pédiatrie, le hors AMM est habituel, mais là je crois que nous n'avons vraiment pas de données. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends ce que dit Élisabeth, mais la question est la suivante. Qu'avons-nous fait par rapport à CINRYZE ? Finalement c'est le comparateur. Est-ce que nous avons proposé le même type de phrase dans la stratégie thérapeutique pour ne pas traiter tout le monde ou est-ce que les pédiatres qui prennent en charge ces enfants, et il ne doit pas y avoir énormément de ces enfants non plus, ont l'habitude de ce genre de pathologie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils sont toujours référés au centre de référence, c'est sûr. Ceux que j'ai vus, je ne les ai pas pris en charge

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous sommes en train de regarder si nous avons mis une phrase pour CINRYZE pour faire pareil. Je suis en train de chercher. Après, ce sont toujours des patients pris en charge dans des centres de référence, etc. La population cible est estimée entre 20 et 30 patients. Je pense que les médecins qui le prescriront auront l'habitude et sauront faire le tri entre les patients qui en auront besoin et ceux qui n'en auront pas besoin. Ce n'est pas prescrit par tout le monde non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne vois pas un pédiatre dans son cabinet prendre en charge un patient comme cela.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Alors que chez l'adulte, on en voit dans les hôpitaux sans être centre de référence. Il y en a plus. C'est peut-être pour cela que j'ai une vision biaisée du problème pédiatrique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne vois pas, dans l'avis de CINRYZE, de préconisation particulière.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord pour le mettre quand même. Je ne me rappelais pas CINRYZE, mais je suis assez d'accord pour que nous mettions un cadre de prescription. Je propose que nous votions. Le Bureau était pour un SMR important.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Votons-nous l'ensemble du périmètre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais proposer. Nous avons mis un ISP chez l'adulte. Il n'y a pas de raison que nous n'en mettions pas chez l'enfant. Pour l'ASMR, nous proposons deux tranches avec un alignement sur l'adulte pour les 6 à 12 ans, c'est-à-dire une ASMR IV, et une ASMR III chez les tout-petits, les moins de 6 ans.

Je propose que nous votions quand même les deux tranches d'âge, ou alors que vous fassiez une différenciation pour les deux. Dans votre réponse, précisez bien si c'est l'ensemble de la population ou si ce sont les deux catégories.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai une question par rapport à la première ligne. Ils disent que c'est les patients intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne. Il n'y a pas de première ligne chez les tout-petits, donc ne nous prononcerions-nous pas dans l'indication de l'AMM, au moins chez les 2 à 5 ans ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Relis-nous l'indication de l'AMM chez les 2 à 5 ans.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'indication d'AMM, c'est la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire chez les patients âgés de 2 ans et plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous restons dans l'AMM. Nous sommes d'accord. Tout à fait. On ne parle pas des traitements préventifs de première intention.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Le libellé du périmètre de restriction tel qu'il est sur la diapositive, c'est « présentant des crises sévères et/ou récidivantes ». On a dit que c'était l'un ou l'autre. Il faut ajouter cela, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, « et/ou récidivantes ».

M. DIATTA, pour la HAS.- Il faut un miroir, alors.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Attendez, soit on est dans l'indication de l'AMM globale, soit on est dans le périmètre de restriction.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je mettrais l'AMM globale.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- À ce moment-là, on n'a pas besoin de toucher à « et/ou récidivante ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai, ce n'est pas la peine. Je suis d'accord avec toi. L'AMM, c'est « prévention des crises récurrentes d'angioœdème chez les patients âgés de 2 ans et plus ». C'est de 2 ans à 18 ans.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous faisons donc 2-6 ans, puis 6-12 ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Ça marche.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour l'ISP.

Pour les moins de 6 ans, nous avons un SMR important à 21 voix et 1 voix pour un SMR modéré. Il y a 22 voix pour une ASMR de niveau III.

Pour les plus de 6 ans, nous avons un SMR important à 22 voix. Nous avons une ASMR de niveau IV à 12 voix et une ASMR III à 10 voix.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous ne renouvelerons pas trop les votes groupés. C'est mieux de détailler un peu.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut voter aussi pour l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous refaisons un tour pour l'accès précoce, favorable ou pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour une autorisation d'accès précoce.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la même indication que le droit commun. Nous sommes d'accord ? C'est-à-dire que c'est sans restriction.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est quand même plus restrictif, Pierre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, je pense qu'il faut mettre, comme tu as dit, l'indication de l'AMM. Je suis d'accord.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Comment exclut-on CINRYZE chez les 6-11 ans ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne l'exclut pas, Étienne. Il n'a pas l'AMM.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, il a l'AMM. Comment allons-nous écrire dans notre avis d'accès précoce que CINRYZE n'est pas un traitement approuvé chez les 6-11 ans ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Selon les modalités d'administration, c'est vrai qu'une injection IV tous les trois ou quatre jours pour CINRYZE par rapport à une administration en sous-cutané toutes les deux à quatre semaines pour TAKHZYRO, ce sont quand même des modalités d'administration beaucoup plus adaptées. Il n'en a pas parlé, mais il y avait aussi des tensions d'approvisionnement du CINRYZE à un moment donc nous pouvons éventuellement le mettre si nous avons besoin de justifier plus. Nous avons quelques arguments.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que l'utilisation est fondamentalement différente.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le CINRYZE n'est pas accessible pour le moment ? Ou est-il en accès précoce ? Dans la première diapositive, il a été dit qu'il n'était pas remboursé, encore.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si, il est remboursé.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'est 2012.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que propose le chef de projet me paraît tout à fait cohérent.