



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 janvier 2026

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.

Examen - Inscription - ANDEMBRY 200 mg (CT-21363)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va maintenant passer à l'évaluation de EKTERLY et de ANDEMBRY en même temps, mais l'un après l'autre, parce que Nicolas Javaud, qui est l'expert, ne souhaitait pas se connecter deux fois. Ce que je vous propose pour cela, c'est que pour EKTERLY, il y aura une présentation de la cheffe de projet, ensuite on écouterait l'association qui aura une audition, ensuite, il y aura ANDEMBRY, c'est une autre cheffe de projet qui nous présentera, ensuite, on nous présentera l'association de patients, enfin on écouterait le docteur Nicolas Javaud puis Sylvie Chevret.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Javaud en situation de conflit d'intérêts.

(Dr Nicolas Javaud rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Javaud. D'abord, excusez-nous pour le retard avec lequel nous commençons l'évaluation de ces deux médicaments pour lesquels vous avez accepté de nous aider pendant l'évaluation. Comme je l'expliquais précédemment, nous allons évaluer EKTERLY et ANDEMBRY en même temps, mais l'un à la suite de l'autre. Nous écouterons d'abord les chefs de projet pour l'un et pour l'autre, ainsi que les associations pour l'un et pour l'autre, et ensuite on vous donnera la parole. On y va, en commençant par EKTERLY.

Thierry, la meilleure des solutions, c'est de te déporter sur les deux dossiers, si tu es d'accord.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, c'est l'impression. J'ai été officiellement déporté sur le premier, mais je crois qu'il vaut mieux que je me déporte sur les deux. Je vous rejoins à la fin, pas de problème. Merci beaucoup, Michel.

[...]

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à ANDEMBRY. Nous faisons la même chose, sauf que nous n'avons pas d'audition.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité ANDEMBRY à base de garadacimab, au dosage de 200 milligrammes en solution injectable. La cheffe de projet vous a précédemment présenté le dossier EKTERLY pour la prévention des crises. ANDEMBRY se situe pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Le garadacimab est un IgG4 lié au domaine catalytique du facteur XII. Le laboratoire sollicite une inscription en ville et à l'hôpital.

Ce médicament a obtenu son AMM le 10 février 2025. Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un ISP.

Je laisserai le professeur Javaud revenir plus en détail sur la stratégie thérapeutique, mais je voulais juste vous préciser qu'actuellement, en première intention, nous avons la spécialité TAKHZYRO à base de lanadelumab et en seconde intention, nous avons les spécialités

ORLADEYO à base de berotralstat et la spécialité CINRYZE, un inhibiteur de la C1 estérase. Dans la stratégie thérapeutique, il existe également l'acide tranexamique utilisé hors AMM, les macroprogestatifs et le DANAZOL qui était initialement placé en première intention, mais suite à la réévaluation de TAKHZYRO que vous avez vu en décembre dernier, la place de ce médicament a été réévaluée.

En parlant des évaluations précédentes, je vous rappelle rapidement les évaluations que vous aviez octroyées. Tout d'abord, pour la spécialité CINRYZE qui a été initialement évaluée en 2012, la dernière réévaluation date de 2018. Vous lui avez octroyé un SMR important, pas d'ISP, et une ASMR V avec une place dans la stratégie en traitement préventif à long terme, en particulier en cas d'échec ou d'intolérance au traitement de fond administré par voie orale.

Ensuite, dans l'histoire des évaluations des médicaments, vous avez évalué la spécialité TAKHZYRO en avril 2019. Vous lui aviez octroyé un SMR important, en seconde intention, un ISP et une ASMR IV.

Ensuite, il y a eu la spécialité ORLADEYO à base de berotralstat évaluée en novembre 2020, pour laquelle vous aviez octroyé un SMR modéré, pas d'ISP et une ASMR V. ORLADEYO est un traitement de seconde intention.

Ensuite, en décembre 2025, il y a eu la réévaluation de la spécialité TAKHZYRO, pour laquelle vous avez confirmé le SMR important, l'ISP et l'ASMR IV. TAKHZYRO constitue désormais un traitement préventif de première intention chez les patients âgés de 12 ans et plus.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a notamment déposé les résultats de l'étude de phase III, l'étude VANGUARD, une étude contrôlée, versus placebo, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du garadacimab par rapport au placebo, en termes de prophylaxie des crises. Il y avait 65 patients inclus, dont 6 adolescents âgés de 12 ans et plus. L'évaluation des traitements a été faite après 6 mois.

Concernant le critère de jugement principal, il s'agissait du nombre de crises d'angioedème héréditaires après 6 mois de traitement, et on voit qu'il était de 0,27 dans le groupe traité, versus 2 dans le groupe placebo.

Concernant les critères de jugement secondaire, il y avait le pourcentage de réduction du nombre de crises après 6 mois, qui était de 90 % dans le groupe garadacimab, versus 20,2 % dans le groupe placebo. Il y avait le pourcentage de patients sans crise au cours des 3 premiers mois, 72 % versus 8 %. Il y avait également le pourcentage de patients répondeurs avec une réponse bonne ou excellente, selon l'évaluation globale de la réponse au traitement par le questionnaire SGART, avec une différence de 82 versus 33,5 %. Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie dans ce dossier.

Concernant le profil de tolérance, 64 % des patients du groupe garadacimab et 60 % des patients du groupe placebo ont présenté des événements indésirables, avec majoritairement des infections et notamment des infections des voies aériennes supérieures et des rhinopharyngites. Il y avait également des troubles gastro-intestinaux, avec notamment des

diarrhées et des douleurs abdominales, majoritairement dans le groupe garadacimab, et également des réactions au site d'injection.

Le laboratoire a également déposé les résultats de son étude de suivi, une étude de phase III, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du garadacimab chez 161 patients après une période de suivi de 12 mois. Les patients inclus dans cette étude de suivi pouvaient provenir soit de l'étude 2001, qui était l'étude de phase II du garadacimab, soit l'étude 3001, qui est l'autre nom de l'étude VANGUARD qu'on vous a présentée précédemment, ou être naïfs de traitement et ne venant d'aucune étude précédente.

Le critère de jugement principal était la tolérance. 84 % des patients ont présenté des événements indésirables, avec majoritairement des infections avec le Covid-19, par exemple, ou des naso-pharyngites. Il y a également eu des troubles gastro-intestinaux, des troubles musculo-squelettiques, des troubles respiratoires et des érythèmes au site d'injection. Concernant la qualité de vie, aucune évaluation n'était prévue dans cette étude.

Ensuite, en termes de données disponibles, le laboratoire a également déposé deux études de comparaison indirecte, dont une méta-analyse en réseau afin de comparer le garadacimab en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance par rapport aux alternatives disponibles et au placebo. Les alternatives concernées étaient ORLADEYO, TAKHZYRO ainsi que HAEGARDA.

Le laboratoire a également déposé une MAIC dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité relative et l'impact sur la qualité de vie du garadacimab versus le lanadelumab, le TAKHZYRO. Les données de cette MAIC venaient de l'étude VANGUARD et de l'étude 2001, l'étude de phase II pour le garadacimab avec des données individuelles, et de l'étude HELP, donc l'étude de phase III de l'évaluation du lanadelumab avec des données agrégées, mais je laisserai Sylvie revenir plus en détail sur ces études.

J'ai fini ma présentation.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va écouter la présentation de l'association. Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Il s'agit de la contribution de l'association des patients souffrant d'angioedèmes bradykiniques, l'AMSAO, qu'on a déjà entendue pour le médicament précédent. C'est angioedèmes une association non agréée, 290 adhérents, 3 bénévoles, 0 salariés, qui est affiliée à une organisation internationale, HEAE, et aussi à la filière de maladies rares MaRIH. La source de contribution, c'est l'expérience associative et le retour des expériences de patients et d'aidants.

Vous voyez les sources de financement de l'association, qu'elle souhaite rendre publiques. Je vais juste commenter rapidement dans le tableau que je vous partage : les lignes en rouge sont des entreprises privées, mais qui sont des cabinets d'études de marché, ce ne sont pas des laboratoires pharmaceutiques. Vous voyez après les sources publiques.

L'impact sur les patients et les aidants, beaucoup de choses ont déjà été dites, notamment le président de l'association a mentionné que ces œdèmes pouvaient arriver à n'importe quel

moment sur n'importe quelle partie du corps. L'impact sur les aidants et les proches est la perturbation des emplois du temps, notamment scolaire, professionnel et social. Il y a différentes localisations avec des impacts qui seront différents. Quand les œdèmes sont laryngés, le risque est vital sans traitement approprié. Lorsqu'ils sont abdominaux, il y a des douleurs intenses, un alitement, des vomissements, une incapacité à toute activité. Quand ils sont faciaux, il y a une déformation importante du visage avec un impact psychologique très important. Quand ce sont des œdèmes des pieds et des mains, c'est une incapacité motrice temporaire. L'impact sur les proches est important. Il y a une charge mentale, notamment en termes d'anticipation et de gestion des crises. L'impact sur la santé mentale se voit aussi bien évidemment côté patient, mais côté aidant, puisqu'ils sont sujets à de l'anxiété et des inquiétudes permanentes quant à l'évolution de la pathologie.

Concernant les avantages et inconvénients des traitements de prévention de crises récurrentes, il y a effectivement trois catégories de médicaments. Le DANAZOL, qui est une hormone masculine réservée aux hommes, est non recommandé en première intention, c'est sa caractéristique. Aucun avantage n'est mentionné, mais que des inconvénients qui sont des effets secondaires importants avec une virilisation chez la femme, une efficacité qui est dose-dépendante et ce médicament nécessite une surveillance régulière.

Concernant le CINRYZE, il est en intraveineux avec des injections régulières. Le président d'AMSAO a déjà mentionné que beaucoup de patients ne maîtrisent pas l'auto-injection en IV, donc c'est un problème, et que l'efficacité va dépendre aussi du dosage et de la fréquence.

Ensuite, on a les inhibiteurs de kallikréine, donc le lanadelumab, qui est en sous-cutané toutes les deux à quatre semaines. L'association mentionne une grande efficacité et indique malgré tout quelques cas d'efficacité insuffisante. Il y a de très rares cas aussi d'hépatites rapportées. L'association indique aussi que les injections en sous-cutané sont moins douloureuses que les traitements de crise en sous-cutané. C'est un élément que je n'avais pas repéré, mais selon que ce soit les injections en situation de crise aiguë ou en prévention, le niveau de douleur est différent. En fait, il est moindre quand on est dans des logiques de prévention.

Ensuite, il y a le berotralstat, qui est un médicament en comprimé, à prendre tous les jours. Une prise aisée, certes, mais avec une efficacité limitée pour certains patients, avec des effets indésirables significatifs, notamment des diarrhées. Cela nécessite des changements de traitement en conséquence.

En termes de crainte et d'attente, il n'y a pas d'expérience du médicament, mais les attentes seraient de couvrir les besoins non satisfaits par les inhibiteurs de la kallikréine, car, comme mentionné précédemment, il y a un manque d'efficacité pour certains patients et il y a des effets secondaires rédhibitoires, dont la diarrhée que j'ai mentionnée, qui nécessitent l'arrêt du traitement. Une autre attente aussi, c'est l'espacement des injections. Pour les craintes, il n'y en avait aucune.

Je vous remercie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Anne-Pierre. On vous donne la parole, Monsieur Javaud.

M. JAVAUD.- Tout d'abord, je voudrais vous remercier de cette invitation à parler d'angioedème héréditaire. C'est une thématique qui m'est chère, puisque je travaille dessus depuis maintenant quelques années. Je n'ai pas de lien d'intérêt. En trois mots, j'ai résumé mon rapport que je vous ai transmis fin de semaine dernière.

Les angioedèmes héréditaires font partie de la classe des angioedèmes bradykiniques, avec des angioedèmes héréditaires avec déficit en C1 inhibiteur. Il y en a deux types. On verra que dans les papiers, ce sont les angioedèmes héréditaires type I et II, ce qui correspond aux patients inclus dans les essais thérapeutiques. Il en existe effectivement, comme vous l'avez dit tout à l'heure, un troisième type. On parle maintenant d'angioedèmes héréditaires à C1 inhibiteur normal. On pourra reparler de la non-inclusion de ces patients dans les essais thérapeutiques, mais elle s'explique pour garder finalement une certaine homogénéité des patients. En effet, les C1 normaux ont deux sous-types : avec mutation du gène qui code pour le facteur XII et il y a des mutations récentes qui ont été à nouveau identifiées, et il y a aussi un C1 inhibiteur normal sans mutation identifiée. Finalement, cela pourrait créer une hétérogénéité, ce qui explique la non-inclusion des patients atteints d'angioedèmes héréditaires à C1 normal sans mutation.

Un mot de physiopathologie pour vous dire que les thérapeutiques ont différentes cibles, que ce soit les thérapeutiques d'urgence ou les thérapeutiques prophylactiques. Les sujets sains ont du concentré de C1 inhibiteur qui inhibe la cascade de formation de la bradykinine et les patients qui ont un déficit en C1 inhibiteur ont une hyperactivation de cette cascade et donc une hyperproduction de bradykinine qui aboutit à des angioedèmes. Ce qu'on ne comprend pas bien, c'est pourquoi les patients qui ont un déficit permanent en C1 inhibiteur et donc une hyperactivation permanente ont une maladie qui évolue par crise et non pas des patients qui gonflent en permanence. Il y a des facteurs de décompensation qui sont identifiés, mais on va y revenir.

C'est une maladie rare, ça touche 1,5 cas pour 100 000 habitants. Ça représente environ 1 500 patients en France. C'est une maladie génétique autosomique dominante dans un contexte familial ou pas, puisqu'il y a 25 % de mutations de novo. Il y a un type I, II et à C1 inhibiteur normal avec une mutation du gène qui code pour le facteur XII, le facteur Hageman.

Comme l'a dit Monsieur Raguet, c'est une maladie qui a une gravité variable au sein d'une même famille, au sein d'un même patient. Il y a des périodes différentes de la vie où la maladie est plus ou moins active et il n'y a vraiment aucune règle. Il y a une vraie imprévisibilité des crises. Il y a des facteurs déclenchants bien identifiés qui sont notés là sur la diapositive, mais il n'y a vraiment pas de règle. Encore une fois, on peut imaginer le stress engendré par cette imprévisibilité.

[...]

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous pouvez passer à l'autre médicament, ANDEMBRY.

M. JAVAUD.- Le garadacimab, quand on regarde les recommandations, encore une fois, je suis médecin urgentiste, mais je travaille avec le centre de référence sur les angioedèmes à kinines depuis 15 ans. J'ai suivi, à l'occasion notamment d'un PHRC, une étude académique des

patients atteints d'angioedème héréditaire. On a vu, toutes ces dernières années, une amélioration et une accélération, je trouve, de la prise en charge des patients atteints d'angioedème héréditaire, et l'objectif des traitements prophylactiques, c'est vraiment de normaliser, à mon sens, la vie des patients. Les premiers traitements, dont je n'ai pas connu la mise en place, le DANAZOL et l'acide tranexamique, mais j'ai suivi de nombreux patients qui étaient sous DANAZOL et acide tranexamique, et comme ça a été très bien dit, ce n'est pas dénué d'effets indésirables de virilisation, de prise de poids.

De manière plus récente, il y a vraiment eu une accélération des traitements prophylactiques avec, en 2010, une publication sur le C1-inhibiteur nano-filtré, qui s'administrait par voie intraveineuse tous les trois, quatre jours. Les premiers patients avaient des ports-a-cath pour permettre une administration intraveineuse répétée et une prophylaxie chez ces patients qui avaient une sévérité importante de la maladie et des crises récurrentes. En 2017, le C1-inhibiteur a pu s'administrer deux fois par semaine, cette fois-ci par voie intraveineuse. De manière plus récente, on a un anticorps anti-kallikréine, le lanadelumab, qui s'administre par voie sous-cutanée tous les quinze jours, et de manière encore plus récente, un inhibiteur oral de la kallikréine, le berotralstat, avec des résultats contrastés dans les papiers.

De manière très récente, la publication et l'utilisation du garadacimab, qui est un...

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je me permets de vous interrompre deux secondes pour vous demander si vous pouvez aller un peu plus vite pour laisser de la place, éventuellement, aux questions et à la discussion. Merci.

M. JAVAUD.- Pas de souci. Je vais aller très vite, puisque les résultats ont été présentés : un essai thérapeutique randomisé en double aveugle, garadacimab versus placebo. Un critère de jugement principal : nombre moyen de crises par mois pendant six mois de traitement.

Ce sont les caractéristiques de base de la population, il n'y a rien d'extraordinaire.

Je vais vous les montrer sous forme visuelle, les résultats et le critère de jugement principal. On a une amélioration et une diminution du nombre de crises, une amélioration aussi et une augmentation de la proportion de patients indemnes de crises également. Le traitement s'administre de manière mensuelle et non plus bimensuelle, comme le lanadelumab, et c'est un médicament qui semble efficace, sur les critères de jugement principal et sur la tolérance, et qui peut permettre d'avoir là aussi une nouvelle arme thérapeutique. Il peut permettre une administration plus espacée et donc mensuelle en comparaison au lanadelumab.

Il n'y a pas d'étude comparative directe, là aussi, entre ces thérapeutiques prophylactiques, de la même manière que pour les thérapeutiques d'urgence. Mais si on regarde les différents papiers, il semble que la proportion de patients indemnes de crises est plus importante que pour le lanadelumab et que la proportion de crises graves est plus faible que chez les patients traités par lanadelumab.

Comme ça, j'ai accéléré, et je suis disponible pour vos questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. On va écouter Sylvie Chevret.

[...]

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai préféré ce dossier, c'est plus simple sur un plan de méthode, c'est un essai simple en deux bras parallèles. Je trouve que cela démontre, encore une fois, que dans une maladie rare et grave qui provoque des crises potentiellement mortelles, vous nous l'avez dit, la faisabilité d'un essai randomisé, y compris contre le placebo, est possible. On voit que quand le traitement attendu a une efficacité importante, puisque l'on attendait des taux de crise normalisés de 0,3 versus 1,3, l'effet observé est encore plus important. Dans le groupe traité, on a un taux de crise encore inférieur, proche de 0,3, puisque c'est 0,27, et dans le bras placebo, on a un taux de crise un peu plus élevé. On retrouve aussi un effet bénéfique sur les trois critères secondaires.

Les points négatifs que je voyais, c'était essentiellement le choix du comparateur au placebo dans une situation où on dispose de traitements semble-t-il, efficaces, ce qui me semble problématique. C'est vraiment une critique qui me semble être très en aval de la réalisation de l'essai, comme d'habitude.

L'absence de comparaison à un traitement prophylactique conventionnel a conduit le laboratoire à réaliser des comparaisons indirectes. Là, on en a de deux types qui visent bien sûr à pallier l'absence de comparaison directe disponible versus ces comparateurs pertinents. On a deux types de comparaison. À gauche, c'est une méta-analyse en réseau. Je vous ai tracé le réseau. C'est un réseau qui dépend un peu des critères de jugement puisqu'ils sont nombreux, mais ce sont à chaque fois des réseaux épurés qui sont centrés effectivement uniquement par le placebo, puisque tous ces essais sont comparés au placebo. Il y a un ou deux essais selon chaque comparaison avec des tailles d'échantillons souvent faibles. L'hétérogénéité des malades inclut en termes de critères d'éligibilité, notamment sur l'âge, le taux de crise, l'activité C1 et les signes cliniques sont assez différents, ce qui soulève un doute sur la validité de cette méta-analyse par rapport aux hypothèses sous-jacentes qui ne sont d'ailleurs ni étudiées, ni rapportées, ni discutées dans le dossier.

Enfin, le deuxième type de comparaison dont on dispose, qui est uniquement centré sur la comparaison au TANZYRO, selon ces deux schémas posologiques, est basé sur les données individuelles cette fois-ci, *poolées* du gadacimab. De façon un peu étonnante, ils ont *poolé* les résultats des deux essais, de l'essai VANGUARD qu'on vient de voir et d'un essai de phase II qu'ils avaient réalisé également, en ignorant complètement l'hétérogénéité qu'il y avait entre les données. Puis ils ont utilisé les données de l'essai HELP, qui donc comparait au placebo deux schémas thérapeutiques du lanadelumab.

Les ajustements qui sont présentés ne comportent que quatre des six ou sept facteurs qui sont rapportés par les auteurs, sans d'ailleurs que la distinction entre leur rôle pronostique ou modificateur d'effet soit très claire, alors que pour les MAIC non ancrées, on a besoin des deux. Cela suggère un biais de confusion résiduelle.

Enfin, je trouvais que la diminution de la taille d'échantillon effectif est un indicateur indirect de l'hétérogénéité des populations, en tout cas sur l'essai HELP et les deux essais d'ANDEMBRY, qui suggère quand même une hétérogénéité qui confirme ce que je pensais sur l'invalidité de la méta-analyse en réseau.

Quand bien même on considère que les quatre facteurs qui sont pris en compte capturent l'ensemble des modificateurs d'effet et des facteurs pronostiques de la maladie, les effets qui sont montrés sont essentiellement un bénéfice versus le schéma une fois par mois de TAKHZYRO, qui ne semble pas celui qui a été retenu dans l'AMM, et avec des effets non robustes puisqu'ils disparaissent sur les analyses de sensibilité.

J'ai fini, je pense.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il des questions ? Alors, Hugues Blondel

[...]

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur la formulation concernant ANDEMBRY qui est sous-cutanée. Ne regrettez-vous pas qu'il n'y ait pas une forme orale pour ce médicament ? On sait que les stylos préremplis réduisent les erreurs de manipulation, mais pour les patients qui ont des phobies des aiguilles, comment voyez-vous cette appropriation de ce traitement par les patients ?

M. JAVAUD.- Pour le garadacimab, de la même manière que le lanadelumab, objectivement pour discuter avec les médecins du centre de référence sur les angioedèmes à kinines et pour avoir participé aux réunions, qu'elles soient scientifiques ou avec les associations de patients, cela a considérablement transformé la vie des patients. On a l'impression que le garadacimab est encore plus efficace que le lanadelumab. D'ailleurs, dans l'étude du lanadelumab, la qualité de vie a été étudiée et faisait partie des critères de jugement. Il y a une vraie amélioration de la qualité de vie des patients qui a été montrée, malgré que ce soit un traitement par voie sous-cutanée. Par contre, pour avoir revu le papier du berotralstat, qui lui est par voie orale, il présentait des résultats relativement contrastés, avec une étude positive et une étude non probante, je dirais.

[...]

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Je crois qu'on a un peu fait le tour du sujet. Il va falloir qu'on prenne des décisions. On va vous remercier de cet éclairage qui était très pertinent. Merci beaucoup.

(Dr Nicolas Javaud quitte la séance)

[...]

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour ANDEMBRY, on a entendu l'expert et Sylvie nous dire que cet essai était un essai qui avait été bien fait. Cet essai montre incontestablement qu'il y a une efficacité préventive. Je vais entendre certainement de mon côté à gauche qu'il n'y a pas eu de comparaison, il n'y a pas de comparateur et par conséquent, à partir du moment où ça n'a pas été comparé, la doctrine nous dit qu'il y a peut-être une perte de chance par rapport au fait que les autres médicaments ont déjà démontré une efficacité. Je ne parle pas à ta place, donc dis-nous un mot.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour cette introduction. Je m'interroge sur le fait que l'absence de comparaison directe n'a pas été justifiée dans un contexte où les développements n'étaient clairement pas concomitants. En effet, l'inclusion dans l'essai impliquait pour un certain nombre de patients d'arrêter leur prophylaxie pendant cette phase de *run-in* où on attendait qu'ils fassent des crises. On a entendu que ça pouvait quand même parfois être grave. Je pense que la place dans la stratégie de ce nouveau traitement prophylactique n'est pas bien établie. Après, ce n'est que mon avis.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Voilà, donc on vote. C'est tout à fait vrai. Donc, ISP SMR, ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vous rappelle peut-être l'absence de comparaison, mais TAKHZYRO avait eu un SMR important, un ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et ORLADEYO, le traitement par voie orale avait un SMR modéré, une ASMR V et pas d'ISP.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sait-on sur quel argument le traitement par voie orale avait eu modéré ? Était-ce à cause du fait qu'il n'y avait pas de comparaison ou à cause des résultats ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'était plutôt les résultats.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je rappelle que tout à l'heure, l'expert a dit qu'il avait évalué ce dossier et qu'il y avait deux études qui étaient un peu en contradiction.

(Il est procédé au vote par appel nominatif)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants 17 voix contre l'ISP, 15 voix pour important, 2 voix pour modéré et 17 voix pour une ASMR V.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y a pas de demande d'accès précoce.