

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018****icatibant*****FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie**

Boîte de 1 seringue de 3 ml (code CIP : 34009 387 368 0 9)

Laboratoire SHIRE France

Code ATC	<b>B06AC02 (Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>Traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats d'une étude non comparative ayant inclus 32 enfants ou adolescents traités par FIRAZYR, qui mettent en évidence un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes de 1 heure [IC95 % : 1,0 ; 1,1 heure],</li> <li>- de la praticité de son mode d'administration dans un contexte d'urgence,</li> <li>- mais de son profil de tolérance caractérisé par des troubles gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection (érythème, gonflement, sensation de brûlure ou de chaleur), majoritairement de sévérité faible et modérée,</li> </ul> <p>la Commission considère que FIRAZYR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans.</p>
<b>ISP</b>	<b>FIRAZYR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire, FIRAZYR représente une alternative à BERINERT et à CINRYZE chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et chez l'adolescent.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/07/2008 Extension d'indication : 19/10/2017 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin : 17/02/2003 Médicament soumis à prescription hospitalière. Liste en sus
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B06 Autres médicaments utilisés en hématologie B06A Autres médicaments utilisés en hématologie B06AC Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire B06AC02 Icatibant

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de FIRAZYR (icatibant), dans une extension de ses indications chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH). L'icatibant est un décapeptide de synthèse, antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2. Dans l'AOH, les concentrations accrues de bradykinine constituent le principal médiateur dans le développement des symptômes cliniques.

Dans son avis d'inscription dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire chez l'adulte en date du 29/10/2008, la Commission avait estimé que le service médical rendu par FIRAZYR était important et qu'il apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angioedème héréditaire. Dans son avis de réévaluation en date du 25/07/2018, chez l'adulte, la Commission a estimé que le SMR reste important et que FIRAZYR, comme BERINERT, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes<sup>1</sup>, **les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus** présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase. »

## 04 POSOLOGIE

« Population pédiatrique

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 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Posologie chez les enfants et adolescents**

<sup>1</sup> L'indication chez l'adulte fait l'objet d'une réévaluation et d'un avis séparé.

Poids	Dose (volume à injecter)
12 kg à 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg à 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg à 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg à 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

Dans l'étude clinique, il n'a pas été administré plus d'une injection de FIRAZYR par crise d'AOH. 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. »

## 05 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>2,3</sup>.

Chez les enfants, la plupart des crises apparaissent sans facteur déclenchant. Les éléments déclenchants les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes<sup>4,5</sup>. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La suppression des facteurs déclenchant identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Le traitement à court terme des crises modérées repose sur l'acide tranexamique (EXACYL, hors AMM)<sup>6</sup>. Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans), BERINERT. RUCONEST a l'AMM chez l'adolescent mais n'a pas encore été évalué par la Commission.

Dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées), le besoin médical en inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent est couvert.

<sup>2</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>3</sup> Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 124.

<sup>4</sup> Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 118.

<sup>5</sup> Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 :19.

<sup>6</sup> Pagnier A. L'angioedème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique. *Presse Médicale* 2015 ; 44 : 89-95.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine <sup>7</sup> )  CSL Behring SA	Oui	Angioedème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.	08/07/2009 (Inscription)  19/02/2014 (extension d'indication en prévention)	Important	<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. Dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'ASMR (ASMR V, inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.	Oui
CINRYZE (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) <sup>8</sup> Shire	Oui	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 (AEH) 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 (AEH).	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

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>7</sup> Les spécialités BERINERT et CINRYZE contiennent le même principe actif (inhibiteur de C1 estérase humaine) mais diffèrent par leur procédé de fabrication et leurs indications.

<sup>8</sup> Plasma nanofiltré

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

La suppression des facteurs déclenchants identifiables tels que certains aliments, certains médicaments (IEC...) fait partie de la prise en charge de cette pathologie.

### ► Conclusion

**Dans le traitement des crises d'angioedème chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et l'adolescent, les comparateurs cliniquement pertinents de FIRAZYR sont BERINERT et CINRYZE.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Etats-Unis, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni		Indication de l'AMM
Belgique, Espagne	Oui (adulte) En cours d'évaluation en pédiatrie	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<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.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance de FIRAZYR dans son extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent dans le traitement symptomatique des crises d'AOH reposent sur les résultats intermédiaires d'une étude de phase III à dose unique, non randomisée, en ouvert et à bras unique qui a inclus 32 patients âgés entre 3 et 17 ans<sup>9</sup>.

### 09.1 Efficacité

Référence	Etude HGT-FIR-086
Type d'étude	Etude à dose unique, en ouvert, monobras.
Date et durée de l'étude	Début : janvier 2012 - Fin : novembre 2015 (cutoff de l'analyse intermédiaire)
Cadre et lieu de l'étude	27 centres, dont Etats-Unis (n=12), Europe (n=8), reste du monde (n=7).
Objectif de l'étude	Evaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité ainsi que l'effet sur les niveaux d'hormones reproductives, d'une administration sous-cutanée unique d'icatibant pour le traitement des crises d'angioedème chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans avec un angioedème héréditaire.
<b>METHODOLOGIE</b>	
Déroulement de l'étude	<p>2 groupes d'analyse selon le stade de développement pubertaire :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patients au stade prépubertaire (stade I de la classification de Tanner) ;</li><li>• Patients au stade pubertaire ou postpubertaire (stades II à V de la classification de Tanner).</li></ul> <p>Inclusion d'au moins 10 enfants au stade prépubertaire et au moins 20 adolescents (incluant 10 patients traités au cours d'une crise d'AOH).</p> <p>Les patients devaient recevoir le traitement par icatibant dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes (crise faible, modérée ou sévère).</p> <p>La pharmacocinétique et la tolérance d'une administration unique d'icatibant était évaluée chez au moins 10 patients aux stades pubertaire/postpubertaire additionnels répondant aux critères d'inclusion mais ayant reçu le traitement par icatibant en absence de crise aigüe d'AOH.</p> <p>Administration sous-cutanée unique d'icatibant le Jour 1, suivis téléphoniques réalisés 24 à 48 heures après traitement.</p> <p>Après avoir reçu une dose initiale d'icatibant, au moins 10 patients au stade pubertaire/postpubertaire qui présentaient une autre crise d'AOH pouvaient bénéficier du traitement par icatibant pour un nombre maximum de 3 crises éligibles au traitement.</p>
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfants ou adolescents âgés entre 2 et &lt; 18 ans lors de la 1<sup>ère</sup> crise d'AOH traitée avec icatibant dans le cadre de cette étude<ul style="list-style-type: none"><li>○ au stade prépubertaire et au stade pubertaire/postpubertaire avec une crise d'AOH aigüe au niveau cutané, abdominal ou laryngé,</li><li>○ au stade pubertaire/postpubertaire avec AOH traités dans le cadre de cette étude, mais pas pour une crise.</li></ul></li><li>• Ayant un angioedème héréditaire de type I ou II dont le diagnostic pouvait être documenté par des antécédents :<ul style="list-style-type: none"><li>○ Antécédents familiaux ;</li></ul></li></ul>

<sup>9</sup> Farkas H. et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol In Practice 2017; 5: 1671-8.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Manifestations caractéristiques d'une crise ;</li> <li>○ Crises récurrentes ;</li> <li>○ Antécédent de déficience en C1-INH ;</li> <li>○ Et exclusion des autres formes d'angioedèmes.</li> </ul> <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic d'une autre forme d'AOH ;</li> <li>• Traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les 7 jours précédant le traitement ;</li> <li>• Utilisation d'une contraception hormonale dans les 90 jours précédant le traitement ;</li> <li>• Utilisation d'androgènes.</li> </ul>
<b>Produit et dosages étudiés</b>	Icatibant : 1 dose unique de 0,4 mg/kg de poids corporel jusqu'à un maximum de 30 mg, administrée en sous-cutanée dans la région abdominale.
<b>Critères de jugement</b>	<p>Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, mesuré à l'aide d'un score composite d'évaluation des symptômes par l'investigateur.</p> <p>Le délai jusqu'au soulagement des symptômes était défini comme la durée (en heures) nécessaire pour observer une amélioration de 20 % des symptômes.</p> <p>Le score d'évaluation des symptômes reposait sur une échelle de 5 grades :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 0=aucun ; absence de symptôme,</li> <li>➢ 1=léger (aucun à léger impact sur les activités quotidiennes)</li> <li>➢ 2=modérée (impact modéré sur les activités quotidiennes)</li> <li>➢ 3=sévère (impact sévère sur les activités quotidiennes)</li> <li>➢ 4=très sévère (impact très sévère sur les activités quotidiennes)</li> </ul> <p>Les scores de symptômes étaient évalués au Jour 1 en pré-traitement et à 1, 2, 4 et 6 heures après traitement, ainsi que 8 heures après traitement pour les patients dont les symptômes de la crise n'étaient pas résolus après 6 heures.</p> <p>Pour les crises d'AOH cutané et/ou abdominal, les scores composites étaient collectés pour 8 symptômes : sensibilité intestinale, nausée, vomissement, diarrhée, douleur cutanée, érythème, irritation cutanée, et gonflement cutané.</p> <p>Pour les crises d'AOH laryngé, les scores composites étaient collectés pour 13 symptômes : sensibilité intestinale, nausée, vomissement, diarrhée, douleur cutanée, érythème, irritation cutanée, gonflement cutané, dysphagie, modification de la voix, difficultés respiratoires, stridor et asphyxie.</p> <p>Autres critères d'évaluation de l'efficacité :</p> <p>Auto-évaluation de la douleur par le patient : pour les patients âgés de 4 ans et plus ; utilisation de l'échelle des visages (FPS-R = Faces Pain Scale – Revised)</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Evaluation de la douleur par l'investigateur : pour les patients âgés de moins de 4 ans ; utilisation de l'échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability) (cf annexe 1).</p> <p>Soulagement du symptôme primaire : date et temps à partir duquel une amélioration globale du patient était notée</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	Sans objet.
<b>Taille de l'échantillon</b>	Au moins 10 enfants au stade prépubertaire et au moins 20 adolescents aux stades pubertaire/postpubertaire (incluant 10 patients traités au cours d'une crise d'AOH).

## Résultats

L'étude a inclus 32 patients : 11 patients au stade prépubertaire et 21 patients au stade pubertaire/postpubertaire.

Tous les patients (100%) avaient terminé les évaluations jusqu'au Jour 8. Trois patients (6,3%), tous aux stades pubertaire/postpubertaire, étaient sortis de l'étude prématurément pour cause de retrait de consentement.

Huit patients (25,0%), tous au stade prépubertaire, avaient terminé l'étude. Au moment du cutoff de cette analyse intermédiaire, 3 patients au stade prépubertaire devaient encore participer au suivi téléphonique du Mois 6 et étaient donc considérés comme n'ayant pas encore terminé l'étude au moment de l'analyse.

**Tableau 1 : Disposition des patients - Population de tolérance**

Paramètre	Prépubertaire (N=11)	Pubertaire/postpubertaire (N=21)	Total (N=32)
<b>Ayant terminé les évaluations jusqu'au Jour 8, n (%)</b>	11 (100,0)	21 (100,0)	32 (100,0)
<b>Ayant terminé l'étude, n (%)</b>	8 (72,7)	0	8 (25,0)
<b>Sortis prématurément de l'étude, n (%)</b>	0	3 (14,3)	3 (9,4)
<b>En cours</b>	3 (27,3)	18 (85,7)	21 (65,6)
<b>Principale raison de sortie prématurée, n (%)</b>			
Retrait du consentement	0	2 (9,5)	2 (6,3)
Autre	0	1 (4,8)	1 (3,1)

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients avant traitement - Population de tolérance**

Caractéristiques	Prépubertaire (N=11)	Pubertaire/postpubertaire (N=21)	Total (N=32)
<b>Age à la sélection, moyenne (ET)</b>	7,5 (3,14)	13,1 (1,58)	11,2 (3,49)
<b>Age au moment du traitement, moyenne (ET)</b>	8,6 (2,97)	14,3 (1,66)	12,3 (3,48)
<b>Groupe d'âge au moment du traitement</b>			
< 6 ans	2 (18,2)	0	2 (6,3)
6-11 ans	5 (45,5)	1 (4,8)	6 (18,8)
> 11 ans	4 (36,4)	20 (95,2)	24 (75,0)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	6 (54,5)	13 (61,9)	19 (59,4)
Femme	5 (45,5)	8 (38,1)	13 (40,6)
<b>Poids corporel (kg), moyenne (ET)</b>	36,0 (14,75)	60,2 (14,05)	51,8 (18,27)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19,5 (4,33)	22,4 (3,97)	21,4 (4,26)

ET = Ecart type ; IMC = Indice de Masse Corporelle

La majorité des patients avaient des antécédents familiaux d'AOH (90,6%). La maladie avait été diagnostiquée depuis 5,8 ans en moyenne. Le délai depuis la dernière crise était de 13,8 mois en moyenne. Le type de crise le plus fréquent pour la dernière crise était cutané (40,6%) ou abdominal (31,3%).

**Tableau 3 : Histoire de la maladie – Population de tolérance**

Caractéristiques	Prépubertaire (N=11)	Pubertaire/postpubertaire (N=21)	Total (N=32)
<b>Antécédents familiaux d'AOH, n (%)</b>			
Oui	10 (90,9)	19 (90,5)	29 (90,6)
Non	1 (9,1)	2 (9,5)	3 (9,4)
<b>Délai depuis le diagnostic (année)</b>			
n	11	21	32
Moyenne (ET)	5,29 (2,89)	6,05 (4,12)	5,79 (3,71)

Caractéristiques	Prépubertaire (N=11)	Pubertaire/postpubertaire (N=21)	Total (N=32)
<b>Délai depuis la dernière crise (mois)</b>			
n	10	19	29
Moyenne (ET)	7,65 (6,65)	16,98 (21,72)	13,77 (18,38)
<b>Type de la dernière crise d'AOH, n (%)</b>			
Cutané	3 (27,3)	10 (47,6)	13 (40,6)
Abdominal	3 (27,3)	7 (33,3)	10 (31,3)
Cutané et abdominal	3 (27,3)	1 (4,8)	4 (12,5)
Laryngé	1 (9,1)	1 (4,8)	2 (6,3)

Au sein de la population de tolérance, 19 patients (59,4%) avaient utilisé un traitement concomitant, dont le plus fréquent était un inhibiteur de C1 estérase (21,9%), l'acide tranexamique (18,8%) et l'ibuprofène (12,5%).

Les patients présentaient majoritairement une crise d'AOH de type cutané (16 patients ; 72,7%) et 5 patients présentaient une crise d'AOH abdominale (22,7%).

### Résultat sur le critère de jugement principal

Tous les patients (22/22, 100%) rapportaient un soulagement des symptômes.

Le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes était de 1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 1,1 heure).

**Tableau 4 : Délai jusqu'au soulagement des symptômes – Population d'efficacité**

Paramètre	Prépubertaire (N=11)	Pubertaire/postpubertaire (N=21)	Total (N=32)
Nombre de patients disponibles pour l'analyse	11	11	22
Nombre de patients avec soulagement des symptômes	11	11	22
Pourcentage de patients avec soulagement des symptômes	100,0	100,0	100,0
Estimation de Kaplan Meier			
Délai médian jusqu'à soulagement des symptômes	1,0	1,0	1,0
IC à 95% pour le délai médian (heures)	1,0 ; 2,0	1,0 ; 2,0	1,0 ; 2,0
1 <sup>er</sup> quartile	1,0	1,0	1,0
3 <sup>ème</sup> quartile	2,0	2,0	2,0

Un début de soulagement des symptômes a été observé 1 heure après le traitement chez 50 % des patients et 2 heures après le traitement pour 90 % des patients.

### Résultat sur les critères de jugement secondaires

Le délai jusqu'aux symptômes minimaux était défini comme le délai entre l'administration de l'icatibant et le plus proche temps d'évaluation où tous les symptômes étaient considérés comme légers ou absents. Tous les patients inclus dans l'évaluation (n=21) avaient atteint les symptômes minimaux. Le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux était de 1,1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 2,0 heures). Une heure après le traitement, environ 50% des patients étaient considérés comme ayant atteint les symptômes minimaux. Deux heures après le traitement, environ 80% des patients étaient considérés comme ayant atteint les symptômes minimaux.

Le délai médian jusqu'au soulagement des symptômes était de 1,0 heure (intervalle de confiance à 95 % : 0,8 ; 1,0 heure).

Une heure et deux heures après le traitement, respectivement environ 80% et 95% des patients rapportaient un soulagement de la douleur.

Dans le cadre de l'auto-évaluation de la douleur (échelle FPS-R), le délai jusqu'aux symptômes minimaux était défini comme le délai entre l'administration de l'icatibant et le plus proche temps d'évaluation où le score après traitement était de 0 (ou sans douleur).

Un total de 16 patients avait atteint les symptômes minimaux. Globalement, le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux évalué par l'échelle FPS-R était de 3,4 heures (intervalle de confiance à 95% : 1,8 ; 5,3 heures).

Deux heures et 6,5 heures après traitement, respectivement environ 40% et 80% des patients avaient atteint les symptômes minimaux évalués par l'échelle FPS-R.

Le délai médian jusqu'au soulagement du symptôme primaire évalué par l'investigateur était de 1,0 heure (intervalle de confiance à 95% : 0,8 ; 1,1 heure). A 1 heure et 2 heures après traitement, respectivement environ 70% et 95% des patients rapportaient un soulagement du symptôme primaire.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues de l'étude clinique non comparative

Tous les patients (32/32, 100%) avaient reçu une dose initiale du traitement par icatibant. Un patient au stade pubertaire/postpubertaire avait été traité par icatibant pour une seconde crise d'AOH.

Globalement, un total de 32 événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) était rapporté chez 9 patients (28,1%).

Aucun patient ne rapportait d'EIAT d'intensité sévère considéré comme lié au traitement, d'EIG lié au traitement ou de réaction au site d'injection considérée comme liée au traitement.

**Tableau 5 : Résumé des EIAT par stade pubertaire - Population de tolérance**

Paramètre	Prépubertaire (N=11)		Pubertaire/ postpubertaire (N=21)		Total (N=32)	
	Patients n (%)	Événements	Patients n (%)	Événements	Patients n (%)	Événements
<b>Patients ayant rapporté au moins un EI</b>	2 (18,2)	9	7 (33,3)	23	9 (28,1)	32
<b>Patients ayant rapporté au moins un EI lié au traitement</b>	0	0	1 (4,8)	2	1 (3,1)	2

L'EIAT le plus fréquent était les troubles gastro-intestinaux avec 9 événements rapportés chez 3 patients (9,4%). La céphalée, rapportée chez 2 patients, était le seul EIAT rapporté chez plus d'un patient. Un total de 7 patients (21,9%) rapportait un EIAT de faible sévérité et 2 patients (6,3%) un EIAT de sévérité modérée. Aucun patient ne rapportait un EIAT d'intensité sévère.

Les réactions au site d'injection étaient rapportées par 29 patients (90,6%). Les réactions les plus souvent rapportées étaient l'érythème (27 patients (84,4%)), le gonflement (22 patients (68,8%)), la sensation de brûlure (10 patients (31,3%)), la sensation de chaleur (10 patients (31,3%)).

La majorité des EI de réactions au site d'injection étaient de sévérité faible ou modérée. Deux patients (6,3%) rapportaient des réactions au site d'injection considérées comme sévères.

### 9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 22/07/2012 au 11/07/2017. Durant la période, un nouveau signal de tolérance, à savoir l'urticaire, a été mis en évidence

### 9.2.3 Données issues du RCP

« Au total, 32 enfants et adolescents (8 enfants âgés de 2 à 11 ans et 24 adolescents âgés de 12 à 17 ans) atteints d'AOH ont été traités par l'icatibant au cours des études cliniques. Trente et un patients ont reçu une dose unique d'icatibant et un patient (un adolescent) a reçu l'icatibant pour deux crises d'AOH (deux doses au total). FIRAZYR était administré en injection sous-cutanée à la dose de 0,4 mg/kg de poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 30 mg.

La majorité des patients pédiatriques ayant été traités par l'icatibant en injection sous-cutanée ont présenté des réactions au site d'injection telles qu'érythème, gonflement, sensation de brûlure, douleur cutanée et démangeaisons/prurit ; elles étaient de sévérité légère à modérée et concordaient avec les réactions rapportées chez les adultes. Deux patients pédiatriques ont présenté des réactions au site d'injection qui ont été évaluées comme sévères et qui se sont complètement résolues dans les 6 heures. Elles consistaient en érythème, gonflement, sensation de brûlure et sensation de chaleur.

Il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des taux d'hormones sexuelles lors des études cliniques. »

### 9.2.4 Plan de gestion des risques

Tableau 6 : Risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes

Risques importants identifiés	Risques importants potentiels	Informations manquantes
Réactions au site d'injection	Détérioration de la fonction cardiaque sous conditions ischémiques pour cause d'antagonisme à la bradykinine Agoniste partiel de la bradykinine (excluant les réactions au site d'injection) Antigénicité se manifestant par une hypersensibilité au produit ou par un manque d'efficacité Manque d'efficacité Erreurs médicamenteuses Effets sur les niveaux d'hormones reproductives chez les enfants en période pubertaire ou postpubertaire	Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

Au cours de l'année 2017, les deux concentrés d'inhibiteur de la C1-Estérase (BERINERT et CINRYZE) ont rencontré d'importantes difficultés d'approvisionnement à l'échelle internationale et à l'échelle française, ce qui a conduit l'ANSM à mettre en place un plan de contingentement pour ces 2 spécialités et à recommander en priorité l'utilisation, chez l'enfant, des spécialités BERINERT, CINRYZE et FIRAZYR ou RUCONEST en traitement des crises<sup>10</sup>.

## 09.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de FIRAZYR chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent dans le traitement de la crise d'angioedème repose sur les résultats d'une étude monobras ayant inclus 32 enfants (11 patients au stade prépubertaire et 21 patients au stade pubertaire/postpubertaire).

Tous les patients disponibles pour l'analyse d'efficacité (22/22, 100%) rapportaient un soulagement des symptômes. Le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes était de 1 heure (intervalle de confiance à 95 % : 1,0 ; 1,1 heure).

<sup>10</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.

Les événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) les plus fréquents ont été les troubles gastro-intestinaux avec 9 événements rapportés chez 3 patients (9,4%). Tous les EIAT rapportés étaient de sévérité faible et modérée.

Les réactions au site d'injection étaient rapportées par 29 patients (90,6%). Les réactions les plus fréquentes étaient l'érythème (27 patients (84,4%)), le gonflement (22 patients (68,8%)), la sensation de brûlure (10 patients (31,3%)), la sensation de chaleur (10 patients (31,3%)).

La majorité des EI de réactions au site d'injection étaient de sévérité faible ou modérée. Deux patients (6,3%) rapportaient des réactions au site d'injection considérées comme sévères.

On ne dispose pas de données démonstratives sur l'impact du traitement par FIRAZYR sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des enfants et adolescents. En conséquence, les données disponibles ne permettent pas de démontrer avec un haut niveau de preuve que FIRAZYR soit en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert. FIRAZYR est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, toutefois on ne dispose d'aucune donnée sur cet impact éventuel.

## 09.5 Programme d'études

L'étude HGT-FIR-086 (étude de phase III évaluant FIRAZYR dans la population pédiatrique) est toujours en cours: dernière visite du dernier patient attendue à la fin mars 2018 (rapport d'étude clinique définitif disponible au troisième trimestre 2018).

Le registre IOS (Icatibant Outcome Survey) est en cours depuis 2009 avec une date d'achèvement prévue en août 2019. Ce registre est une étude observationnelle, prospective et multicentrique sur les patients adultes traités par FIRAZYR.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant et l'adolescent dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans), BERINERT et FIRAZYR (à partir de l'âge de 2 ans). 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, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire. BERINERT et CINRYZE, administrés sous forme I.V., ont une demi-vie beaucoup plus longue que FIRAZYR, avec respectivement 56 heures et 36 heures.

### Place de FIRAZYR dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire, FIRAZYR représente une alternative à BERINERT et à CINRYZE chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et chez l'adolescent.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

## 011.1 Service Médical Rendu

► L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'extension d'indication est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire, FIRAZYR représente une alternative à CINRYZE et à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus et chez l'adolescent.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée,
- la prévalence estimée à 1,5/100 000<sup>11</sup> en Europe,
- du besoin médical couvert,
- l'absence de démonstration d'un impact de la spécialité FIRAZYR en terme populationnel, sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins,

FIRAZYR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans l'extension des indications en pédiatrie.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FIRAZYR est important dans l'extension d'indication de l'AMM « traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase ».**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats d'une étude non comparative ayant inclus 32 enfants ou adolescents traités par FIRAZYR, qui mettent en évidence un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes de 1 heure [IC95 % : 1,0 ; 1,1 heure],
- de la praticité de son mode d'administration dans un contexte d'urgence,
- mais de son profil de tolérance caractérisé par des troubles gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection (érythème, gonflement, sensation de brûlure ou de chaleur), majoritairement de sévérité faible et modérée,

<sup>11</sup> Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Juillet 2017

la Commission considère que FIRAZYR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans.

### 011.3 Population cible

Le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait été estimé à 850 patients en 2007<sup>12</sup>.

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris<sup>13</sup>, a estimé le nombre de patients français atteints d'AOH de type I et II sur la base d'une extrapolation des cas observés et recensés sur Paris. Cette étude est une enquête de prévalence, réalisée par une approche multi-sources (médecins hospitaliers, médecins libéraux, Assurance Maladie, laboratoires d'analyse médicale, associations de patients) des cas patients rapportés sur Paris sur l'année 2016 dont les dossiers médicaux ont été étudiés afin de confirmer leur éligibilité. Des estimations de prévalences ont ensuite été réalisées permettant une extrapolation du nombre total de cas sur le territoire français. Les premiers résultats présentés lors de la 12<sup>ème</sup> Journée Scientifique et Médicale du centre national de référence des angioedèmes (CREAK) en mars 2018 ont permis d'estimer à 1 565 le nombre de personnes atteintes d'AOH de type I ou II en France.

Selon les données de l'INSEE, 21,9% de la population française serait âgée de moins de 18 ans. Sur la base d'une estimation de 1 500 patients atteints d'AOH de type I ou II, 329 enfants et adolescents seraient atteints d'angioedème héréditaire de type I et II.

#### Estimation

**La population cible totale de FIRAZYR dans son extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent serait au maximum de 330 patients.**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire » et aux posologies de l'AMM.**

---

<sup>12</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 8/07/2009. BERINERT 500 U.

<sup>13</sup> A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12<sup>ème</sup> Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.

**Annexe 1 : échelle FLACC (Face Legs Activity Cry Consolability)**

<b>FLACC SCALE (FACE, LEGS, ACTIVITY, CRY, CONSOLABILITY)</b>			
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<i>FACE</i>	No particular expression or smile	Occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	Frequent to constant frown, clenched jaw, quivering chin
<i>LEGS</i>	Normal position Or relaxed	Uneasy, Restless, Tense	Kicking, Or Legs drawn up
<i>ACTIVITY</i>	Lying quietly Normal position Moves easily	Squirming Shifting back/forth Tense	Arched Rigid Or Jerking
<i>CRY</i>	No Cry (Awake or Asleep)	Moans or Whimpers Occasional Complaint	Crying Steadily Screams or Sobs Frequent Complaints
<i>CONSOLABILITY</i>	Content Relaxed	Reassured by occasional touching, hugging, or 'talking to.' Distractible	Difficult to console or comfort.

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 11 juillet 2018****icatibant*****FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie**

Boîte de 1 seringue de 3 ml (code CIP : 34009 387 368 0 9)

Laboratoire SHIRE France

Code ATC	<b>B06AC02 (Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire suite à une saisine en date du 17 janvier 2018 de la Direction Générale de l'Offre de Soins, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé.</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	Le service médical rendu par FIRAZYR reste important dans les indications de l'AMM, faisant l'objet de la présente réévaluation.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données initiales qui avaient démontré une réduction du délai médian d'amélioration du symptôme avec FIRAZYR versus placebo ou acide tranexamique,</li> <li>- des nouvelles données cliniques disponibles observées en vie réelle, qui mettent en évidence l'efficacité de FIRAZYR majoritairement en une seule injection sous-cutanée,</li> <li>- de l'absence de nouveau signal de tolérance,</li> <li>- de la praticité de son mode d'administration dans un contexte d'urgence,</li> </ul> <p>la Commission estime que FIRAZYR, comme BERINERT, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte.</p>
ISP	FIRAZYR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La prise en charge de la crise d'AOH chez l'adulte repose sur l'administration soit d'icatibant (FIRAZYR) en sous cutané, soit de concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatique 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.</p> <p>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, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire.</p> <p>BERINERT et CINRYZE administrés sous forme I.V. ont une demi-vie beaucoup plus longue respectivement, de 36 heures et 56 heures, que FIRAZYR et RUCONEST.</p> <p>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.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/07/2008 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière. Liste en sus
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B06 Autres médicaments utilisés en hématologie B06A Autres médicaments utilisés en hématologie B06AC Autres médicaments utilisés dans l'angioedème héréditaire B06AC02 Icatibant

## 02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :**

### 02.1 Service Médical Rendu

► L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

► Il s'agit d'un traitement symptomatique selon les indications.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de FIRAZYR est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► FIRAZYR est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la crise d'angioedème héréditaire chez l'adulte.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : FIRAZYR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'angioedème héréditaire.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FIRAZYR reste important dans les indications de l'AMM, objets de la présente réévaluation.**

### 02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Compte tenu :**

- des données initiales qui avaient démontré une réduction du délai médian d'amélioration du symptôme avec FIRAZYR versus placebo ou acide tranexamique,
- des nouvelles données cliniques disponibles observées en vie réelle, qui mettent en évidence l'efficacité de FIRAZYR majoritairement en une seule injection sous-cutanée,
- de l'absence de nouveau signal de tolérance,
- de la praticité de son mode d'administration dans un contexte d'urgence,

la Commission estime que FIRAZYR, comme BERINERT, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte.

## 02.3 Population cible

Le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait été estimé à 850 patients en 2007<sup>1</sup>.

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris<sup>2</sup>, a estimé le nombre de patients français atteints d'AOH de type I et II sur la base d'une extrapolation des cas observés et recensés sur Paris. Cette étude est une enquête de prévalence, réalisée par une approche multi-sources (médecins hospitaliers, médecins libéraux, Assurance Maladie, laboratoires d'analyse médicale, associations de patients) des cas patients rapportés sur Paris sur l'année 2016 dont les dossiers médicaux ont été étudiés afin de confirmer leur éligibilité. Des estimations de prévalences ont ensuite été réalisées permettant une extrapolation du nombre total de cas sur le territoire français. Les premiers résultats présentés lors de la 12<sup>ème</sup> Journée Scientifique et Médicale du CREAK en mars 2018 ont permis d'estimer à 1 565 le nombre de personnes atteintes d'AOH de type I ou II en France.

A la date de clôture du dernier rapport disponible sur le registre international IOS (28/02/2017), un nombre total de 1 006 patients étaient inclus, dont 982 adultes. Selon les données du registre, 40% des patients inclus l'ont été en France, soit près de 400 patients ayant reçu au moins une administration de FIRAZYR à la date du 28/02/2017. La répartition des patients par type d'angioedème fait état d'une proportion de 66,1% d'AOH de type I et de 5,3% d'AOH de type II.

### Estimation

La population cible de BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR, RUCONEST est estimée à 1 500 patients en France. Les patients nécessitant une administration en prévention au long cours par CINRYZE représenteraient une très faible proportion (10% maximum) selon avis d'expert.

## 03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

*Le rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase figure en annexe.*

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 8/07/2009. BERINERT 500 U.

<sup>2</sup> A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12<sup>ème</sup> Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 janvier 2012

FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie  
Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0

Laboratoire SHIRE France SA

DCI	icatibant acétate
Code ATC (libellé)	B06AC02 (médicament utilisé dans les angioedèmes héréditaires)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste I Médicament inscrit sur la liste rétrocession. Médicament orphelin.
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	11/07/2008 (AMM centralisée) Dernier rectificatif 01/12/2011
Motif de d'examen	<b>Modification des conditions d'inscription</b>

## 01 Contexte

---

Lors de l'inscription de FIRAZYR (avis en date du 29 octobre 2008), la Commission de la transparence avait émis un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM assorti de la recommandation suivante : « Compte tenu du caractère d'urgence des crises d'AOH, le commission considère que la mise à disposition de FIRAZYR en seringue auto-injectable par les patients serait justifiée ».

Dans ce contexte, les laboratoires SHIRE ont notamment déposé les résultats d'une étude de phase IIIb, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FIRAZYR dans le cadre d'une auto-administration, qui ont conduit à une modification du RCP autorisant désormais l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions (cf. paragraphe 3 « Posologie »).

## 02 Indication thérapeutique (RCP)

---

« FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase) »

## 03 Posologie

---

*Les modifications apportées à ce paragraphe depuis le précédent avis de la commission apparaissent en gras.*

« La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale.

**Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.**

**En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé. La décision de recourir à l'auto-administration de Firazyr revient exclusivement au médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des angio-œdèmes héréditaires (voir rubrique 4.4 du RCP).**

**Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être pris en charge au sein d'un établissement médical approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin juge que leur sortie peut avoir lieu en toute sécurité.**

Chaque seringue de Firazyr est à usage unique.

### Posologie :

La dose recommandée est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané.

Firazyr, solution injectable, doit être injecté lentement en raison du volume à administrer (3 ml).

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.

*Patients âgés* : Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes d'innocuité de Firazyr est inconnue (voir rubrique 5.2 du RCP).

*Troubles hépatiques* : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles hépatiques.

*Troubles rénaux* : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles rénaux.

*Population pédiatrique* : La tolérance et l'efficacité de Firazyr chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données pédiatriques disponibles. »

## 04 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

---

### ► Avis du 29 octobre 2008 (Inscription)

« L'angio-œdème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

#### Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients ayant des crises aiguës d'AOH (avec une carence en inhibiteur de la C1 estérase) est faible du fait de leur nombre restreint.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares<sup>1</sup>).

D'après les résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité FIRAZYR en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité FYRAZYR apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié. Ce d'autant que le produit n'est pas auto-administrable par le patient.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FIRAZYR dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.»

## 05 Analyse des données disponibles

---

<sup>1</sup> Plan national Maladies Rares 2005-2008. Ministère de la santé et de la protection sociale. 20 novembre 2004

## 05.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire a déposé les résultats de deux nouvelles études.

### Etude de phase III FAST 3 (HGT-FIR-054) :

Cette étude comparant l'icatibant 30 mg versus placebo, randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité de l'icatibant en termes de délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration du symptôme (réduction du score de VAS de 50%) estimée par les patients au cours de la première crise (critère principal).

Elle a été réalisée chez 92 patients adultes avec angio-œdème héréditaire (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<sup>2</sup> ≥ 30 mm sur l'EVA et pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise. Les patients avec antécédents de crise laryngée sévère ont été suivis indépendamment en ouvert (n=4).

Après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale (modérée à sévère) ou laryngée (faible à modérée) a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo (ITT) : 2 heures versus 18,5 heures, p<0,001.

Chez les 4 patients avec antécédents de crise d'angio-œdème laryngée sévère suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme primaire de 2,3 heures a été observé.

### Etude de phase IIIb (JE049-3101) :

Cette étude ouverte 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 (*per-protocole*) a été de 2 heures chez les patients non-naïfs de traitement (n=44) et de 4 heures chez les patients naïfs (n=8).

Les résultats de cette étude ont conduit à une modification du RCP autorisant désormais l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions.

## 05.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

Dans l'étude HGT-FIR-054, des effets indésirables ont été observés chez 43,9% (43/98) des patients : 41,3% (19/46) des patients du groupe icatibant et 52,2% (24/46) du groupe placebo. En dehors des récurrences et des aggravations d'AOH, les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées rencontrées chez 4,3% des patients du groupe icatibant et 6,5% du groupe placebo.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les patients avec antécédents de crise laryngée sévère suivis en ouvert.

Dans l'étude JE049-3101, des effets indésirables ont été observés chez 32,1% (18/56) des patients : 33,3% (16/48) des patients non-naïfs et 25% (2/8) des patients naïfs de traitement. En dehors des récurrences et des aggravations d'AOH, les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées rencontrées chez 1 patient de chaque groupe et des douleurs abdominales observées chez 1 patient non-naïf.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 05.3 Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3,4</sup>

<sup>2</sup> Symptôme initial et prédominant

<sup>3</sup> Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

<sup>4</sup> EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

L'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 pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes parfois associé à une ascite et à une hypovolémie. 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. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH. 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 traitement actuel repose sur le traitement de fond en prophylaxie pour prévenir les crises, la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les corticoïdes sont inefficaces.

- le traitement de fond est un androgène (danazol),
- le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL, hors AMM) ; le traitement des crises sévères (laryngées) repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT) ou de conestat alpha (RUCONEST) ou sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR).

## 05.4 Conclusion

**Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 29 octobre 2008 mais répondent à la demande de la Commission relative à la nécessité d'une mise à disposition de FIRAZYR pour une administration en auto-injection.**

## 06 Réévaluation du Service Médical Rendu

L'angio-œdème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

**Le service médical rendu par FIRAZYR reste important dans l'indication de l'AMM.**

## 07 Recommandations de la Commission

**Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

**Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

29 octobre 2008

**FIRAZYR 10 mg/ml, solution injectable**  
**Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0**

**Laboratoires JERINI AG**

Icatibant  
Code ATC : non disponible

Liste I  
Médicament inscrit sur la liste rétrocession.  
Médicament orphelin.

Date de l'AMM : 11/07/2008 (AMM centralisée).

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Icatibant

### 1.2. Originalité

FIRAZYR est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs B2 de la bradykinine médiateur des symptômes dans l'angio-œdème héréditaire (AOH), qu'il inhibe de façon réversible.

Il est le premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

### 1.3. Indication

FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)»

### 1.4. Posologie

« La dose recommandée de FIRAZYR est une injection sous-cutanée de 30 mg administrée par un professionnel des soins de santé, de préférence dans la région abdominale, pour le traitement d'une crise d'angio-œdème héréditaire.

FIRAZYR n'est pas auto-administrable.

FIRAZYR est destiné à une utilisation sous-cutanée. Exclusivement à usage unique.

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être pris en charge au sein d'un établissement médical approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin juge que leur sortie peut avoir lieu en toute sécurité.

L'injection doit être effectuée lentement en raison de l'importance du volume à administrer (3ml).

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.

Enfants et adolescents : On ne dispose d'aucune expérience n'a été faite chez l'enfant.

Patients âgés : Des données limitées sont disponibles pour les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentaient une exposition systémique accrue à l'icatibant.

Troubles hépatiques : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant des troubles hépatiques.

Troubles rénaux : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant des troubles rénaux ».

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

Non disponible à ce jour

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments utilisés dans « les crises d'angio-œdème héréditaire » :

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- BERINERT (inhibiteur de la C1 estérase) : médicament en ATU.

Médicament indiqué dans le traitement de fond de « l'œdème angioneurotique héréditaire » :

- DANATROL 200 mg (danazol).

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de FIRAZYR ont été évaluées dans le cadre de deux études cliniques de phase III :

- Etude FAST 1, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de FIRAZYR 30 mg par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration du *symptôme « primaire »*\* de la crise d'angio-œdème évalué par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA<sup>1</sup>).
- Etude FAST 2, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de FIRAZYR 30 mg par rapport à l'acide tranéxamique en termes de délai jusqu'à l'amélioration du *symptôme « primaire »*\* de la crise d'angio-œdème évalué par le patient sur une EVA.

*\*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'angio-œdème :

- Cutanée (n=27) : le symptôme « primaire » était défini au regard de « l'étendue de l'œdème cutané (surface) » ou de « la douleur cutanée »,
- Abdominale (n=29) : le symptôme « primaire » était défini au regard de « la douleur abdominale ».
- Laryngée : le symptôme primaire a été défini par une évaluation clinique globale effectuée par l'investigateur et une évaluation par le patient des symptômes de « difficulté à déglutir » et de « changement de voix. ».

Un suivi en ouvert de certains de ces patients inclus dans ces études (FAST 1 et 2) a été réalisé. A ce jour, seuls des résultats intermédiaires sont disponibles ; ils ne seront, par conséquent, pas présentés dans cet avis.

<sup>1</sup> Echelle visuelle analogique horizontale de 0 (aucun symptôme) à 100 mm (symptôme insupportable).

### 3.1.1. Etude FAST 1

**Méthodologie** : étude de phase III randomisée versus placebo, en double-aveugle réalisée chez 56 patients avec angio-œdème héréditaire (AOH) localisé au niveau cutané et/ou abdominal.

Huit autres patients avec AOH laryngé ont été traités par FIRAZYR 30 mg et suivis en ouvert (pour des raisons éthiques eu égard à la gravité de la pathologie).

**Critères d'inclusion** : patients de plus de 18 ans avec AOH de type I ou II et :

- en crise d'AOH cutané, abdominal et/ou laryngé d'intensité modérée à sévère,
- présentant un symptôme primaire  $\geq 30$  mm sur l'EVA,
- pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise.

**Traitement** :

- o *Groupe randomisé : patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal*
  - FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=27,
  - Placebo, n=29.
- o *Groupe suivi en ouvert : patients avec crise d'AOH laryngé*
  - o FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=8,

**Critère principal** : délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration<sup>2</sup> du symptôme « primaire » estimée par les patients au cours de la première crise.

### RESULTATS :

o *Patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal : analyse en ITT (cf. tableau 1)*

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Au cours des six mois précédant l'entrée dans l'étude, les patients ont présenté en moyenne :

- 8,6 crises d'AOH cutané dans le groupe FIRAZYR 30 mg versus 9,9 dans le groupe placebo,
- 5,1 crises d'AOH abdominal versus 6,8,
- 1,7 crises d'AOH laryngé versus 4,9.

**Tableau 1** : délai médian jusqu'à l'amélioration du symptôme « primaire »

	<b>FIRAZYR 30 mg n=27</b>	Placebo n=26	p versus placebo
Délai médian (heures)	<b>2,5</b>	4,6	NS

Après une injection, aucune différence significative n'a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo pour le délai médian d'amélioration du symptôme primaire chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal.

o *Patients avec crise d'angio-œdème laryngé :*

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.

<sup>2</sup> Amélioration définie par la formule suivante :  $Y = 6 / 7 X - 16 X$  avec  $\geq 30$  mm

• X = cotation du symptôme primaire sur EVA en mm à l'inclusion.

• Y = cotation du symptôme primaire sur EVA en mm après l'injection.

### 3.1.2. Etude FAST 2

Méthodologie : Etude de phase III randomisée versus acide tranéxamique, en double-aveugle réalisée chez 74 patients avec AOH localisé au niveau cutané et/ou abdominal.

Trois autres patients avec AOH laryngé ont été traités uniquement par FIRAZYR 30 mg et suivis en ouvert (pour des raisons éthiques eu égard à la gravité de la pathologie).

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec AOH de type I ou II et :

- en crise d'AOH cutané, abdominal et/ou laryngé d'intensité modérée à sévère,
- présentant un symptôme primaire  $\geq 30$  mm sur l'EVA,
- pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise.

Traitement :

- o *Groupe randomisé : patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal*
  - FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée + un placebo voie orale, n=36,
  - Acide tranéxamique 500 mg comprimé + une injection sous-cutanée de placebo, n=38.
- o *Groupe suivi en ouvert : patients avec crise d'AOH laryngé*
  - FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=3,

Critère principal : délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration<sup>2</sup> du symptôme « primaire » estimée par les patients au cours de la première crise.

### RESULTATS :

- o *Patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal* : analyse en ITT (cf. tableau 2)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Au cours des six mois précédents l'entrée dans l'étude, les patients ont présenté en moyenne :

- 8,2 crises d'AOH cutané dans le groupe FIRAZYR 30 mg versus 8,6 dans le groupe acide tranéxamique ;
- 3,3 crises d'AOH abdominal versus 16,3 ;
- 4,5 crises d'AOH laryngé versus 3,4.

Tableau 2 : délai médian jusqu'à l'amélioration du symptôme « primaire »

	<b>FIRAZYR 30 mg n=36</b>	Acide tranéxamique n=38	p versus acide tranéxamique
Délai médian (heures)	<b>2</b>	12	<0,001

Après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme primaire chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale a été observée entre FIRAZYR 30 mg et l'acide tranéxamique : 2 heures versus 12 heures,  $p < 0,001$ .

- o *Patients avec crise d'AOH laryngé* :

Chez les 3 patients avec crise d'angio-œdème laryngé suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme primaire de 1 heure été observé.

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude FAST 1, 5/56 patients (8,9%) ont présenté des effets indésirables : 4/27 patients (14,8%) dans le groupe FIRAZYR versus 1/29 (3,4%) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- réactions au site d'injection : 1/27 patients dans le groupe FIRAZYR versus 1/29 dans le groupe placebo,
- anomalie du bilan biologique hépatique (hépatite cytolytique) 1/27 versus 0/29,
- vertiges : 1/27 versus 0/29,
- congestion nasale : 1/27 versus 0/29.

Dans l'étude FAST 2, 9/74 patients (12,2%) ont présenté des effets indésirables : 5/36 patients (13,9%) dans le groupe FIRAZYR versus 4/38 (10,5%) dans le groupe acide tranéxamique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- réactions au site d'injection : 3/36 patients dans le groupe FIRAZYR versus 1/38 dans le groupe placebo,
- troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements) : 2/36 versus 1/38,
- rash : 1/36 versus 0/38.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de FIRAZYR ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III (FAST 1 et 2) chez des patients présentant un angio-œdème héréditaire.

Dans l'étude FAST 1, après une injection, aucune différence significative n'a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo en termes de délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal : 2,5 heures versus 4,6 heures.

Dans l'étude FAST 2, après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal a été observée entre FIRAZYR 30 mg et l'acide tranéxamique : 2 heures versus 12 heures,  $p < 0,001$ .

Les effets indésirables observés au cours de ces études ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux, réactions au point d'injection, rashes, vertiges, congestion nasale.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'angio-œdème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

#### Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients ayant des crises aiguës d'AOH (avec une carence en inhibiteur de la C1 estérase) est faible du fait de leur nombre restreint.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares<sup>3</sup>)

D'après les résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité FIRAZYR en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité FYRAZYR apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié. Ce d'autant que le produit n'est pas auto-administrable par le patient.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FIRAZYR dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FIRAZYR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>4,5</sup>

L'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 tableau de syndrome pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes parfois associé à une ascite et à une hypovolémie. 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. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi

<sup>3</sup> Plan national Maladies Rares 2005-2008. Ministère de la santé et de la protection sociale. 20 novembre 2004

<sup>4</sup> Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

<sup>5</sup> EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

que sur le dosage pondéral et fonctionnel de la C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité des vaisseaux sanguins accrue, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-INH.

Le traitement actuel repose sur le traitement de fond en prophylaxie pour prévenir les crises, la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les corticoïdes sont inefficaces.

- le traitement de fond repose sur un androgène (danazol),
- le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL) ; le traitement des crises sévères (localisation laryngée) repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, médicament en ATU).

Aucun traitement de la crise aiguë d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase ne dispose actuellement d'un AMM. FIRAZYR est donc la première thérapeutique ayant obtenu une AMM pour la prise en charge de la crise chez ces patients.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de FIRAZYR correspond aux adultes avec crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioœdèmes non histaminiques<sup>6</sup>, en 2007, 1000 patients présentaient un angio-œdème héréditaire,
- parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase (AOH de type I).
- selon l'INSEE, les adultes représentent 75% de la population.

Compte-tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles relatives aux formes qui relèvent d'un traitement par FIRAZYR, sa population cible ne peut être établie qu'avec de nombreuses incertitudes. Néanmoins, les données précitées et les avis d'expert permettent d'estimer le nombre d'adultes présentant des crises d'angio-œdème héréditaire à environ 650 patients.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

Compte-tenu du caractère d'urgence des crises d'AOH, la commission considère que la mise à disposition de FIRAZYR en seringue auto-injectable par les patients serait justifiée.

---

<sup>6</sup> CREAK « les angio-œdèmes non histaminiques » L. Bouillet, 1/07/2007.