HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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	**B06AC02 (Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire)**
Motif de l'examen	**Extension d'indication**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**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.**

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

SMR	**Important**
ASMR	**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,** **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.**
ISP	**FIRAZYR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique**
Place 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.**

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'angiœdème héréditaire (AOH) chez les adultes[1], **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

[1] 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[2,3].
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[4,5]. 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)[6]. 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.

[2] Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Allergy 2017; 12 :300-13.
[3] Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 124.
[4] Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 118.
[5] Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immuno 2010 ; 6 :19.
[6] 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) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine[7]) *CSL Behring SA*	Oui	Angiœdème 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	**ASMR III** 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)[8] *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 (**ASMR V)** par rapport aux traitements déjà disponibles. **ASMR V** 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).

[7] 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.
[8] 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

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

Indication	FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angiœdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)
Date de l'avis (motif de la demande)	04/01/2012 (Modification des conditions d'inscription : modification du RCP autorisant l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions)
SMR	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[9].

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.
METHODOLOGIE	
Déroulement de l'étude	2 groupes d'analyse selon le stade de développement pubertaire : • Patients au stade prépubertaire (stade I de la classification de Tanner) ; • Patients au stade pubertaire ou postpubertaire (stades II à V de la classification de Tanner). 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). Les patients devaient recevoir le traitement par icatibant dans les 12 heures suivant l'apparition des symptômes (crise faible, modérée ou sévère). 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. Administration sous-cutanée unique d'icatibant le Jour 1, suivis téléphoniques réalisés 24 à 48 heures après traitement. 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.

Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion :
	• Enfants ou adolescents âgés entre 2 et < 18 ans lors de la 1ère crise d'AOH traitée avec icatibant dans le cadre de cette étude
	  o au stade prépubertaire et au stade pubertaire/postpubertaire avec une crise d'AOH aigüe au niveau cutané, abdominal ou laryngé,
	  o au stade pubertaire/postpubertaire avec AOH traités dans le cadre de cette étude, mais pas pour une crise.
	• Ayant un angioedème héréditaire de type I ou II dont le diagnostic pouvait être documenté par des antécédents :
	  o Antécédents familiaux ;

[9] 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.

	o Manifestations caractéristiques d'une crise ; o Crises récurrentes ; o Antécédent de déficience en C1-INH ; o Et exclusion des autres formes d'angioedèmes. <u>Principaux critères de non inclusion</u> : • Diagnostic d'une autre forme d'AOH ; • Traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les 7 jours précédant le traitement ; • Utilisation d'une contraception hormonale dans les 90 jours précédant le traitement ; • Utilisation d'androgènes.
Produit et dosages étudiés	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.
Critères de jugement	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. Le délai jusqu'au soulagement des symptômes était défini comme la durée (en heures) nécessaire pour observer une amélioration de 20 % des symptômes. Le score d'évaluation des symptômes reposait sur une échelle de 5 grades : ➢ 0=aucun ; absence de symptôme, ➢ 1=léger (aucun à léger impact sur les activités quotidiennes) ➢ 2=modérée (impact modéré sur les activités quotidiennes) ➢ 3=sévère (impact sévère sur les activités quotidiennes) ➢ 4=très sévère (impact très sévère sur les activités quotidiennes) 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. 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. 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. Autres critères d'évaluation de l'efficacité : 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) 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). Soulagement du symptôme primaire : date et temps à partir duquel une amélioration globale du patient était notée
Méthode de randomisation	Sans objet.
Taille de l'échantillon	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)
Ayant terminé les évaluations jusqu'au Jour 8, n (%)	11 (100,0)	21 (100,0)	32 (100,0)
Ayant terminé l'étude, n (%)	8 (72,7)	0	8 (25,0)
Sortis prématurément de l'étude, n (%)	0	3 (14,3)	3 (9,4)
En cours	3 (27,3)	18 (85,7)	21 (65,6)
Principale raison de sortie prématurée, n (%)			
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)
Age à la sélection, moyenne (ET)	7,5 (3,14)	13,1 (1,58)	11,2 (3,49)
Age au moment du traitement, moyenne (ET)	8,6 (2,97)	14,3 (1,66)	12,3 (3,48)
Groupe d'âge au moment du traitement			
< 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)
Sexe, n (%)			
Homme	6 (54,5)	13 (61,9)	19 (59,4)
Femme	5 (45,5)	8 (38,1)	13 (40,6)
Poids corporel (kg), moyenne (ET)	36,0 (14,75)	60,2 (14,05)	51,8 (18,27)
IMC (kg/m^2)	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)
Antécédents familiaux d'AOH, n (%)			
Oui	10 (90,9)	19 (90,5)	29 (90,6)
Non	1 (9,1)	2 (9,5)	3 (9,4)
Délai depuis le diagnostic (année)			
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)
Délai depuis la dernière crise (mois)			
n	10	19	29
Moyenne (ET)	7,65 (6,65)	16,98 (21,72)	13,77 (18,38)
Type de la dernière crise d'AOH, n (%)			
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
1er quartile	1,0	1,0	1,0
3ème 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
Patients ayant rapporté au moins un EI	2 (18,2)	9	7 (33,3)	23	9 (28,1)	32
Patients ayant rapporté au moins un EI lié au traitement	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[10].

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).

[10] 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 1ers 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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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[11] 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,

[11] 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'angiœdème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait été estimé à 850 patients en 2007[12].
Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris[13], 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 12ème Journée Scientifique et Médicale du centre national de référence des angiœdèmes (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'angiœdème 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.

[12] HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 8/07/2009. BERINERT 500 U.
[13] A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12ème Journée Scientifique et Médicale du CREAK , Besançon, Mars 2018.

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

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