



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 mars 2011

RUCONEST 2100 UI, poudre pour solution injectable
Boîte de 1, code CIP : 498 941-0

Laboratoires SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Conestat alpha
Code ATC : B06AC04 (temporaire)

Liste I

Médicament soumis a prescription hospitalière.

Avant l'instauration d'un traitement par RUCONEST un acte biologique doit être réalisé afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin. Seuls les patients ayant présenté des résultats négatifs à cette détection pourront être traités par RUCONEST. Il conviendra de répéter le test pour la détection des anticorps IgE une fois par an ou après 10 administrations.

Date de l'AMM : 28/10/2010 (AMM centralisée, pays rapporteur Royaume Uni)

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Conestat alfa

1.2. Originalité

Le principe actif de RUCONEST, le « conestat alfa » est le premier analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase humain (rhC1INH) produit par la technique de l'ADN recombinant à partir du lait de lapines transgéniques.

1.3. Indication

« Ruconest est indiqué dans le 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. »

1.4. Posologie

« Le traitement par Ruconest doit être instauré selon les conseils et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'angioedème héréditaire. Ruconest doit être administré par un professionnel de santé.

Les patients n'ayant pas reçu Ruconest précédemment devront être testés afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre l'épithélium de lapin (squames) avant l'instauration du traitement par Ruconest (voir rubrique 4.4).

Posologie

- *Adultes pesant jusqu'à 84 kg* : Une injection intraveineuse de 50 U/kg de poids corporel.
- *Adultes pesant 84 kg ou plus* : Une injection intraveineuse de 4200 U (deux flacons).

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.

Calcul de la dose : Déterminer le poids corporel du patient.

Adultes pesant jusqu'à 84 kg : Pour les patients pesant jusqu'à 84 kg, calculer le volume nécessaire à administrer selon la formule ci-dessous:

$$\text{Volume à administrer (ml)} = \frac{\text{poids corporel (kg)} \times 50 \text{ (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{poids corporel (kg)}}{3}$$

Adultes pesant 84 kg ou plus : Pour les patients pesant 84 kilos ou plus, le volume nécessaire à administrer est de 28 ml, correspondant à 4200 U (2 flacons).

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Ruconest chez les enfants (âgés de 0 à 12 ans) n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles pour les adolescents (de 13 à 17 ans) sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients âgés (≥ 65 ans) : Les données sur les patients de plus de 65 ans sont limitées. Rien ne laisse penser que les patients âgés de plus de 65 ans répondent différemment à Ruconest.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sachant que le conestat alfa n'a pas une clairance rénale.

Insuffisance hépatique : Il n'y a pas d'expérience clinique avec Ruconest chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique peut prolonger la demi-vie plasmatique du conestat alfa, mais ceci n'est pas considéré comme étant une préoccupation clinique. Aucune recommandation s'agissant d'un ajustement de la dose ne peut être donnée.

Mode d'administration : Voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution de Ruconest avant administration, voir rubrique 6.6. du RCP. Le volume requis de solution reconstituée devra être administré en injection intraveineuse lente sur environ 5 minutes. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B06AC04 : Code ATC temporaire fourni par le laboratoire, non mentionné dans l'AMM

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres inhibiteurs de C1 estérase indiqués dans le 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 :

- BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- FIRAZYR (icatibant)

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 RUCONEST ont été évaluées dans le cadre de 6 études cliniques :

- 2 études pivots de phase II (étude 1205) et III (étude 1304), randomisées en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RUCONEST par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioedème et leur phase d'extension en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE)
- 4 études de phase I, II et II/III ouvertes dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance de RUCONEST en fonction de la dose administrée chez des volontaires sains (n=14) ou des patients avec AOH (n=26). Compte tenu de leur méthodologie, ces études ne seront pas développées dans cet avis.

3.1.1. Etude 1205

Méthodologie : étude de phase II, comparative RUCONEST 50 U/kg versus RUCONEST 100 U/kg versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 38 patients avec angioedème héréditaire (AOH).

Critères d'inclusion : patients de plus de 12 ans avec un taux de C1 inhibiteur (C1-INH) <50% par rapport à la normale et en crise d'AOH :

- depuis moins de 5 heures,
- d'intensité définie par une échelle visuelle analogique (EVA)¹ ≥ 50 mm à H-1,
- sans amélioration des symptômes d'AOH entre H-1 et H0, l'amélioration étant définie par une diminution ≥ 20 mm de l'EVA.

Du fait de la comparaison au placebo, les formes sévères (œdème laryngé) n'ont pas été incluses.

Traitement :

- RUCONEST 50 U/kg, perfusion, n=12,
- RUCONEST 100 U/kg, perfusion, n=13,
- Placebo, n=13.

Critère principal : délai médian (minutes) jusqu'à l'amélioration des symptômes de la crise d'AOH après une seule dose de traitement, définie par une amélioration du score d'EVA d'au moins 20 mm.

RESULTATS : cf. *tableau 1*

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Tableau 1 : délai en minutes jusqu'à l'amélioration des symptômes (amélioration du score d'EVA d'au moins 20 mm)

	RUCONEST 50 U/kg n=12	RUCONEST 100 U/kg n=13	Placebo n=13
Délai médian (minutes)	122 [72 – 136]	68 [62 – 132]	258 [240 – 495]
p versus placebo	0,001	0,001	

Après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec RUCONEST 50 et 100 U/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.

¹ Echelle Visuelle Analogique de 0 à 100 : 0= sans symptômes, 100 = extrêmement invalidant

Suivi en ouvert : étude 1205 OLE

Au cours de la période de suivi en ouvert (6 mois), 21 patients avec AOH ont été traités pour un total de 35 crises aiguës d'angioedème par une dose initiale de RUCONEST 50U/kg. Les délais médians jusqu'à l'amélioration des symptômes (amélioration du score d'EVA) sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	1 ^{ère} crise (N=27)	2 ^{ème} crise (N=25)	3 ^{ème} crise (N=13)	4 ^{ème} crise (N=7)	5 ^{ème} crise (N=4)
Délai médian (minutes) (95% CI)	64 [56 ; 88]	63 [41 ; 67]	52 [37 ; 65]	242 [40 ; 271]	106,5 [20 ; ND]

Cette étude semble démontrer un maintien de l'efficacité de RUCONEST jusqu'à la troisième crise ; à partir de la quatrième crise, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes s'allonge. Compte-tenu du faible nombre de patients suivis, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.1.2. Etude 1304

Méthodologie : étude de phase III, comparative RUCONEST 100 U/kg versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 32 patients avec angioedème héréditaire (AOH).

Critères d'inclusion : patients de plus de 16 ans atteints d'AOH de type I avec un taux de C1-INH <50% par rapport à la normale et en crise d'AOH :

- depuis moins de 5 heures,
- d'intensité définie par une EVA \geq 50 mm à H-1,
- sans amélioration des symptômes d'AOH entre H-1 et H0, l'amélioration étant définie par une diminution \geq 20 mm de l'EVA.

Du fait de la comparaison au placebo, les formes sévères (œdème laryngé) n'ont pas été incluses.

Traitement :

- RUCONEST 100 U/kg, perfusion, n=16,
- Placebo, n=16.

Critère principal : délai médian (minutes) jusqu'à l'amélioration du symptôme de la crise d'AOH après une seule dose de traitement, définie par une amélioration du score d'EVA de \geq 20 mm à \geq 50 mm.

RESULTATS : cf. *tableau 1*

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Le poids moyen des patients à l'inclusion et traité par RUCONEST 100 U/kg était de 84,16 Kg ce qui implique qu'un nombre non précisé de patients de moins de 84 kg ont été traités par RUCONEST 100 U/kg (posologie double par rapport à celle de l'AMM).

Tableau 1 : délai en minutes jusqu'à l'amélioration des symptômes (amélioration du score d'EVA de \geq 50 mm à \geq 20 mm)

	RUCONEST 100 U/kg n=16	Placebo n=16
Délai médian (minutes)	61,5 [40 – 75]	508 [70 – 720]
p versus placebo	0,003	

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] sous RUCONEST 100 U/kg versus 508 minutes [70 -720] sous placebo, 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 explique ce point par le fait que les patients inclus dans l'étude 1205 avaient des débuts de symptômes plus anciens.

Suivi en ouvert : étude 1304 OLE

Au cours de la période de suivi en ouvert (6 mois), 33 patients avec AOH ont été traités pour 70 crises aiguës d'angioedème par une dose initiale de RUCONEST 2100U. Les délais médians moyens jusqu'à l'amélioration des symptômes (amélioration du score de VAS) sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	1 ^{ère} crise (N=36)	2 ^{ème} crise (N=17)	3 ^{ème} crise (N=8)	4 ^{ème} crise (N=3)	5 ^{ème} crise (N=2)
Délai médian (minutes) (95% CI)	60 [34 ; 120]	60 [31 ; 121]	120 [20 ; 719]	62 [32 ; 958]	46 [31 ; 61]

Cette étude semble démontrer un maintien de l'efficacité de RUCONEST. Compte-tenu du faible nombre de patients suivis, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude 1205, 15 patients (39%) ont présenté des événements indésirables (4 dans le groupe RUCONEST 50 U/kg, 5 dans le groupe RUCONEST 100 U/kg et 6 dans le groupe placebo). Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- céphalée : 0 vs 2 vs 1,
- troubles cutanés (érythème, prurit, rash) : 2 vs 0 vs 0,
- insuffisance rénale aiguë : 0 vs 1 vs 0.

Dans l'étude 1304, 10 patients (31%) ont présenté des événements indésirables (2 dans le groupe RUCONEST et 8 dans le groupe placebo).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- douleurs abdominales : 1 versus 2,
- troubles du système reproducteur (troubles menstruels et gonflement du scrotum) : 2 versus 0,
- céphalée : 1 versus 3.

Selon le RCP, « La sécurité de RUCONEST repose sur l'expérience clinique consistant en 300 administrations (83 administrations à des sujets sains ou des patients asymptomatiques présentant un AOH et 217 administrations à 119 patients présentant un AOH). L'événement indésirable le plus fréquemment observé (>1%) a été la céphalée »

3.3. Immunogénicité

Le principe actif de RUCONEST, le conestat alfa, est un analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase humaine (rhC1INH) produit par la technique de l'ADN recombinant à partir du lait de lapines transgéniques. Il contient des traces de protéines de lapin.

Avant l'instauration du traitement par RUCONEST, les patients doivent être testés afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin. Seuls les patients ayant présenté des résultats négatifs à cette détection pourront être traités par RUCONEST. Il conviendra de répéter le test pour la détection des anticorps IgE une fois par an ou après 10 administrations.

Comme pour tout produit à base de protéines recombinantes administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une observation minutieuse afin de déceler tout symptôme d'hypersensibilité tout au long de la période d'administration du médicament.

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de RUCONEST ont été évaluées dans deux études randomisées en double-aveugle (1205 et 1304) et leur phase d'extension en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE) chez des patients présentant un angioedème héréditaire.

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 explique 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 troisième crise ; à partir de la quatrième 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.

Aucune étude versus comparateur actif, notamment l'icatibant (FIRAZYR) et l'inhibiteur de C1 estérase humaine (BERINERT) n'est actuellement disponible.

RUCONEST, conestat alfa est un analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase humaine (rhC1INH) produit à partir du lait de lapines transgéniques. Sa prescription nécessite la réalisation d'un acte biologique avant son instauration afin de déceler la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin. Seuls les patients ayant présenté des résultats négatifs à cette détection pourront être traités par RUCONEST. Il conviendra de répéter le test pour la détection des anticorps IgE une fois par an ou après 10 administrations..

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ($>1\%$) ont été : céphalée, douleurs abdominales, troubles du système reproducteur (troubles menstruels et gonflement du scrotum), troubles cutanés (érythème, prurit, rash).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'angioœdème 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, notamment BERINERT et FIRAZYR.

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 du Plan national Maladies Rares 2010-2014.

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

La spécialité RUCONEST n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin identifié, ce d'autant que le produit, comme FIRAZYR et BERINERT, n'est pas auto-administrable par le patient et que son utilisation ne semble pas possible en situation d'urgence compte tenu du fait qu'elle est réservée aux patients ayant préalablement été testés négativement à une recherche d'anticorps.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez l'adulte présentant un angioœdème 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).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2, 3}

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.

² Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

³ EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

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 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 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 sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR).

RUCONEST a démontré son efficacité en termes de délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes des crises d'AOH et représente une alternative aux autres traitements des crises d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).

4.4. Population cible

La population cible de RUCONEST correspond aux patients avec crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) et un déficit en inhibiteur de la C1 estérase ne présentant pas d'anticorps IgE contre des protéines de lapin.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioedème non histaminiques⁴, 1000 patients présentaient un angioedème héréditaire, en 2007,
- parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase,
- la proportion de patient avec anticorps IgE contre des allergènes de lapin ou susceptible d'en développer n'est pas connue.

Compte tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles relatives aux formes qui relèvent d'un traitement par RUCONEST, sa population cible ne peut être établie qu'avec incertitude. Néanmoins, les données précitées et les avis d'experts permettent d'estimer le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1 estérase 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.

⁴ CREAK « les angio-oedèmes non histaminiques » L. Bouillet, 1/07/2007.