

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase du 25 juillet 2018

#### 01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

---

La commission de la Transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

#### 01.1 Contexte et périmètre de la réévaluation

Par courrier en date du 17 janvier 2018, la Direction Générale de l'Offre de Soins, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé ont informé la HAS de la poursuite des travaux de rationalisation de la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières (liste en sus). Dans ce contexte, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la commission de la Transparence a été saisie pour réévaluer le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de certaines indications des spécialités indiquées dans l'angioedème héréditaire, à savoir :

- ▶ **BERINERT :**
  - Angioedème héréditaire de type I et II (AEH). **Traitement et prévention avant une intervention** des poussées aiguës<sup>1</sup>.
  
- ▶ **CINRYZE :**
  - **Traitement et prévention avant une intervention** des crises d'angioedème chez les **adultes, les adolescents** présentant un angioedème héréditaire (AOH).
  - **Prévention systématique** des crises d'angioedème chez les **adultes, les adolescents** présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.
  
- ▶ **FIRAZYR** dans le **traitement symptomatique des crises** aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les **adultes** présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.
  
- ▶ **RUCONEST** dans le **traitement des crises** aiguës d'angioedème chez les **adultes** présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Les indications suivantes n'ont pas été incluses dans le champ de la réévaluation, conformément au périmètre de la saisine :

- L'indication de CINRYZE chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème car l'évaluation de cette extension d'indication est récente (Avis du 06/12/2017 : SMR important – ASMR V),
- L'extension d'indication de FIRAZYR dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent et de RUCONEST dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème chez l'adolescent qui font l'objet d'avis séparé.

**Tableau de synthèse des indications faisant l'objet de la réévaluation**

	Traitement de la crise	Prévention court terme	Prévention long terme
<b>CINRYZE</b>	+ (ado, adulte) <sup>2</sup>	+ (ado, adulte) <sup>2</sup>	+ (ado, adulte) <sup>3</sup>
<b>BERINERT</b>	+ (pédiatrie, adulte)	+ (pédiatrie, adulte)	-
<b>FIRAZYR</b>	+ (adulte) <sup>4</sup>	-	-
<b>RUCONEST</b>	+ (adulte) <sup>5</sup>	-	-

<sup>1</sup> BERINERT peut être administré chez l'adulte et dans la population pédiatrique.

<sup>2</sup> CINRYZE a également l'indication chez l'enfant à partir de 2 ans (Avis du 06/12/2017)

<sup>3</sup> CINRYZE a également l'indication chez l'enfant à partir de 6 ans (Avis du 06/12/2017)

<sup>4</sup> Une extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent fait l'objet d'un avis séparé.

<sup>5</sup> Une extension d'indication chez l'adolescent fait l'objet d'un avis séparé.

La chronologie des évaluations par la Commission a été la suivante :

Date avis	Traitement de la crise	Prévention court terme	Prévention long terme
29/10/2008	<b>FIRAZYR</b> en injection SC administrée par un professionnel de santé (non auto-administrable) : <b>ASMR IV</b> dans la prise en charge		
08/07/2009	<b>BERINERT</b> <b>ASMR III</b> en termes d'efficacité dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant.		
09/03/2011	<b>RUCONEST</b> <b>ASMR V</b> par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).		
04/01/2012	<b>FIRAZYR</b> en injection SC auto-administrable par le patient		
20/06/2012	<b>CINRYZE</b> chez les adultes et adolescents : <b>ASMR V</b>		
12/02/2014		<b>BERINERT</b> <b>ASMR V</b>	

Le SMR a été estimé comme étant important pour toutes les indications évaluées par la Commission.

## 02 BESOIN MEDICAL

L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants. La maladie peut se déclarer à tout âge mais plus souvent durant l'enfance et l'adolescence. Les œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et donner un syndrome sub-occlusif responsable de douleurs importantes voire plus rarement un choc hypovolémique. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-estérase.

Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH<sup>6,7</sup>.

La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Les éléments déclenchants les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes<sup>8,9</sup>. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La stratégie thérapeutique chez l'enfant et l'adulte repose sur la prise en charge des crises aiguës, la prophylaxie à court terme avant intervention chirurgicale ou soin dentaire ainsi que la prophylaxie à long terme chez les patients présentant des crises fréquentes.

<sup>6</sup> Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 12 :300-13.

<sup>7</sup> Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 124.

<sup>8</sup> Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 118.

<sup>9</sup> Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010 ; 6 :19.

Pour le traitement à court terme des crises modérées, l'acide tranexamique (EXACYL) est utilisé hors AMM<sup>10</sup>. L'administration intraveineuse de concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) ou l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR) sont indiquées dans les crises sévères, en particulier laryngées. Les corticoïdes sont inefficaces.

Avant une intervention nécessitant un geste invasif mineur, il n'est pas recommandé de recourir à un traitement préventif mais de traiter en cas de survenue d'une crise<sup>6</sup>. L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises. En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Le danazol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes et son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique n'en font pas un traitement de choix chez la femme.

En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires, ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase (BERINERT ou CINRYZE) est recommandé.

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose sur l'administration de macroprogestatif chez la femme, ou d'acide tranexamique (hors AMM)<sup>6</sup> ou de danazol (DANATROL) non recommandé chez l'enfant et la femme, compte tenu de ses effets androgéniques<sup>11</sup>. CINRYZE, qui a démontré son efficacité en termes de réduction du nombre de crise dans le cadre d'un traitement préventif au long terme, a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de fond.

Le besoin médical dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire, dans la prévention à court terme et la prévention à long terme chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte est couvert par les concentrés d'inhibiteur de la C1 estérase en I.V. (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) et l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR), en fonction de leurs indications respectives. Les risques de rupture d'approvisionnement avec des conséquences sur la morbi-mortalité existent avec les médicaments inhibiteurs de la C1 estérase (cf paragraphe 07.5 Données d'utilisation/de prescription).

---

<sup>10</sup> Site Orphanet. L'angioedème héréditaire. Mise à jour août 2011.

<sup>11</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET POSOLOGIES

Dans le tableau ci-dessous figurent les indications de l'AMM. Les indications faisant l'objet de la réévaluation sont en **gras**.

**Tableau 1 : indications thérapeutiques et posologies des spécialités concernées**

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indications AMM	Posologie
<b>BERINERT</b>	Inhibiteur de la C1 estérase humaine <sup>12</sup>  Intraveineuse ou perfusion lente ou bolus par intraveineuse	<b>Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH).</b>  <b>Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.</b>	<b>Adultes</b> Traitement des crises d'angio-œdème aiguës : 20 UI par kilogramme de poids corporel (20 UI/kg p.c). Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 1000 UI moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale <b>Population pédiatrique</b> Traitement des crises d'angio-œdème aiguës : 20 UI par kilogramme de poids corporel (20 UI/kg p.c). Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 15 à 30 UI par kilogramme de poids corporel (15 à 30 UI/kg p.c) moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale. La dose doit être choisie en tenant compte des circonstances cliniques (par exemple type d'intervention et sévérité de la maladie).
<b>CINRYZE</b>	Inhibiteur de la C1 estérase humaine <sup>13</sup>  Intraveineuse	<b>Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus)<sup>14</sup> présentant un angioedème héréditaire (AOH).</b>  <b>Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus)<sup>14</sup> présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les</b>	<b>Adultes</b> Traitement des crises d'angioedème • 1 000 UI de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise d'angioedème. • Une deuxième dose de 1 000 UI peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes. • Pour les patients présentant des crises laryngées, ou si le traitement tarde à être mis en oeuvre, la deuxième dose peut être administrée avant la fin de ce délai de 60 minutes. Prévention systématique des crises d'angioedème • La posologie initiale recommandée dans la prévention

<sup>12</sup> Plasma pasteurisé.

<sup>13</sup> Plasma nanofiltré.

<sup>14</sup> Avis de la Commission sur CINRYZE du 06/12/2017 dans une extension de ses indications chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème : SMR important - ASMR V.

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indications AMM	Posologie
		patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.	<p>systématique des crises d'angioedème est de 1 000 UI de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par Cinryze doit être réévaluée régulièrement.</p> <p>Prévention des crises d'angioedème avant une intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 000 UI de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</li> </ul> <p><b>Population pédiatrique</b></p> <p>Adolescents</p> <p>Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, la dose est la même que pour les adultes.</p> <p>Enfants</p> <p>La sécurité et l'efficacité de Cinryze chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données étayant les recommandations posologiques chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont très limitées. Se référer au RCP (Section 4.2 pour les recommandations de dose chez l'enfant de 2 ans à 6 ans).</p>
<b>FIRAZYR</b>	Icatibant <sup>15</sup> Sous-cutanée	<b>Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes</b> , les adolescents et les enfants âgés de 2 ans <sup>16</sup> et plus <b>présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.</b>	<p><i>Adultes</i></p> <p>La dose recommandée chez les adultes est une injection unique de FIRAZYR 30 mg en sous-cutané.</p> <p>Dans la majorité des cas, une seule injection de FIRAZYR suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de FIRAZYR peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de FIRAZYR peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections de FIRAZYR sur une période de 24 heures. Lors des essais cliniques, 8 injections de FIRAZYR par mois ont été administrées au maximum.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La dose recommandée de FIRAZYR déterminée en fonction du poids corporel chez les enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) est présentée dans le tableau (cf RCP) [...]</p>

<sup>15</sup> Antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine.

<sup>16</sup> L'extension d'indication chez les adolescents et enfants de plus de 2 ans fait l'objet d'un avis séparé.

Spécialité	DCI Voie d'administration	Indications AMM	Posologie
			Aucune posologie ne peut être recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans ou pesant moins de 12 kg car la sécurité et l'efficacité dans ce groupe de la population pédiatrique n'ont pas été établies.
<b>RUCONEST</b>	Conestat alpha <sup>17</sup> Intraveineuse	<b>Traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adultes et les adolescents<sup>18</sup> présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase<sup>19</sup>.</b>	<p>- Poids corporel jusqu'à 84 kg Une injection intraveineuse de 50 U/kg de poids corporel.</p> <p>- Poids corporel de 84 kg ou plus Une injection intraveineuse de 4200 U (deux flacons).</p> <p>Dans la majorité des cas, une dose unique de RUCONEST suffit à traiter une crise aiguë d'angioedème. En cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire (50 U/kg de poids corporel, jusqu'à 4200 U) peut être administrée (voir rubrique 5.1). Il convient de ne pas administrer plus de deux doses en 24 heures.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de RUCONEST chez les enfants (âgés de 0 à 12 ans) n'ont pas encore été établies.</p>

<sup>17</sup> Extrait du lait de lapines transgéniques, contient des traces de protéines de lapin. Avant l'instauration du traitement, les patients devront être interrogés à propos d'une exposition préalable aux lapins, ainsi que des signes et des symptômes évoquant une réaction allergique.

<sup>18</sup> L'extension chez les adolescents est en cours d'évaluation par la CT et fera l'objet d'un avis séparé.

<sup>19</sup> Sont en cours d'évaluation une extension d'indication pédiatrique (2 à 12 ans) auprès de l'EMA et dans le traitement prophylactique auprès de la FDA.

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>BERINERT</b> (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) <sup>20</sup> <i>CSL Behring</i>	Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH).  Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.	08/07/2009 (traitement)  19/02/2014 (prévention)	Important	<b>ASMR III</b> en termes d'efficacité dans la prise en charge des <b>crises</b> d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant.  Dans la stratégie de <b>prévention</b> à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'ASMR ( <b>ASMR V</b> , inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.	Coll.
<b>CINRYZE</b> (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) <sup>21</sup> <i>Shire</i>	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) présentant un angioedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.	20/06/2012 (Inscription)  06/12/2017 (EI chez l'enfant)	Important	Dans la stratégie de prise en charge de l'AOH, CINRYZE n'apporte pas d'ASMR ( <b>ASMR V</b> ) par rapport aux traitements déjà disponibles. <b>ASMR V</b> dans la prise en charge des crises d'angioedème et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AOH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH).	Coll.
<b>FIRAZYR</b> (Icatibant acétate) <sup>22</sup> <i>Shire</i>	Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez l'adulte <sup>16</sup> (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)	29/10/2008 04/01/2012	Important	<b>ASMR IV</b> dans la prise en charge des <b>crises</b> d'angioedème héréditaire.	Coll.
<b>RUCONEST</b> (Conestat alpha) <sup>23</sup> <i>Pharming</i>	Traitement des crises aiguës d'angioedème chez l'adulte <sup>18</sup> présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.	09/03/2011 (adulte)	Important	Chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, RUCONEST n'apporte pas d'ASMR ( <b>ASMR V</b> ) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).	Coll.

<sup>20</sup> Plasma pasteurisé

<sup>21</sup> Plasma nanofiltré

<sup>22</sup> Antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine

<sup>23</sup> Inhibiteur de la C1 estérase recombinant (Lait de lapine transgénique)



DANATROL, gélule (Danazol) Sanofi France	Œdème angioneurotique héréditaire.	05/03/2014 (RI)	Important	-	Oui
--	------------------------------------	--------------------	-----------	---	-----

L'acide tranexamique est utilisé hors AMM dans le traitement à court terme des crises modérées et le traitement de fond (prophylaxie à long terme)<sup>10</sup>. DANATROL (danazol), CI chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les patients ayant un cancer, est utilisé comme traitement de fond ou à haute dose administrée 5 à 7 jours avant l'intervention, comme traitement préventif à court terme des AOH dans le cadre d'interventions chirurgicales mineures (notamment chirurgie dentaire ou chirurgie nécessitant une intubation).

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

La suppression des facteurs déclenchants identifiables fait partie de la prise en charge de cette maladie.

### Conclusion

**Les 4 médicaments, objet de cette réévaluation sont considérés comme comparateurs entre eux dans leurs indications communes, à savoir :**

- ✓ dans le traitement des crises aiguës d'AOH : BERINERT (enfant, adolescent, adulte), CINRYZE (enfant, adolescent, adulte), FIRAZYR (adulte), RUCONEST (adulte),
- ✓ dans la prévention à court terme des crises d'AOH : BERINERT (enfant, adolescent, adulte), CINRYZE (enfant, adolescent, adulte)

**Dans la prévention à long terme des crises d'AOH chez l'adolescent et l'adulte : les comparateurs cliniquement pertinents incluent les macroprogestatifs chez la femme, l'acide tranexamique (hors AMM), le danazol (excepté chez la femme).**

## 05 INFORMATIONS SUR LES MEDICAMENTS AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
<b>BERINERT</b>		
Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Danemark, Espagne, Finlande, Hongrie, Italie, Royaume-Uni, Slovaquie	Oui	-
<b>CINRYZE</b>		
Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse	Oui	- Royaume-Uni : éligibilité pour le traitement basée sur la consultation d'au moins 3 immunologistes
Autriche	Non	
<b>FIRAZYR</b>		
Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse	Oui	-
<b>RUCONEST</b>		
Allemagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni	Oui	-
Belgique, Espagne	Non	-

## 06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 06.1 BERINERT

<b>Indications</b>	Angioedème héréditaire de type I et II (AEH). Traitement des poussées aiguës.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	08/07/2009 (Inscription Collectivités)
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR</b> (libellé)	BERINERT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant.
<b>Indications</b>	Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19/02/2014 (Extension d'indication : prévention)
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	Dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.

<b>Indications</b>	Angio- œdème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	23/09/2015 (Inscription Collectivités de BERINERT 1500 UI)
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR (libellé)</b>	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà agréée.

## 06.2 CINRYZE

<b>Indications</b>	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les adultes et adolescents présentant un angioœdème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioœdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	20/06/2012 (Inscription Collectivités)
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR (libellé)</b>	Dans la stratégie de prise en charge de l'AOH, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles.

<b>Indications</b>	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioœdème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	6/12/2017 (Extension d'indication chez l'enfant)
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR (libellé)</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du faible niveau de preuve de la démonstration d'efficacité en pédiatrie reposant sur des analyses post-hoc de sous-groupes ou des études non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, alors que la comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent était possible dans le traitement des crises d'angioœdème et la prévention courte intermittente en cas de geste invasif (intervention chirurgicale, soins dentaires,</li> <li>- du profil de tolérance de CINRYZE,</li> <li>- du besoin médical identifié dans la prévention systématique des crises d'angioœdème héréditaire impactant la qualité de vie et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, la Commission estime que CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'angioœdème et la prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioœdème héréditaire (AOH) et dans la prévention systématique des crises d'angioœdème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH).</li> </ul>

## 06.3 FIRAZYR

<b>Indication</b>	FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase).
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	29/10/2008 (Inscription Collectivités)
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR (libellé)</b>	FIRAZYR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angioedème héréditaire.

<b>Indication</b>	FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	04/01/2012 (Modification des conditions d'inscription : modification du RCP autorisant l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions)
<b>SMR</b>	Important.

## 06.4 RUCONEST

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	09/03/2011 (Inscription)
<b>Indication</b>	Traitement des crises aiguës d'angioedème chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR (libellé)</b>	Chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 07.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission

L'évaluation de ces médicaments en vue de leur inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ou dans le cadre d'extension d'indication reposait sur les données suivantes.

#### 7.1.1.1 BERINERT<sup>24</sup>

Dans le traitement de la crise aiguë, l'étude IMPACT 1 versus placebo<sup>25</sup> a mis en évidence un délai médian d'amélioration des symptômes liés à une crise d'AOH statistiquement et

<sup>24</sup> Avis du 8/07/2009 (traitement de la crise) et du 19/02/2014 (prévention court terme de la crise)

<sup>25</sup> BERINERT 10 U/kg, perfusion, n=39 ; BERINERT 20 U/kg, perfusion, n=43 ; Placebo, n=42.

significativement plus court pour BERINERT (0,5 h) comparativement au placebo (1,5 h) ( $p = 0,0025$ ) (critère de jugement principal). Une heure après le début du traitement, plus de 75% des patients traités par BERINERT rapportaient un soulagement des symptômes contre 40% des patients dans le groupe placebo. Le délai médian de la rémission complète des symptômes liés à une crise d'AOH était significativement plus court pour BERINERT (4,9 h) comparativement au placebo (7,8 h) ( $p = 0,0237$ ).

La proportion des patients avec une aggravation de la crise d'AOH entre 2 heures et 4 heures suivant l'administration du traitement était significativement inférieure dans le groupe BERINERT avec 2 patients (4,7%) versus 13 patients (31,0%) dans le groupe placebo ( $p=0,0014$ ).

Le nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le traitement était significativement plus faible dans le groupe BERINERT que dans le groupe placebo ( $p= 0,0329$ ).

Les résultats intermédiaires de l'étude IMPACT 2, étude de suivi en ouvert sur 24 mois de l'étude IMPACT 1<sup>26</sup>, ont mis en évidence un délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes de 0,48 heure (0,37 heures pour les crises laryngées et 0,79 heures pour les crises faciales cutanées) avec BERINERT.

En prévention à court terme des crises d'AOH avant intervention chirurgicale, une étude rétrospective a comparé le nombre d'AOH apparu après extraction dentaire chez des patients prétraités ou non par inhibiteur de C1 estérase (Bork 2011<sup>27</sup>). Des crises d'AOH ont été observées chez 55/148 patients (37,2%) sans prophylaxie versus 10/48 (20,8%) avec prophylaxie par C1-INH, test statistique non-disponible. Des œdèmes ont été observés pour 124/577 (21,5%) des interventions sans prophylaxie versus 16/128 (12,5%) interventions pré-traités par C1-INH,  $p<0,035$ . Cette différence a été significative uniquement dans le groupe traité à la dose de 1 000 UI mais pas dans le groupe traité à des doses de 500 UI. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, ces résultats purement exploratoires doivent être interprétés avec prudence et seraient à confirmer par des études cliniques.

### 7.1.1.2 CINRYZE<sup>28</sup>

Dans le traitement de la crise, l'étude CHANGE A a comparé CINRYZE à un placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de la crise d'AOH. Cette étude a inclus 68 patients âgés de plus de 6 ans (dont 15 âgés de 6 à 17 ans). Dans la population globale de l'étude, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été observée avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] avec CINRYZE versus plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948],  $p=0,017$ .

L'étude CHANGE 2, en ouvert, non comparative, a évalué l'utilisation répétée de CINRYZE dans le traitement de la crise d'angioedème chez 113 patients âgés de plus d'un an. Un maintien de l'efficacité de CINRYZE jusqu'à la 15<sup>ème</sup> crise était suggéré mais les effectifs de patients étaient trop faibles pour conclure.

Dans la prévention de la crise aiguë, l'étude CHANGE B versus placebo, randomisée, en double-aveugle, et cross over (2 périodes de 12 semaines) a inclus 22 patients âgés de plus de 6 ans avec AOH documenté et plus de 2 crises par mois (patients ayant dans un premier temps participé à l'étude CHANGE A). Le critère principal était le nombre total de crises d'AOH au cours de

---

<sup>26</sup> T. J. Craig, A. K. Bewtra, S. L. Bahna, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy: European Journal of Allergy & Clinical Immunology 2011; 66: 1604-11.

<sup>27</sup> Bork K et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011 ; 112:58-64.

<sup>28</sup> Avis du 20/06/2012 (traitement et prévention de la crise)

chaque période de traitement. Dans la population globale de l'étude, au cours des 2 périodes, 22 crises d'AOH ont été observées (11 au cours de chacune des périodes). Au cours des 2 périodes de 12 semaines de traitement, le nombre de crises a significativement diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 ( $\pm$  5,43) crises versus 12,7 ( $\pm$  4,8) crises,  $p < 0,001$ .

L'étude CHANGE 3, non comparative, a inclus 146 patients ayant participé aux études CHANGE A ou B, âgés de plus de 1 an avec antécédents d'au moins une crise d'angioedème par mois ou avec au moins un antécédent de crise laryngée, suivis sur une durée moyenne de 6 mois. Le nombre moyen de crises par mois est passé de 4,7 (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754). Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude descriptive avant-après), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

### 7.1.1.3 FIRAZYR<sup>29</sup>

Dans l'étude FAST-1, randomisée, en double aveugle, après une injection, aucune différence significative n'a été observée entre FIRAZYR et placebo en termes de délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » de la crise d'angioedème évalué par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA<sup>30</sup>), dans le contexte d'une 1<sup>ère</sup> crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale : 2,5 heures versus 4,6 heures (FIRAZYR,  $n=27$  ; Placebo,  $n=29$ ).

Chez les 8 patients avec crise d'AOH laryngé suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » de 0,6 heure a été observé.

Dans l'étude FAST-2<sup>31</sup>, randomisée, en double aveugle, après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme « primaire »<sup>32</sup> évalué par le patient sur une EVA dans le cadre d'une 1<sup>ère</sup> crise d'angio-œdème cutané ou abdominal a été observée entre FIRAZYR et l'acide tranexamique : 2 heures versus 12 heures,  $p < 0,001$  (FIRAZYR,  $n=36$  ; acide tranexamique 500 mg comprimé,  $n=38$ ).

Dans l'étude FAST-3<sup>33</sup> randomisée, en double aveugle, après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme (réduction du score de VAS de 50%) chez les patients avec une 1<sup>ère</sup> crise d'angioedème cutanée ou abdominale (modérée à sévère) ou laryngée (faible à modérée) a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo (ITT) : 2 heures versus 19,8 heures,  $p < 0,001$ .

L'étude EASSI (JE049-3101), en ouvert, a évalué la tolérance et l'efficacité de l'icatibant administré par auto-injection sous-cutanée chez 52 patients avec antécédents d'AOH de type I ou II. Après une injection, le délai médian d'amélioration du symptôme observé a été de 2 heures chez les patients non naïfs de traitement ( $n=44$ ) et de 4 heures chez les patients naïfs ( $n=8$ ) (Population per-protocole). Chez les 4 patients avec antécédents de crise d'angioedème laryngée sévère suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme primaire de 2,3 heures a été observé. Les résultats de cette étude avaient conduit à une modification du RCP autorisant l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions.

---

<sup>29</sup> Avis du 29/10/2008 (inscription) et du 04/01/2012 (forme auto-administrable)

<sup>30</sup> Echelle visuelle analogique horizontale de 0 (aucun symptôme) à 100 mm (symptôme insupportable).

<sup>31</sup> Etude de phase III randomisée versus acide tranexamique, en double-aveugle, chez 74 patients avec AOH localisé au niveau cutané et/ou abdominal.

<sup>32</sup> Définition du symptôme « primaire » : symptôme initial et prédominant défini par les patients par le plus haut score d'EVA à l'inclusion en fonction de la localisation de l'angioedème.

<sup>33</sup>  $N=92$  patients adultes avec AOH de type I ou II avec antécédents de crise d'AOH cutanée, abdominale d'intensité modérée à sévère, ou avec antécédents de crise laryngée d'intensité légère à modérée, présentant un symptôme primaire  $\geq 30$  mm sur l'EVA et pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise. Patients avec antécédents de crise laryngée sévère suivis indépendamment en ouvert ( $n=4$ ).



#### 7.1.1.4 RUCONEST<sup>34</sup>

Dans le traitement de la crise aiguë, les données disponibles étaient les études 1205 (phase II) et 1304 (phase III) ainsi que leurs phases d'extension en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE). Il s'agissait d'études de recherche de la dose optimale (50 U/kg versus 100 U/kg).

Dans l'étude 1205, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec RUCONEST 50 et 100U/kg par rapport au placebo : 122 minutes [72 – 136] sous RUCONEST 50 U/kg, 68 minutes [62 – 132] sous RUCONEST 100 U/kg versus 258 minutes [240 – 495] sous placebo, p=0,001.

Dans l'étude 1304, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec RUCONEST 100 U/kg par rapport au placebo : 61,5 minutes [40-75] versus 508 minutes [70 -720], p=0,003.

Le délai d'amélioration sous placebo a été significativement plus long dans l'étude 1304 que dans l'étude 1205 ; le laboratoire interrogé par l'EMA a justifié ce point par le fait que les patients inclus dans l'étude 1205 avaient des symptômes plus anciens.

Les études de suivi en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE) semblent démontrer un maintien de l'efficacité de RUCONEST jusqu'à la 3<sup>ème</sup> crise ; à partir de la 4<sup>ème</sup> crise, les résultats sont discordants entre les deux études mais le faible nombre de patients suivis rend l'interprétation des résultats difficile.

Ces études ont été réalisées sur de faibles effectifs (n=70 au total) et peu de données relatives aux patients de plus de 65 ans sont disponibles. Du fait de la comparaison au placebo, aucun patient avec œdème laryngé (forme sévère) n'a été inclus dans les études. L'efficacité de RUCONEST dans ces formes sévères n'est donc pas établie.

## 07.2 Nouvelles données cliniques

### ► BERINERT

Le laboratoire a fourni des données uniquement dans le traitement de la crise :

- les résultats finaux de l'étude IMPACT 2, étude de suivi en ouvert sur 24 mois de l'étude IMPACT 1,
- une analyse post hoc<sup>35</sup> des études IMPACT 1 et IMPACT 2 qui a évalué l'efficacité de BERINERT selon le délai d'administration après déclenchement de la crise.

Aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a été déposée.

### ► CINRYZE

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée.

### ► FIRAZYR

Dans le traitement de la crise, le laboratoire a fourni :

- une analyse post hoc de la période contrôlée et de la période d'extension en ouvert de l'étude FAST-3,
- 4 études observationnelles rétrospectives réalisées à partir du registre international IOS (Icatibant Outcome Survey),

---

<sup>34</sup> Avis du 9/03/2011 (inscription).

<sup>35</sup> Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013 ; 111: 211-5.

- 1 mise en perspective des résultats de la période contrôlée de l'étude FAST-3 avec les résultats observés à partir du registre IOS sur les crises non laryngées entre Juillet 2009 et Mars 2013.

Aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a été déposée.

## ► RUCONEST

Le laboratoire a fourni :

- une étude clinique de phase III (1310) à la posologie de 50 U/kg versus placebo chez des patients âgés de plus de 13 ans<sup>36</sup>, suivie d'une phase d'extension en ouvert<sup>37</sup>,
- une analyse groupée des études 1304 et 1310<sup>38</sup>,
- une analyse groupée des études 1205 et 1304<sup>39</sup>,
- une analyse groupée des études 1205, 1304 et 1310<sup>40</sup>.

### 7.2.1 BERINERT : étude de suivi sur 2 ans de l'étude IMPACT 1 dans le traitement de la crise d'AOH

Référence	Étude IMPACT 2 (NCT00292981) <sup>26</sup>
Type de l'étude	Etude prospective, ouverte, non contrôlée et multicentrique (extension IMPACT 1)
Date et durée de l'étude	Inclusion : août 2005 – février 2010. Durée médiane de l'étude 24 mois (intervalle : 0-51 mois)
Objectif de l'étude	Efficacité et tolérance, à long terme, d'un dosage de 20 UI/kg de concentré de C1-INH dans le traitement de crises d'angioedème héréditaire quelle que soit la localisation
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p><b>Inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant participé ou étant éligibles à IMPACT 1 (âge ≥ 6 ans et AOH de type I ou II)</li> <li>- Tous les patients d'IMPACT 1 ayant une crise laryngée.</li> </ul> <p><b>Non inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation d'un concentré de C1-INH dans les 24 h précédant le début du traitement</li> <li>- Utilisation de plasma frais congelé ou de plasma natif dans les 7 jours précédant le 1<sup>er</sup> jour de l'étude du médicament</li> <li>- AOH de type III ou angioedème acquis.</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	Amérique du Nord (15 centres).
Produits étudiés	BERINERT 20 UI/kg
Critère de jugement principal	Délai médian entre l'administration de BERINERT et l'amélioration des symptômes d'une crise d'AOH déterminée par l'évaluation du patient
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Délai entre l'administration du BERINERT et la résolution complète de tous les symptômes de la crise d'AOH.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses d'efficacité sur la population ITT ayant inclus tous les patients et toutes les crises traitées avec du concentré C1-INH. Réalisation de statistiques descriptives pour tous les résultats d'efficacité sur la base d'un patient et d'une crise. Calcul d'un intervalle de confiance

<sup>36</sup> Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112:163-9.

<sup>37</sup> Li HH, Moldovan D, Bernstein JA et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 417-23.

<sup>38</sup> Bernstein JA, Relan A, Harper JR et al. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118: 452-5.

<sup>39</sup> Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010;126:821-7.

<sup>40</sup> Riedl MA, Li HH, Cicardi M et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. 2017; 38: 462-6.



à 95 % pour le délai médian avant amélioration des symptômes et la résolution complète des symptômes d'AOH. Les analyses par patient prenaient en compte les délais moyens de toutes les crises survenues chez ces patients. Les temps manquants avant amélioration des symptômes ou avant résolution complète des symptômes d'AOH ont été imputés avec des valeurs conservatrices. Réalisation post-hoc d'analyses de sous-groupes (résultats non présentés).

## Résultats

Au total, 1 085 crises ont été traitées. Elles concernaient 57 patients adultes et enfants âgés de 31,9 ans en moyenne (cf tableau 1) et atteints d'AOH de type I majoritairement (86,0 %). Le type prédominant de crises d'AOH par patient était abdominal (89,5 %), puis périphérique (52,6 %), faciale (36,8 %) et laryngée (28,1 %) (cf tableau 2). Les patients inclus et suivis sur une durée médiane de 24 mois (0-51 mois) ont reçu BERINERT pour un nombre médian de 7 crises (intervalle : 1-184 crises).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion**

	<b>Population n = 57</b>
<b>Sexe</b>	
Hommes	33,3 % (19/57)
Femmes	66,7 % (38/57)
<b>Âge (ans) au début de l'étude</b>	
Moyenne d'âge (écart-type)	31,9 (11,98)
Intervalle	10-53
Nombre de patients dont l'âge < 12 ans	1,8 % (1/57)
Nombre de patients dont l'âge < 17 ans	10,5 % (6/57)
<b>Type d'AOH</b>	
AOH de type I	86,0 % (49/57)
AOH de type II	12,3 % (7/57)
Non connu*	1,8 % (1/57)

\* Le test génétique réalisé de manière rétrospective n'a pas permis de conclure sur un diagnostic d'AOH

**Tableau 2 : Caractéristiques des crises d'AOH**

	<b>Abdominales</b>	<b>Périphériques</b>	<b>Faciales</b>	<b>Laryngées</b>
<b>Nombre de patients n = 57</b>	89,5 % (51/57)	52,6 % (30/57)	36,8 % (21/57)	28,1 % (16/57)
<b>Nombre de crises n = 1 085*</b>	68,8 % (747/1085)	21,7 % (235/1085)	4,7 % (51/1085)	4,4 % (48/1085)
<b>Nombre de crises par niveau de sévérité par rapport à la Baseline</b>				
<i>Légères</i>	17,0 % (127/747)	34,9 % (82/235)	25,5 % (13/51)	14,6 % (7/48)
<i>Modérées</i>	60,6 % (453/747)	57,4 % (135/235)	54,9 % (28/51)	43,8 % (21/48)
<i>Sévères</i>	21,7 % (162/747)	7,7 % (18/235)	19,6 % (10/51)	41,7 % (20/48)
<b>Délai médian entre le début de la crise et le traitement en heures (intervalle) **</b>	5,88 (0,98-149,82)	5,87 (1,00-60,00)	4,28 (0,55-24,67)	3,15 (0,85-94,50)

\* 3 patients ont subi des crises autres que celles présentées ici. \*\* Le délai était manquant pour 3 crises abdominales, 1 crise périphérique et 1 crise faciale.

### ► Résultats sur le critère de jugement principal

Le délai médian entre l'administration du traitement et l'amélioration des symptômes a été de 0,46 heure par patient et de 0,37 heure par crise, tous types de crises confondues.

**Tableau 3 : Analyse des critères d'évaluation d'efficacité par crise**

	Tous types de crise n = 1085	Abdominale n = 747	Périphérique n = 235	Faciale n = 51	Laryngée n = 48
<b>Délai entre prise du traitement et amélioration des symptômes (heures)</b>					
Médiane	0,37	0,32	0,50	0,40	0,25
(intervalle)	(0,05-497,0)	(0,05-497,0)	(0,07-31,37)	(0,08-15,33)	(0,10-1,25)
<b>Proportion de crises dont le délai moyen d'amélioration des symptômes est :</b>					
< 1 heure	93,2 % (1011/1085)	95,9 % (716/747)	86,8 % (204/235)	82,4 % (42/51)	93,8 % (45/48)
< 4 heures	99,2 % (1076/1085)	99,9 % (746/747)	97,0 % (228/235)	98,0 % (50/51)	100 % (48/48)

**Tableau 4 : Analyse des critères d'évaluation d'efficacité par patient**

	Tous types de crises n = 57	Abdominales n = 51	Périphériques n = 30	Faciales n = 21	Laryngée n = 16
<b>Délai entre prise du traitement et amélioration des symptômes (heures)</b>					
Médiane	0,46	0,39	0,43	0,48	0,44
(intervalle)	(0,17-497,0)	(0,17-497,0)	(0,17-27,16)	(0,10-5,61)	(0,20-1,25)
IC à 95 %	0,39 ; 0,53	0,33 ; 0,48	0,29 ; 0,55	0,25 ; 0,79	0,31 ; 0,69
<b>Proportion de patients dont le délai moyen d'amélioration des symptômes est :</b>					
< 1 heure	89,5 % (51/57)	96,1 % (49/51)	90,0 % (27/30)	85,7 % (18/21)	87,5 % (14/16)
<4 heures	96,5 % (55/57)	98,0 % (50/51)	96,7 % (29/30)	95,2 % (20/21)	100 % (16/16)

## ► Résultats sur les critères de jugement secondaires

**Tableau 5 : Autres critères d'évaluation de l'efficacité**

	Tout type de crise n = 1085	Abdominale n = 747	Périphérique n = 235	Faciale n = 51	Laryngée n = 48
<b>Délai avant la résolution complète des symptômes d'AOH (en heures)</b>					
Médiane	14,28	10,45	23,48	28,33	8,38
(intervalle)	(0,17-497,0)	(0,18-497,0)	(0,17-497,0)	(0,87-107,9)	(0,63-61,83)
<b>Doses additionnelles de 20 UI/kg p.c. de C1-INH ou rechute</b>					
Doses additionnelles	1,1 % (12/1085)	1,6 % (12/747)	0	0	0
Rechutes*	< 0,1 % (1/1085)	0,1 % (1/747)	0	0	0

\* Définie comme l'apparition d'une nouvelle crise avant la résolution complète de la crise précédente

Un total de 12 crises d'AOH (1,1%) survenues chez 6 patients a nécessité une dose supplémentaire de concentré de C1-INH. Parmi celles-ci, 4 cas étaient identifiés comme une aggravation des symptômes, après une amélioration initiale, signalés comme événement indésirable. Les 8 autres cas correspondaient à un début tardif d'amélioration des symptômes d'après les patients.

### 7.2.1.1 Analyse post hoc des études IMPACT 1 et IMPACT 2 dans la crise d'AOH (résultats purement exploratoires)

L'analyse post hoc montre un délai médian pour résoudre complètement les symptômes d'AOH plus court avec un traitement de 20 UI/kg de concentré de C1-INH administré moins de 6 heures comparativement au traitement après 6 heures ou plus (IMPACT 1 : 2,78 versus 7,85 heures / IMPACT 2 : 12,6 versus 14,4 heures). Toutefois, à partir de 13 heures après le traitement avec 20 UI/kg de C1-INH, la proportion de patients présentant des crises complètement résolues était similaire pour le traitement en moins de 6 heures et pour le traitement après 6 heures ou plus dans l'étude IMPACT 1.

## 7.2.2 CINRYZE

Sans objet

## 7.2.3 FIRAZYR dans le traitement de la crise d'AOH

### 7.2.3.1 Analyse post hoc de l'étude FAST-3 dans la crise d'AOH (résultats purement exploratoires)

Pour rappel, l'étude FAST-3 randomisée, en double aveugle a démontré l'intérêt de FIRAZYR par rapport au placebo sur la réduction du délai médian d'amélioration des symptômes chez 92 patients adultes avec une 1<sup>ère</sup> crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale (modérée à sévère) ou laryngée (faible à modérée) : 2 heures versus 19,8 heures,  $p < 0,001$ .

Une analyse post hoc a analysé l'efficacité de FIRAZYR pour les 5 premières crises d'AOH traitées toute localisation confondue et sur les crises laryngées. Au sein du groupe de patients avec 1 à 5 crises d'AOH (toute localisation) traitées par FIRAZYR (n=88), les délais médians jusqu'à amélioration du symptôme étaient compris entre 1,9 et 2,1 heures, les délais médians jusqu'à amélioration du symptôme primaire étaient compris entre 1,5 et 2,0 heures.

Les délais médians entre l'amélioration du symptôme primaire et le soulagement presque complet du symptôme étaient compris entre 3,5 et 19,7 heures après l'administration de FIRAZYR.

Les délais médians constatés pour le traitement des crises laryngées sévères étaient compris entre 1,0 et 2,0 heures pour l'amélioration du symptôme, entre 1,0 et 2,0 heures pour l'amélioration du symptôme primaire et entre 1,5 et 8,1 heures pour délai entre amélioration et soulagement presque complet du symptôme.

### 7.2.3.2 Données de la littérature issues du registre IOS

Le registre IOS est un registre international, observationnel, multicentrique (52 sites investigateurs dans 12 pays dont 17 sites en France) réalisé par le laboratoire afin d'inclure tous les patients (adultes et enfants) ayant reçu au moins une injection de FIRAZYR. L'objectif principal de ce registre est de collecter des données sur la sécurité et la tolérance de l'icatibant, soit auto-administré par le patient (après formation) soit administré par un professionnel de santé chez tous les patients atteints d'angioœdème héréditaire (dont les types I et II).

Etude	Méthodologie	Objectif principal	Population étudiée
Aberer et al. 2017 <sup>41</sup>	Analyse rétrospective par questionnaire médecin rempli pendant les visites de routine (tous les 6 mois) et dossier patient Période : Juillet 2009 et Février 2016	Evaluer les caractéristiques des crises d'AOH intercurrentes et l'efficacité de l'icatibant dans le traitement des crises d'AOH	Patients atteints d'AOH lié à un déficit en C1-inhibiteur et rapportant des crises intercurrentes malgré un traitement prophylactique à long terme n=448

<sup>41</sup> Aberer W, Bouillet L et al. Breakthrough attacks in patients with hereditary angioedema receiving longterm prophylaxis are responsive to icatibant: findings from the Icatibant Outcome Survey. Allergy Asthma Clin Immunol 2017; 13:31.

Etude	Méthodologie	Objectif principal	Population étudiée
Bouillet et al. 2017 <sup>42</sup>	Analyse rétrospective des données sur les patients français Période : Juillet 2009 et Septembre 2013	Comparer les caractéristiques de la maladie et les données d'efficacité et de tolérance de l'icatibant pour le traitement des crises aiguës d'AOH	Patients atteints d'AOH lié à un déficit en C1-inhibiteur (type I et type II) : n=160 Patients atteints d'AOH non lié à un déficit en C1-inhibiteur: n=22
Longhurst et al. 2016 <sup>43</sup>	Analyse rétrospective des données du registre IOS sur les patients inclus entre Septembre 2008 et Mai 2013 recevant de l'icatibant pour traiter une ou des crises laryngées	Caractériser la prise en charge et l'efficacité d'icatibant dans le traitement des crises d'AOH laryngées mettant en jeu le pronostic vital des patients	Patients atteints d'AOH lié à un déficit en C1-inhibiteur (type I et type II) n=42
Hernández Fernandez de Rojas et al. 2015 <sup>44</sup>	Analyse rétrospective descriptive sur des patients inclus entre Février 2008 et Décembre 2012	Comparer les caractéristiques des crises d'AOH laryngées et l'efficacité du traitement par icatibant	Patients atteints d'AOH lié à un déficit en C1-inhibiteur (type I et type II) n=170
Maurer et al. 2014 <sup>45</sup>	Mise en perspective des résultats de l'étude FAST-3 (phase contrôlée) avec les résultats observés au sein du registre IOS sur les crises non laryngées enregistrées entre Juillet 2009 et Mars 2013	Comparer l'efficacité du traitement par FIRAZYR démontrée dans l'étude FAST-3 (phase contrôlée) à l'efficacité constatée en vie réelle dans le registre IOS pour le traitement des crises d'AOH non laryngées	Patients atteints d'AOH lié à un déficit en C1-inhibiteur (type I et type II) et présentant des crises non laryngées

#### ► Aberer et al. (2017)<sup>41</sup> – Juillet 2009 à Février 2016

Sur les 3 228 crises traitées par icatibant analysées correspondant à 448 patients (d'âge moyen 40,8 ans), 973 (30,1%) crises étaient rapportées chez 171 patients traités par prophylaxie à long terme (38,2% du total des 448 patients inclus dans cette analyse), et 2 225 (69,9%) étaient rapportées chez 323 patients (72,1%) qui n'avaient soit jamais reçu de traitement prophylactique à long terme soit n'étaient pas en cours de traitement au moment de la crise.

Le traitement prophylactique à long terme était le plus souvent un androgène (danazol, oxandrolone<sup>46</sup> ou stanozolol<sup>47</sup>) pour 108/171 patients (63,2%), 43 patients (25,1%) utilisaient

<sup>42</sup> Bouillet et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immunity, Inflammation and Disease* 2017; 5: 29–36.

<sup>43</sup> Longhurst et al. The Icatibant Outcome Survey: treatment of laryngeal angioedema attacks. *European Journal of Emergency Medicine* 2016; 23:224–7.

<sup>44</sup> Hernández Fernandez de Rojas et al. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167:21–8.

<sup>45</sup> Maurer et al. Treatment of hereditary angioedema with icatibant: Efficacy in clinical trials versus effectiveness in the real-world setting. *Allergy Asthma Proc* 2014 ; 35: 377-81.

<sup>46</sup> En ATU nominative

<sup>47</sup> Non disponible en France

l'acide tranexamique et 15 patients (8,8%) un inhibiteur de la C1 estérase humaine. Dix-sept patients (9,9%) utilisaient une association de ces différents traitements.

La sévérité des crises et leur localisation étaient similaires quel que soit le traitement de fond prophylactique reçu, et comparables à ce qui était rapporté chez les patients non traités en prophylaxie.

Icatibant était auto-administré pour 76,4% des crises aiguës. Au total, 803/973 (82,5%) des crises récurrentes d'AOH et 1 868/2 225 (82,8%) des crises rapportées en l'absence de traitement prophylactique à long terme étaient traitées par une seule injection d'icatibant et sans nécessité d'utiliser un traitement d'urgence par inhibiteur de la C1 estérase humaine. Un traitement d'urgence par inhibiteur de la C1 estérase humaine était utilisé pour traiter 95 (9,8%) des crises aiguës et 221 (9,8%) des crises rapportées en l'absence de traitement prophylactique à long terme.

#### ► **Bouillet et al. (2017)<sup>42</sup> – Juillet 2009 à Septembre 2013**

Cette étude rétrospective a analysé les données de patients traités en France atteints d'AOH inclus dans le registre IOS de juillet 2009 à septembre 2013 (n=182). L'objectif était de mettre en perspective les caractéristiques et la prise en charge par icatibant de l'AOH de type I (n=153) et II (n=7) comparé à l'AOH non lié à un déficit de C1 estérase (n=22).

Le délai d'administration d'icatibant, la durée de la crise ainsi que la localisation de la crise étaient disponibles pour 28 patients atteints d'AOH de type I (67 crises). Ces patients rapportaient un délai médian d'administration du produit de 3,5 heures (1,0 ; 10,5). Icatibant était efficace dans ce groupe avec un délai médian de résolution de crises de 14 heures (4,0 ; 30,6). Le délai médian de résolution des crises laryngées était de 12,0 heures (10,0 ; 15,8). Le délai médian de résolution des crises considérées comme graves ou très graves était de 14,0 heures (3,5 ; 30,6). Aucun effet indésirable grave lié à icatibant n'a été rapporté. Une injection unique d'icatibant était suffisante pour traiter 78,6% des crises des patients, et 18,9% des crises avaient requis une seconde injection. Icatibant était auto-administré dans 75,8% des crises chez les patients atteints d'AOH de type I.

#### ► **Longhurst et al. (2017)<sup>43</sup> – Septembre 2008 à Mai 2013**

Cette analyse rétrospective des données du registre IOS portait sur les patients atteints d'AOH de type I ou II et traités par icatibant pour des crises laryngées entre septembre 2008 et mai 2013 et issus de 22 centres dans 7 pays<sup>48</sup>. Un total de 67 crises d'AOH laryngées a été traité par icatibant chez 42 patients. La majorité était identifiée dans le registre comme étant grave/très grave (71,7%). Icatibant était auto-administré dans 62,3% des crises et une injection unique était suffisante pour 87,9% des crises. Un traitement d'urgence additionnel était nécessaire dans 9,0% des crises. Un total de 21 crises laryngées (31,3%) a été rapporté chez des patients traités en prophylaxie au long terme (danazol, n=9 ; acide tranexamique, n=4). Pour toutes les crises laryngées rapportées, le délai médian de traitement, le délai médian de résolution ainsi que le délai médian des crises était respectivement de 2,0 heures, 6,0 heures et 8,5 heures.

#### ► **Hernández Fernandez de Rojas et al. (2015)<sup>44</sup> – Février 2008 à Décembre 2012**

Cette analyse rétrospective a inclus 652 crises chez 170 patients traitées par icatibant. Une majorité des crises traitées par icatibant (91,9%) était rapportée chez des patients atteints d'AOH de type I et 8,1% chez des patients atteints d'AOH de type II. Un taux de 8,2% des patients avait entre 1 et 2 crises par an, 23,5% entre 3 et 6 crises par an, 12,9% entre 7 et 11 crises par an et 29,4% entre 12 et 51 crises par an. La majorité (68,5% ; 431 crises) des crises était traitée par auto-administration, avec une proportion croissante de patients traités par auto-administration au cours du temps, passant de 40% en 2009 à 89,7% en 2012.

La plupart des crises était traitée efficacement par une injection unique d'icatibant (87,2% des crises traitées en auto-administration versus 91,9% des crises traitées en administration par un

---

<sup>48</sup> Allemagne, Angleterre, Danemark, Espagne, France, Israël, Italie



professionnel de santé). Parmi les crises traitées par auto-administration, 12,8% ont nécessité l'administration d'une seconde ou troisième injection comparée à 8,1% des crises traitées par un professionnel de santé.

Le délai médian entre le début de la crise d'AOH et la 1<sup>ère</sup> administration d'icatibant était plus court pour l'auto-administration (1,5 heures) comparé à l'administration par un professionnel de santé (2,4 heures). Aucune différence significative dans le délai médian de résolution de la crise n'était mise en évidence entre les 2 modes d'administration (3,4 heures versus 3,5 heures respectivement pour l'auto-administration et l'administration par un professionnel de santé).

L'administration précoce du traitement était associée à une durée de la crise plus courte : 3,0 heures pour les crises traitées dans les 2 heures versus 14 heures pour les crises traitées plus de 2 heures après.

#### ► Maurer et al. (2014)<sup>45</sup> - Juillet 2009 à Mars 2013

Les données collectées entre Juillet 2009 et Mars 2013 et les données de l'étude FAST-3 (phase contrôlée) ont été comparées en terme de délai médian entre l'administration du traitement et le début de la crise, de délai jusqu'à résolution du symptôme et de durée de la crise pour les crises d'AOH de type I/II non laryngées (analyse post-hoc). Les crises laryngées ont été exclues de l'analyse car traitées en ouvert par icatibant dans FAST-3.

Cette analyse a inclus 102 patients (376 crises) qui s'étaient auto-injectés ou avaient été traités par un professionnel de santé au sein du registre IOS et 43 patients (43 crises) traités par un professionnel de santé dans l'étude FAST-3. Les données de 49 patients (72 crises) du registre et de 43 patients (43 crises) de l'étude FAST-3 ont été analysées et mises en perspectives sans méthodologie statistique robuste.

Le délai médian entre l'injection d'icatibant et le début de la crise a été plus court chez les patients du registre IOS (administration par un professionnel de santé) que dans l'étude FAST 3 (administration par un professionnel de santé) : 2,0 heures versus 6,5 heures. Pour les données combinant auto-administration et administration par un professionnel de santé dans le registre IOS, le délai de mise sous traitement était réduit à 1,6 heure après la crise.

Le délai de résolution du symptôme et la durée de la crise a été plus court pour les patients issus du registre IOS (injection par un professionnel de santé) que dans l'étude FAST-3 (injection par un professionnel de santé) : 3,5 et 7,3 heures versus 8,0 et 16,9 heures. Pour les données du registre IOS combinant auto-injection et injection par un professionnel de santé, le délai médian jusqu'à résolution du symptôme et la durée de la crise étaient de 4,4 et 7,8 heures respectivement.

## 7.2.4 RUCONEST dans le traitement de la crise d'AOH

### 7.2.4.1 Etude 1310 versus placebo et sa phase d'extension

<b>Référence</b>	<b>Etude 1310<sup>36</sup></b>
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle.
<b>Date et durée de l'étude</b>	Janvier 2011 – Mars 2013
<b>Objectif de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance du rhC1INH (50 U/kg, maximum 4 200 U/traitement) versus placebo chez des patients souffrant de crises d'angioedème héréditaire.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<b>Critères d'inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥13 ans</li> <li>- Poussées périphériques, abdominales, faciales et ou oropharyngées/orolaryngées.</li> <li>- Une installation de la crise dans les 5 heures avant l'admission</li> <li>- Score sur l'Echelle Visuelle Analogique de Sévérité Globale (EVA) ≥50mm à l'osculatation et juste avant le dosage.</li> <li>- Sans preuve de régression des symptômes (pas de diminution ≥20mm du score EVA de sévérité globale.</li> </ul>

	<b>Critères de non inclusion :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Historique médical d'allergie aux produits dérivés du lapin (incluant rhC1INH) ou test aux IgE contre les squames de lapin positif (&gt;0.35 Ku/L)</li> <li>- Diagnostic de déficience C1INH acquise (AAE)</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Afrique du Sud, Canada, Etats-Unis, Europe, Israël.
<b>Produits étudiés</b>	Groupe rhC1INH (RUCONEST) : une injection en intraveineuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>o de 50 U/kg pour un poids jusqu'à 84 kg</li> <li>o de 4200 U pour un poids &gt; 84 kg</li> </ul> Groupe placebo : solution saline (NaCl 0.9%) 1 injection équivalente en volume au traitement actif
<b>Critère de jugement principal</b>	Questionnaire d'effet du traitement par le « Treatment Effect Questionnaire » (TEQ) comportant 3 questions appréciant la sévérité des symptômes sur une échelle de 7 points (Q1 : effet sur le soulagement, Q2 : diminution des symptômes, Q3 : intensité du soulagement) rempli par le patient. Délai d'apparition d'un soulagement soutenu des symptômes au 1 <sup>er</sup> site de la crise. Les mesures (formulaires TEQ, VAS et IS - <i>Investigation Score</i> ) après administration ont été réalisées à des intervalles de 15 minutes pendant 2 heures après l'administration, puis de 30 minutes entre 2 et 6 heures. Les patients rentraient ensuite à leur domicile, et devaient compléter les formulaires à 8, 12 et 24 heures de l'administration.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Délai d'atteinte des symptômes minimaux défini comme le temps écoulé entre le dosage et le moment où le patient répond « Oui » à la question 3 du TEQ. Score de douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) Score Investigateur (IS) de 0 à 5.
<b>Taille de l'échantillon</b>	N=75
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation 3 : 2, stratifiée par sexe et localisation de la première poussée.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Aucune analyse statistique n'était précisée au protocole

## Résultats

Un total de 75 patients a été inclus et analysé pour l'efficacité. Un patient randomisé n'a pas été traité par le produit actif et n'a donc pas été inclus dans l'analyse de tolérance.

L'âge moyen des patients du groupe rhC1INH était de 39,4 ans (17-67) et de 41,4 ans pour le groupe placebo (18-69). Les patients de sexe féminin représentaient 64% du groupe rhC1INH et 61% dans le groupe placebo. Le nombre moyen de poussée d'angioedème par an était de 24,9 pour les patients sous rhC1INH et de 30,6 pour les patients du groupe placebo.

L'utilisation de traitement prophylactique dans le groupe rhC1INH était de 50% versus 48% dans le groupe placebo.

### ► Critère de jugement principal

Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes au point de localisation de la première crise basé sur le TEQ a été plus court chez les patients traités par rhC1INH (90 minutes) que chez les patients traités par placebo (152 minutes),  $p < 0,031$ .

### ► Critère de jugement secondaire

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le délai d'atteinte des symptômes minimaux à tous les points de localisation des crises, basé sur le TEQ, chez les patients traités par rhC1INH (303 minutes) par rapport aux patients sous placebo (483 minutes).

Le délai d'amélioration basé sur le score EVA, a été significativement plus court chez les patients traités par rhC1INH que chez les patients sous placebo (240 versus 362 minutes),  $p = 0,05$ .

Le délai d'amélioration des symptômes a été plus court dans le bras rhC1INH versus placebo sur le critère EVA (75 versus 303 minutes) et sur le score investigateur (60 versus 105 minutes),  $p < 0,001$ .

La survenue de nouvelles crises dans les 24 heures a été de 3% dans le groupe rhC1INH versus 27% dans le groupe placebo.

#### ► Etude de suivi

Un total de 44 patients a été inclus dans l'étude de suivi (dont 55% des patients provenaient du groupe rhC1INH et 45% du groupe placebo). Un total de 8 patients du groupe placebo avait reçu rhC1INH suite au placebo. Le nombre moyen de poussée d'angioedème par an était de 24,9 pour les patients issus du groupe rhC1INH et de 30,6 pour les patients issus du groupe placebo.

Le délai médian jusqu'à amélioration des symptômes sur le critère du TEQ pour les cinq 1<sup>ères</sup> crises a été de 90, 76, 134, 76,5, et 62,5 pour les crises 1 à 5 respectivement, et de 75 min (IC 95%: 69, 89) sur l'ensemble des crises.

Les délais d'amélioration des symptômes étaient de 90,0 minutes sur la base de l'EVA et de 75,5 minutes sur la base du score investigateur. Le délai d'atteinte des symptômes minimaux était de 303 minutes (211 à 307 minutes) sur le critère du score TEQ, de 243 minutes sur le critère EVA et de 244 minutes sur le critère du score investigateur.

### 7.2.4.2 Analyses groupées

#### ► Analyse groupée des études 1310 et 1304

Cette analyse groupée<sup>7</sup> (suivis en ouvert inclus) avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité du rhC1INH et la durabilité de la réponse dans les crises d'angioedème héréditaire et porte sur 127 patients (446 crises). Les données jusqu'à 24 heures et 72 heures après le traitement étaient disponibles respectivement pour 290 crises et 280 crises (68 patients). L'âge moyen des patients était de 36 ans (13-69), avec 62% de femmes. Les crises étaient majoritairement abdominales (43%) ou périphériques (38%).

Un taux de 93% des crises a été soulagé avec l'administration unique d'une dose de 50 U/kg. Le délai médian d'amélioration des symptômes était de 75 minutes. Parmi les 290 crises avec des données de suivi jusqu'à 24 heures, 263 (91%) ont répondu dans les 4 heures. Aucune récurrence des symptômes n'a été observée. Parmi les 280 crises avec des données jusqu'à 72 heures, une réponse durable (sans récurrence des symptômes ou survenue de nouvelle crise) a été rapportée pour 93%. Le délai d'atteinte des symptômes minimaux à tous les points de localisation des crises était de 240 minutes.

#### ► Analyse groupée des études 1304 et 1205<sup>39</sup>

Au total, 70 patients ont été inclus dans l'étude (32 de l'essai Européen (1304) et 38 de l'essai Nord-américain (1205). Pour rappel, ces 2 essais avaient des modalités d'administration et des schémas posologiques différents : 50 U/kg dans l'étude 1205 avec possibilité d'une dose additionnelle (au choix de l'investigateur) et 100 U/kg dans l'étude 1304.

Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été de 66 minutes pour la dose de 50 UI/Kg, de 122 minutes pour la dose de 100 U/Kg, versus 495 minutes pour le groupe placebo.

Le délai d'atteinte des symptômes minimaux a été de 266 minutes pour la dose de 100 UI/Kg, 247 minutes pour la dose de 50 U/kg, versus 1210 minutes pour le groupe placebo.

#### ► Analyse groupée des études 1310, 1304, et 1205 pour les crises localisées au niveau des voies aériennes supérieures<sup>40</sup>

Sur les 683 crises traitées par rhC1INH durant les études randomisées ou leurs extensions ouvertes, 45 crises (n=34 patients) localisées au niveau des voies aériennes supérieures ont été identifiées. L'âge moyen des patients du groupe rhC1INH était de 36 ans. Un taux de 82,4% des patients a été traité pour une seule crise. La plupart des crises localisées au niveau des voies aériennes supérieures ont été rapportées durant les phases de suivi ouvert des études (93,3%). La dose moyenne administrée était de 53,4 U/kg. Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 67 minutes (intervalle de confiance à 95% : 60-120 minutes). Un taux de 91,1% des crises a été soulagé dans les 4 heures après administration de rhC1INH.

Le délai d'atteinte des symptômes minimaux a été de 272,5 minutes (intervalle de confiance à 95% : 240-738 minutes).



## 07.3 Qualité de vie

Il n'a pas été identifié de données de qualité de vie.

## 07.4 Tolérance/Effets indésirables

### 7.4.1 Données issues des études cliniques et du registre IOS (pour FIRAZYR)

#### 7.4.1.1 BERINERT

Les données de tolérance de l'étude d'extension IMPACT 2 figurent ci-après.

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables rapportés

	Nombre de patients n = 57	Nombre de crises n = 1 085
<b>Événement indésirable</b>	43,9 % (25/57)	5,4 % (59/1085)
<b>Possibilité d'événement indésirable lié au traitement</b>	14,0 % (8/57)	0,8 % (9/1085)
<b>Événement indésirable grave</b>	1,8 %* (1/57)	< 0,1%* (1/1085)
<b>Arrêt du traitement en raison d'événement indésirable</b>	1,8 %** (1/57)	< 0,1%** (1/1085)

\* Un seul patient (qui rétrospectivement s'est avéré non atteint d'AOH) a eu 2 événements indésirables graves, non liés au produit étudié.

\*\* Réaction liée à la perfusion 2 min après le début de la perfusion pour la deuxième crise du patient dans cette étude ; l'événement s'est résolu après 4,6 h et n'a pas pu être clairement défini comme allergique ou anaphylactoïde

Tableau 7 : Événements indésirables rapportés pour au moins 2 patients ou au moins 5 crises

	Nombre de patients n = 57	Nombre de crises n = 1 085
Maux de tête	8,8 % (5/57)	0,7 % (8/1085)
Nasopharyngite	5,3 % (3/57)	0,3 % (3/1085)
Douleur abdominale	3,5 % (2/57)	0,7 % (8/1085)
Infection des voies respiratoires supérieures	3,5 % (2/57)	0,5 % (5/1085)
Inconfort abdominal	3,5 % (2/57)	0,2 % (2/1085)
AOH*	3,5 % (2/57)	0,2 % (2/1085)
Maladie pseudo-grippale	3,5 % (2/57)	0,2 % (2/1085)
Eruption	3,5 % (2/57)	0,2 % (2/1085)
Infection vulvovaginale	3,5 % (2/57)	0,2 % (2/1085)
Nausées	1,8 % (1/57)	0,6 % (7/1085)

\* A signaler comme événement indésirable uniquement en cas d'aggravation des symptômes au cours d'une crise traitée. Une nouvelle crise (commencée après la résolution de la crise précédente) a néanmoins été signalée comme événement indésirable (crise traitée à l'extérieur du centre d'étude et non avec un médicament à l'étude).

#### Immunogénicité :

Un total de 19 patients (33,3%) a été testé positivement pour les anticorps anti-C1-INH au moins une fois (8 de ces patients présentaient déjà des résultats anticorps-positifs lors du dépistage d'IMPACT 1). Aucun des anticorps anti-C1-INH détectés n'était inhibiteur. Il n'y avait pas d'association cliniquement pertinente entre la présence d'anticorps anti-C1-INH non inhibiteurs et l'efficacité de BERINERT.

#### 7.4.1.2 CINRYZE

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique de tolérance.

#### 7.4.1.3 FIRAZYR

Les données issues du registre international Icatibant Outcome Survey (sur la période 1<sup>er</sup> juillet 2009 au 28 février 2017) ont permis d'identifier 1 006 patients traités et inclus dans le registre. Un total de 912 événements indésirables (EI) a été rapporté chez 281 (27,9%) patients. 725 patients n'ont pas rapporté pas d'EI. Sur les 912 événements rapportés, 180 événements chez 56 (5,6%) patients étaient liés à FIRAZYR.

**Tableau 8 : Résumé des EI rapportés dans le cadre du registre IOS**

	Total patients (N=1 006)	
	Nombre d'événements (%)	Nombre de patients (%)
<b>Nombre d'EI</b>	912 (100)	281 (27,9)
<b>Nombre d'EI liés à FIRAZYR</b>	180 (19,7)	56 (5,6)
<b>Nombre d'EI liés à un autre produit</b>	58 (6,4)	21 (2,1)
<b>Nombre d'EIG</b>	286 (31,1)	126 (12,5)
<b>Nombre d'EIG liés à FIRAZYR</b>	4 (0,4)	3 (0,3)

Au total, 180 événements rapportés chez 56 (5,6%) patients ont été considérés comme liés au traitement par FIRAZYR.

**Tableau 9 : Evénements indésirables par système-organe liés au traitement**

Classe SOC	Total patients (N=1 006)	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements (%)
<b>Tous événements</b>	<b>56 (5,6)</b>	<b>180 (100,0)</b>
Actes médicaux et chirurgicaux*	29 (2,9)	89 (49,4)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	19 (1,9)	43 (23,9)
Affections vasculaires	11 (1,1)	20 (11,1)
Affections gastro-intestinales	4 (0,4)	8 (4,4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4 (0,4)	4 (2,2)
Investigations	2 (0,2)	5 (2,8)
Affections du système nerveux	2 (0,2)	3 (1,7)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	2 (0,2)	2 (1,1)
Non codés	1 (0,1)	2 (1,1)
Affections hépatobiliaires	1 (0,1)	1 (0,6)
Infections et infestations	1 (0,1)	1 (0,6)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	1 (0,1)	1 (0,6)
Affections psychiatriques	1 (0,1)	1 (0,6)

\* Utilisation de FIRAZYR pendant des actes médicaux ou chirurgicaux

Un total de 286 événements indésirables graves (EIG) a été rapporté chez 126 (12,5%) patients. Quatre EIG rapportés chez 3 patients étaient considérés comme liés au traitement par FIRAZYR : gastrite, reflux œsophagien, angioœdème et inefficacité du traitement.

Un total de 11 (1,1%) décès était rapporté à la date de clôture de l'analyse (28/02/2017). Aucun de ces cas de décès n'était considéré comme lié au traitement par FIRAZYR.

#### 7.4.1.4 RUCONEST

Des prélèvements sanguins de patients traités par RUCONEST dans les études 1205 (une injection en I. V. de 50 U/kg, 1 dose additionnelle de 50 U/kg pouvait être administrée au choix de l'investigateur) et 1304 (100 U/kg) collectés avant et après l'exposition au traitement ont montré :

- ▶ **sur le critère de l'immunogénicité** : les prélèvements sanguins de 155 patients ayant eu 424 crises ont mis en évidence que 1,7% des résultats étaient au-dessus de la valeur seuil du taux d'anticorps contre le traitement.
- ▶ **sur le critère de la coagulation**<sup>49</sup> : les prélèvements sanguins de 25 patients (7 du groupe placebo et 18 du groupe RUCONEST) ont montré que des niveaux élevés de C1N ont entraîné une baisse de la fibrinolyse. RUCONEST n'a pas eu d'effets mesurables sur les critères des niveaux de PAP et D-dimère. Les données suggèrent que RUCONEST n'inhibe pas l'activité de la plasmine.

## 7.4.2 Données issues des PSUR

### 7.4.2.1 BERINERT

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 05/08/2013 au 04/08/2016. Au cours de la période, un signal nouvellement identifié consistait en un signal d'événements thromboemboliques, évalué et clôturé au cours de la période considérée, sans modification du CCDS.

### 7.4.2.2 CINRYZE

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 10 octobre 2008 au 15 juin 2017. Aucun nouveau signal n'a été évalué et classé comme risque identifié.

### 7.4.2.3 FIRAZYR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 12 juillet 2012 au 11 juillet 2017. Au cours de la période, un seul signal (« urticaire ») a été évalué, sans être identifié comme risque important identifié ou risque potentiel. Aucune relation de cause à effet n'a été mise en évidence avec le traitement par FIRAZYR.

### 7.4.2.4 RUCONEST

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du couvrant la période du 29 octobre 2016 au 28 octobre 2017. Depuis la dernière version du plan de minimisation des risques de mai 2017, 19 hypersensibilités liées aux protéines de lapin ont été rapportées, 18 en utilisation hors-AMM, 109 cas présentant un manque d'efficacité de RUCONEST et 5 cas de complications thromboemboliques ont été recensées. Durant cette période, aucune donnée relative aux risques potentiels importants liés aux réactions allergiques n'a été rapportée.

## 7.4.3 Données issues du RCP

### 7.4.3.1 BERINERT

« Réactions indésirables rares : Développement de thromboses (Lors de tentatives de traitement avec de fortes doses de Béринert en prophylaxie ou curatif du syndrome de fuite capillaire avant, pendant ou après une chirurgie cardiaque avec usage de la circulation extracorporelle (utilisation hors indication et doses autorisées), chez des cas létaux isolés), fièvre, réactions au site d'injection, réactions allergiques ou de type anaphylactique (par ex. tachycardie, hyper- ou hypotension, rougeurs, urticaire, dyspnée, mal de tête, vertiges, nausées).

Réactions indésirables très rares : choc »

### 7.4.3.2 CINRYZE

« Résumé du profil de sécurité

---

<sup>49</sup> Relan A1, Bakhtiari K, van Amersfoort ES et al. Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. *BioDrugs* 2012; 26:43-52.

Le seul effet indésirable fréquent observé après la perfusion de CINRYZE lors des études cliniques a été une éruption cutanée ; la description des caractéristiques de ces éruptions n'était pas spécifique ; elles étaient habituellement décrites comme touchant les extrémités supérieures, la poitrine, l'abdomen ou le site d'injection. Aucune de ces éruptions cutanées n'était grave et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. »

#### **7.4.3.3 FIRAZYR**

« Résumé du profil de tolérance

Dans les études cliniques d'enregistrement, 999 crises d'AOH au total ont été traitées par 30 mg d'icatibant administré par voie sous-cutanée par un professionnel de santé. FIRAZYR 30 mg SC a été administré par un professionnel de santé à 129 volontaires sains et 236 patients atteints d'AOH.

La quasi-totalité des sujets ayant reçu de l'icatibant en injection sous-cutanée lors des études cliniques ont présenté des réactions au niveau du site d'injection (caractérisées par des irritations cutanées, un oedème, une douleur, des démangeaisons, un érythème, une sensation de brûlure). Ces réactions ont été généralement légères à modérées, transitoires et se sont résolues sans intervention. »

#### **7.4.3.4 RUCONEST**

« Résumé du profil de sécurité

Un cas d'hypersensibilité a été observé dans les essais cliniques concernant RUCONEST. La réaction indésirable la plus commune observée après administration de RUCONEST est le mal de tête. »

### **7.4.4 Plan de gestion des risques**

#### **7.4.4.1 CINRYZE**

**Risques importants identifiés** : thrombose à hautes doses, thrombose chez les patients avec facteurs de risque thrombogéniques, réactions d'hypersensibilité, développement d'anticorps anti-C1 INH, événements indésirables avec administration à domicile ou auto-administration.

**Risques importants potentiels** : transmission de maladies infectieuses, erreur médicale.

**Données manquantes** : utilisation chez les enfants de 12 ans et moins, information limitée sur l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, utilisation chez les patients non caucasiens.

La mise à disposition d'un kit d'information contenant, en plus du RCP et de la notice d'information du produit, de matériel éducatif à destination des professionnels de santé et non-professionnels de santé est la seule mesure de réduction des risques, complémentaire à celles du RCP, mise en place concernant les risques importants identifiés ou potentiels.

#### **7.4.4.2 FIRAZYR**

**Risques importants identifiés** : réactions au site d'injection

**Risques importants potentiels** : détérioration de la fonction cardiaque dans des conditions ischémiques, provoquée par l'antagonisme du récepteur de la bradykinine, agonisme partiel du récepteur de la bradykinine (excluant les réactions au site d'injection), antigénicité se manifestant par une hypersensibilité au produit et un manque d'efficacité, manque d'efficacité, erreurs médicamenteuses, effets sur les taux d'hormones reproductives chez les enfants en période pubertaire / post-pubertaires

**Données manquantes** : utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, utilisation chez les enfants de 2 ans et moins

#### **7.4.4.3 RUCONEST**

**Risques importants identifiés** : réactions allergiques liées aux protéines de lapin, utilisation hors indication, manque d'efficacité.

**Risques potentiels importants** : réaction allergique liée à la formation d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin, réaction allergique croisée liée à des anticorps IgE dirigés contre le lait de vache, réaction allergique liée à la formation d'autres anticorps anti-impuretés (HRI), installation d'un angioedème acquis lié à la formation d'anticorps anti-C1NH, complications thromboemboliques, erreur médicamenteuse, événements indésirables liés à l'auto administration ou l'administration à domicile.

**Données manquantes** : données sur la population pédiatrique limitées, données sur les femmes enceintes et allaitantes limitées.

## 07.5 Données d'utilisation/de prescription

Depuis mai 2017, la distribution des inhibiteurs de C1 humain (CINRYZE et BERINERT) utilisés dans le traitement et la prévention de l'angioedème héréditaire est contingentée en raison des tensions d'approvisionnement sur ces médicaments dérivés du sang. Cela a conduit l'ANSM à recommander en priorité l'utilisation, chez l'adulte, des spécialités FIRAZYR et RUCONEST en traitement des crises (cf paragraphe 011 Place dans la stratégie thérapeutique)<sup>50</sup>.

## 07.6 Résumé & discussion

La réévaluation des 4 médicaments indiqués dans le traitement et la prévention des crises de l'angioedème héréditaire (AOH) conformément au périmètre de la saisine concerne :

- le traitement de la crise d'AOH : pour BERINERT (pédiatrie, adulte), CINRYZE (adolescent, adulte), FIRAZYR (adulte) et RUCONEST (adulte)<sup>51</sup>,
- la prévention à court terme des crises pour BERINERT (pédiatrie, adulte) et CYNRIZE (adolescent, adulte); FIRAZYR et RUCONEST n'ayant pas l'AMM dans cette indication,
- la prévention à long terme des crises pour CINRYZE (adulte, adolescent); les autres médicaments n'ayant pas l'AMM dans cette indication.

Lors des évaluations initiales en vue de l'inscription :

- dans le traitement de la crise d'AOH : ces 4 médicaments ont démontré leur efficacité versus placebo sur la réduction du délai médian jusqu'à l'amélioration/soulagement des symptômes
- dans la prévention à court terme de la crise : CYNRIZE a démontré son efficacité versus placebo sur la réduction du nombre de crises, (Avis du 20/06/2012). Pour BERINERT, second inhibiteur de C1-estérase à pouvoir être administré dans l'indication « prévention avant une intervention des poussées aiguës », les données cliniques fournies, obtenues avec un C1-INH, n'étaient pas spécifiques de la spécialité, étaient d'un faible niveau de preuve et ne concernaient que des interventions pour extraction dentaire. La Commission avait estimé que cette spécialité est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement préventif à court terme des crises d'AOH (Avis du 19/02/2014).
- dans la prévention au long terme : CINRYZE a démontré son efficacité versus placebo sur la réduction du nombre de crises, et la CT a considéré qu'il pouvait être proposé aux patients intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements de fond (DANATROL) (Avis du 20/06/2012).

---

<sup>50</sup> ANSM. Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Berinert) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information. 04/06/2018.

<sup>51</sup> Les extensions d'indications de FIRAZYR chez l'enfant et l'adolescent et de RUCONEST chez l'adolescent font l'objet d'avis séparés.

Un tableau de synthèse des données cliniques disponibles, précédemment évaluées par la Commission et des nouvelles données, figure en annexe.

Les nouvelles données fournies uniquement dans le traitement de la crise consistent en :

**Pour BERINERT** : les résultats définitifs de l'étude de suivi IMPACT 2 à 24 mois qui ont montré que le délai médian entre l'administration du traitement et l'amélioration des symptômes a été de 0,46 heure par patient et de 0,37 heure par crise, tous types de crises confondues sur 1 085 crises survenues chez 57 patients.

**Pour FIRAZYR** : les données observées en vie réelle à partir du registre international, observationnel, multicentrique IOS (52 sites investigateurs dans 12 pays dont 17 sites en France) dont l'objectif est d'inclure tous les patients ayant reçu au moins une injection de FIRAZYR. Dans la publication Hernández Fernandez de Rojas et al. (2015)<sup>44</sup>, la plupart des crises était traitée efficacement par une injection unique d'icatibant (87,2% des crises traitées en auto-administration versus 91,9% des crises traitées en administration par un professionnel de santé). L'administration précoce du traitement était associée à une durée de la crise plus courte : 3,0 heures pour les crises traitées dans les 2 heures versus 14 heures pour les crises traitées plus de 2 heures après. Dans l'étude Aberer<sup>41</sup>, une grande majorité (n=803/973, 82,5%) des crises récurrentes d'AOH et des crises rapportées en l'absence de traitement prophylactique à long terme (n=1 868/2 225, 82,8%) étaient traitées par une seule injection d'icatibant et sans nécessité d'utiliser un traitement d'urgence par inhibiteur de la C1 estérase humaine. Dans l'étude Longhurst<sup>43</sup>, 67 crises d'AOH laryngées a été traité par icatibant chez 42 patients. La majorité était identifiée dans le registre comme étant grave/très grave (71,7%). Icatibant était auto-administré dans 62,3% des crises et une injection unique était suffisante pour 87,9% des crises.

Une mise en perspective des données obtenues chez les patients du registre IOS (administration par un professionnel de santé) avec celles issues de l'étude pivot FAST 3 montre un délai médian entre l'injection d'icatibant et le début de la crise plus court en vie réelle : 2,0 heures versus 6,5 heures, de même que le délai de résolution du symptôme : 3,5 versus 8,0 heures et une durée de la crise plus courte en vie réelle : 7,3 heures versus 16,9 heures.

**Pour RUCONEST** : une étude versus placebo dans le traitement de la crise ayant inclus 75 patients a montré une réduction du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes au point de localisation chez les patients traités par rhC1INH (90 minutes) par rapport aux patients traités par placebo (152 minutes),  $p < 0,031$ . Toutefois, il n'a pas été précisé de méthode d'analyse des résultats dans le protocole de cette étude. Les analyses groupées des études 1304 et 1310, des études 1205 et 1304 et des études 1205, 1304 et 1310 n'apportent pas d'élément nouveau.

**Pour CINRYZE**, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Les données de tolérance ne mettent pas en évidence de signal particulier.

Les prélèvements sanguins de 155 patients ayant eu 424 crises traitées par RUCONEST ont mis en évidence que 1,7% des résultats étaient au-dessus de la valeur seuil du taux d'anticorps contre le traitement.

On ne dispose d'aucune comparaison directe ou indirecte de ces médicaments, permettant de hiérarchiser ces médicaments entre eux.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR, RUCONEST sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR, RUCONEST n'apportent pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical couvert identifié ; ils contribuent tous à sa couverture.



## 07.7 Programme d'études

Les études en cours sont les suivantes :

### 7.7.1 CINRYZE

- ✓ En transplantation :

Etude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de CINRYZE pour le traitement du rejet aigu par médiation par un anticorps chez les patients transplantés rénaux (NCT02547220) ;

Etude de phase I, monocentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo ; pour évaluer la tolérance de CINRYZE en tant que stratégie de prétraitement chez les donneurs en état de mort cérébrale, ayant un indice de risque de donneur rénal supérieur à 85% (NCT02435732).

- ✓ Dans l'angioedème héréditaire

Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, simple aveugle, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'administration intraveineuse de CINRYZE pour la prévention des crises d'angioedème chez les enfants de 6 à 11 ans atteint d'un angioedème héréditaire (NCT02052141) ; Étude observationnelle (registre) chez des patients atteints d'angioedème héréditaire (AOH) traités par CINRYZE dans la prise en charge ou la prévention des crises d'AOH. (NCT01541423).

### 7.7.2 BERINERT

Etude (NCT03221842) sur l'efficacité et la tolérance de l'inhibiteur de la C1-estérase dérivé du plasma humain comme adjuvant au traitement standard pour le traitement du rejet à médiation par anticorps (AMR) chez les receveurs adulte de greffe rénale.

Etude randomisée en double aveugle versus placebo pour démontrer l'intérêt de BERINERT dans la prise en charge des crises d'AO dues aux IEC (Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema).

### 7.7.3 FIRAZYR

L'étude HGT-FIR-086 (étude de phase III dans la population pédiatrique) est toujours en cours (rapport d'étude clinique définitif prévu fin 2018).

Le registre IOS (Icatibant Outcome Survey) est en cours depuis 2009 avec une date d'achèvement prévue en août 2019.

### 7.7.4 RUCONEST

Le laboratoire a mis en place un registre de suivi au niveau Européen (PGR) et une PASS (Post-Authorization Safety Study), comme demandé dans le PGR.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le résumé des caractéristiques des produits doit être respecté.

L'usage de ces médicaments chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

### 08.1 Traitement de la crise chez l'adulte et l'adolescent

La prise en charge de la crise d'AOH repose sur l'administration soit d'icatibant (FIRAZYR) en sous cutané, soit de concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatisque humaine (BERINERT, CINRYZE) ou d'origine recombinante (RUCONEST) en intraveineuse lente. Leur efficacité est d'autant plus importante qu'ils sont administrés rapidement après la survenue des 1<sup>ers</sup> symptômes de la crise.

L'administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de FIRAZYR présente un intérêt par rapport à l'administration I.V., en particulier dans un contexte d'urgence. La demi-vie terminale plasmatique de FIRAZYR étant d'environ 1 à 2 heures<sup>52</sup>, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire.

BERINERT et CINRYZE administrés sous forme I.V. ont une demi-vie beaucoup plus longue respectivement, de 36 heures et 56 heures<sup>53,54</sup> que FIRAZYR et RUCONEST<sup>55</sup>.

Les caractéristiques du conestat alfa (RUCONEST), extrait du lait de lapines transgéniques et pouvant contenir des traces de protéines de lapin, nécessite que les patients soient interrogés à propos d'une exposition préalable aux protéines de lapin et informés des signes et des symptômes évoquant une réaction allergique. Ceci est à prendre en compte dans le contexte d'une administration en urgence et n'en fait pas un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, si une alternative est disponible.

## 08.2 Traitement de la crise chez l'enfant

Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont BERINERT, CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans) et FIRAZYR (à partir de l'âge de 2 ans).

## 08.3 Traitement préventif à court terme

L'administration d'une prophylaxie à court terme est recommandée avant tout geste invasif susceptible de déclencher une crise (toute chirurgie, endoscopie digestive, soins dentaires traumatisants). En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires, ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé : BERINERT (à administrer moins de 6 heures avant l'intervention) et à partir de l'âge de 2 ans, CINRYZE (à administrer dans les 24 heures précédant l'intervention).

## 08.4 Traitement préventif à long terme

En cas de crises graves ou fréquentes d'AOH fréquentes, l'administration d'un traitement de fond est recommandée. Les indications d'un traitement de fond sont les suivantes :  $\geq 1$  crise grave par mois, gêne liée à la maladie  $> 5$  jours par mois, antécédent d'AO laryngé, absence de traitement spécifique d'urgence à proximité.

Ce traitement diffère selon le sexe du patient. Chez la femme, sont envisageables : un macroprogestatif ou l'acide tranexamique (hors AMM). Le danazol n'est pas un traitement de choix chez la femme en raison de ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique et il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante. Chez le patient de sexe masculin, sont envisageables : l'acide tranexamique (hors AMM) ou le danazol. Le danazol n'est pas recommandé chez l'enfant.

Quel que soit le sexe du patient, le concentré de C1 inhibiteur (CINRYZE) à la dose de 1000 UI en I. V. lente deux fois par semaine a une place dans le traitement préventif à long terme.

---

<sup>52</sup> Cf paragraphe Pharmacocinétique du RCP de FIRAZYR.

<sup>53</sup> Cf paragraphe Pharmacocinétique du RCP de CINRYZE : la demi-vie d'élimination moyenne de l'inhibiteur de C1 fonctionnel après administration de CINRYZE était de 56 heures pour une dose unique.

<sup>54</sup> Cf paragraphe Pharmacocinétique du RCP de BERINERT : la demi-vie moyenne était de 36,1 heures.

<sup>55</sup> Cf paragraphe Pharmacocinétique du RCP de RUCONEST : la demi-vie d'élimination du conestat alfa était d'environ 2 heures.



## 08.5 Recommandations du CREAK en lien avec les tensions d'approvisionnement

Les recommandations Centre national de référence pour l'angioedème (CREAK) avant la pénurie étaient les suivantes<sup>50</sup>.

Recommandations avant la pénurie			
	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie court terme
<b>Femmes</b>	Firazyr Berinert	Macroprogestatif Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol
<b>Femmes enceintes</b>	Berinert	Acide tranexamique Berinert	Berinert
<b>Enfants</b>	Berinert Firazyr à partir de 30 kg	Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol
<b>Hommes</b>	Firazyr Berinert	Acide tranexamique Danazol Cinryze	Berinert Cinryze Danazol

Source : ANSM. Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Berinert) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information. 04/06/2018.

L'existence de tensions d'approvisionnement sur CINRYZE et BERINERT a conduit le CREAK à réactualiser ses recommandations, pour définir la priorité des indications en fonction des populations (femmes enceintes, enfants) et selon les situations : traitement de la crise, traitement de fond et prophylaxie à court terme et préciser la conduite à tenir en cas de recours à des produits alternatifs aux inhibiteurs de la C1 estérase humaine<sup>50</sup>.

Recommandations en situation de pénurie			
	Crise sévère	Traitement de fond	Prophylaxie court terme
<b>Femmes</b>	Firazyr Ruconest	Macroprogestatif Acide tranexamique Danazol Ruconest	Berinert/Cinryze Danazol Ruconest possible
<b>Femmes enceintes</b>	Berinert/Cinryze	Acide tranexamique Berinert/Cinryze	Berinert/Cinryze
<b>Enfants</b>	Berinert/Cinryze Firazyr Ruconest possible	Acide tranexamique Danazol Cinryze/ Berinert	Berinert/Cinryze Danazol Ruconest possible
<b>Hommes</b>	Firazyr Ruconest	Acide tranexamique Danazol Ruconest	Berinert/Cinryze Danazol Ruconest possible

Source : ANSM. Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Berinert) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information. 04/06/2018.