

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 17 avril 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 15 mai 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.***lanadelumab****TAKHZYRO 300 mg, solution injectable****B/1 (CIP : 34009 301 659 3 5)**

Laboratoire SHIRE FRANCE

Code ATC	B06AC05 (Autres médicaments utilisés dans l'angio-œdème héréditaire)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée ¹	« TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication dans un périmètre restreint

¹ Le laboratoire revendique une prise en charge dans un périmètre restreint : en prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants de plus de 12 ans, adolescents et adultes présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de premières lignes, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

SMR	<p>Important dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2^{de} intention).</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de TAKHZYRO (lanadelumab) par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines, exprimé en taux mensuel de crises (critère de jugement principal), - de l'absence de donnée comparative robuste versus un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison était envisageable, - de la portée limitée, compte tenu de leur caractère exploratoire, des résultats observés en termes de qualité vie, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge, - du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparait favorable, avec toutefois un recul d'administration inférieur à 1 an, - de la praticité de son mode d'administration en sous-cutanée, <p>la Commission estime que TAKHZYRO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits par voie orale (2^{de} intention).</p>
ISP	TAKHZYRO est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TAKHZYRO doit être utilisé uniquement chez des patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois.</p> <p>TAKHZYRO est un traitement préventif de fond de 2^{de} intention chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), au même titre que CINRYZE. La place de TAKHZYRO par rapport à celle de CINRYZE ne peut être précisée, en l'absence de donnée comparative.</p> <p>Le choix doit être guidé par le profil de tolérance de ces 2 médicaments, leurs modalités d'administration (administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de TAKHZYRO versus administration IV pour CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase humaine issu de plasma nanofiltré) et les préférences du patient.</p> <p>La Commission souligne que le recul d'utilisation de TAKHZYRO est actuellement limité à moins d'un an.</p> <p>TAKHZYRO n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention, chez des patients naïfs de traitements préventifs administrés par voie orale.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2018 Plan de gestion des risques Suivi particulier de pharmacovigilance : étude d'extension (HELP-04) en ouvert pour évaluer la tolérance et l'efficacité au long cours dans la prévention des crises aiguës d'AOH (cf. paragraphe 09.5).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	ATU de cohorte octroyée le 29/08/2018, début effectif le 08/10/2018 ² . Médicament orphelin : 9/11/2018 Médicament à prescription hospitalière.
Classification ATC	2019 B Sang et organes hématopoïétiques B06 Autres médicaments utilisés en hématologie B06AC Autres médicaments utilisés dans l'angio-œdème héréditaire B06AC05 Lanadelumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité TAKHZYRO 300 mg, solution injectable à base de lanadelumab, administrée par voie sous-cutanée, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Le laboratoire revendique un service médical rendu important dans une indication restreinte, à savoir la prévention systématique des crises d'angioedème chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

Le lanadelumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 recombinant entièrement humain produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Le lanadelumab permet un contrôle soutenu de l'activité de la kallikréine plasmatique, ce qui limite la génération de bradykinine chez les patients atteints d'AOH.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus. »

04 POSOLOGIE

« La dose initiale recommandée est de 300 mg de lanadelumab toutes les 2 semaines. Chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement, une réduction de la dose de 300 mg de lanadelumab toutes les 4 semaines peut être envisagée, en particulier chez les patients de faible poids. »

² Indication de l'ATU de cohorte : prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II chez les patients âgés de 12 ans et plus, lorsque les traitements indiqués dans la prévention de routine sont inefficaces ou indisponibles.

TAKHZYRO n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH.

Oubli de doses

Si une dose de TAKHZYRO est oubliée, il convient d'indiquer au patient d'administrer la dose dès que possible en maintenant un intervalle d'au moins 10 jours entre les doses.

Populations spécifiques

Sujets âgés

L'âge ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance rénale grave. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence sur l'exposition au lanadelumab ou le profil de sécurité. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TAKHZYRO chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

TAKHZYRO est destiné exclusivement à une administration par voie sous-cutanée (SC). »

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_{3,4}. L'angioedème héréditaire à C1-INH normal (type III), du à une augmentation de l'activité kininogénase responsable d'une production accrue de bradykinine, touche essentiellement les femmes : il est favorisé par l'hyperoestrogénie due à la prise de contraceptifs oraux ou durant la grossesse. Il est associé à des mutations soit du gène codant pour le facteur 12, soit du gène codant pour le plasminogène⁵.

La plupart des crises surviennent spontanément, sans raison apparente, mais certains événements peuvent les déclencher. La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Les éléments

³ Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 12 :300-13.

⁴ Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 124.

⁵ Ophanet Inserm. Angioedème héréditaire. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Septembre 2018.

déclenchants les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes^{6,7}. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

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

Pour le traitement à court terme des crises modérées, l'acide tranexamique (EXACYL) est utilisé hors AMM⁸. L'administration intraveineuse de concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) ou l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR) sont indiquées dans les crises sévères, en particulier laryngées. Les corticoïdes sont inefficaces.

Avant une intervention nécessitant un geste invasif mineur, il n'est pas recommandé de recourir à un traitement préventif mais de traiter en cas de survenue d'une crise³. L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises. En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Le danazol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes et son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique n'en font pas un traitement de choix chez la femme.

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

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose en 1^{ère} intention sur l'administration de macroprogestatif chez la femme, ou d'acide tranexamique (utilisé hors AMM)³ ou de danazol (DANATROL), ce dernier n'étant pas recommandé chez l'enfant et la femme, compte tenu de ses effets androgéniques⁹. CINRYZE a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de fond préventif au long terme 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.

Le besoin médical dans la prévention à long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus est couvert par différents médicaments, dont l'un est utilisé hors AMM, un autre n'est pas adapté au traitement de la femme et de l'enfant. Il existe un seul concentré d'inhibiteur de la C1 estérase ayant l'AMM, CINRYZE, issu de plasma nanofiltré, dont l'administration se fait par voie I.V, positionné dans la stratégie thérapeutique après les traitements préventifs par voie orale.

Il existe donc un besoin médical de disposer d'alternative efficace et bien tolérée, d'administration plus pratique que la voie I.V, dans le contexte d'un traitement préventif à long terme. Les risques de rupture d'approvisionnement avec des conséquences sur la morbi-mortalité existent avec les médicaments inhibiteurs de la C1 estérase (cf. paragraphes 09.3 et 010).

⁶ Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 118.

⁷ Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6:19.

⁸ Site Orphanet. L'angioedème héréditaire. Mise à jour août 2011.

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose en 1^{ère} intention sur l'administration de macroprogestatif chez la femme, ou d'acide tranexamique (hors AMM)³ ou de danazol (DANATROL)¹⁰, lequel est contre indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les patients ayant un cancer. CINRYZE a une place restreinte en tant que traitement de fond préventif au long terme 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.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CINRYZE (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) ¹¹ Shire	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)	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 (AOH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH).	Coll.
		06/12/2017 (Extension d'indication chez l'enfant)			
	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.	25/07/2018 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge, chez les adultes et les adolescents, de la crise d'angioedème, de la prévention avant une intervention de la crise d'angioedème et dans la prévention systématique de la crise sévère et récidivante d'angioedème héréditaire.	

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

¹¹ Plasma nanofiltré

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

Dans la prévention à long terme des crises d'AOH chez les patients âgés de 12 ans et plus, en 2^{de} intention, le comparateur cliniquement pertinent est CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase humaine). L'indication AMM de CINRYZE, limitée aux patients 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, est plus restreinte que celle de TAKHZYRO. Par ailleurs, CINRYZE peut être administré dès l'âge de 6 ans dans la prévention à long terme des crises d'AOH, contre l'âge de 12 ans pour TAKHZYRO.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (01/2019)	Sans condition
Etats-Unis	Oui (08/2018)	Sans condition
Royaume-Uni	En cours (prévu pour 09/2019)	Patients intolérants ou insuffisamment protégés avec androgènes
Espagne, Italie, Pays-Bas	En cours (prévu pour 2020)	-
Canada	En cours (prévu pour 06/2019)	Sans condition

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- Une étude de phase III (DX-2930-03 – HELP-03) d'efficacité et de tolérance, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, sur une durée de 26 semaines¹².
- Une étude de phase III (DX-2930-04 – HELP-04) multicentrique, non comparative, en ouvert, d'extension d'évaluation de la tolérance à long terme et la durabilité de la réponse au traitement, sur une durée de 1 an, dans laquelle des données d'efficacité exploratoires ont été collectées¹³. Cette étude est toujours en cours. Le laboratoire a fourni une analyse des données de suivi disponibles au 1/09/2017 (cf. paragraphe 9.2.1.2).

¹² Banerji A. et al, Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. A Randomized Clinical Trial, JAMA 2018;320(20):2108-21.

¹³ Reidl et al., An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension, Clin Transl Allergy 2017; 7:36.

- Une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer lanadelumab aux alternatives thérapeutiques disponibles en prophylaxie au long cours dans l'AOH (cf. paragraphe 9.1.2).
- Une analyse intermédiaire au 19/04/2019 des patients suivis dans le cadre de l'ATU (cf. paragraphe 9.3.1).

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus placebo

Référence	Etude HELP-03 (NCT02586805) ¹²
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, en double-aveugle
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (premier patient inclus) : 3/03/2016. Durée de traitement par patient = 182 jours (6 mois) Fin de l'étude (dernier patient ayant complété l'étude) : 13/04/2017
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité (objectif principal) et la tolérance (objectif secondaire) du lanadelumab pour la prévention des crises d'AOH.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - homme ou femme de ≥ 12 ans, - ayant un AOH (type I ou II) dont le diagnostic a été documenté par l'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o historique clinique documenté cohérent avec un AOH ; o résultats des tests diagnostiques, obtenus au cours de la période de pré-inclusion (4 semaines), confirmant l'AOH de type I ou II : <ul style="list-style-type: none"> ▪ niveau de C1-INH fonctionnel $< 40\%$ de la normale ▪ ou niveau de C1-INH fonctionnel $40-50\%$ de la normale et niveau de C4 $<$ à la normale ; o présence de l'un des critères suivants : âge aux premiers symptômes ≤ 30 ans, antécédents familiaux d'AOH de type I ou II, niveau de composé C1q du complément normal ; - ayant présenté au moins 1 crise d'AOH confirmée par l'investigateur au cours des <u>4 semaines</u> de la période de pré-inclusion. <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic concomitant d'une autre forme d'angioedème chronique et récurrent. - Exposition à un IEC ou à tout médicament contenant des œstrogènes avec une absorption systémique, au cours des 4 semaines précédant la sélection. - Exposition à des androgènes au cours des 2 semaines précédant la période de pré-inclusion. - Utilisation d'une prophylaxie de long-terme pour l'AOH au cours des 2 semaines précédant la période de pré-inclusion (C1-INH, androgènes atténués ou anti-fibrinolytiques) ou d'une prophylaxie à court terme dans les 7 jours.
Cadre et lieu de l'étude	126 patients dans 41 sites dans 6 pays (Allemagne, Canada, Etats-Unis, Italie, Jordanie et Royaume-Uni).
Produits étudiés	<p>Au début de la phase de traitement (J0), les patients étaient randomisés dans l'un des 4 groupes pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le lanadelumab administré à la dose de 300 mg/2 semaines en SC¹⁴, - le lanadelumab administré à la dose de 300 mg/4 semaines en SC¹⁵, - le lanadelumab administré à la dose de 150 mg/4 semaines en SC (posologie hors AMM), - le placebo administré en SC toutes les 2 semaines. <p>En cas de crise, les patients pouvaient avoir recours à des C1-Inhibiteurs en traitement d'urgence à la demande.</p>
Schéma de	Cette étude comprenait 4 phases :

¹⁴ Posologie initiale recommandée dans l'AMM

¹⁵ Posologie AMM recommandée chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement.

<p>l'étude</p>	<p>La phase de sélection permettait aux patients traités par prophylaxie au long-terme, de suivre une période de sevrage de 2 semaines avant d'entrer dans la phase de pré-inclusion.</p> <p>Figure 1 : schéma de l'étude</p> <p>Les patients non traités par une prophylaxie au long-terme, ou ayant terminé les 2 semaines de sevrage, entraient dans la phase de pré-inclusion de 4 semaines pour déterminer la fréquence des crises d'AOH, laquelle déterminait l'inclusion ou non du patient dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 crise d'AOH : éligible pour inclusion dans l'étude à la fin des 4 semaines de pré-inclusion. - ≥ 3 crises d'AOH avant la fin des 4 semaines : entrée directement dans l'étude. - pas de crise : restait dans la phase de pré-inclusion pour 4 semaines supplémentaires. A l'issue des 8 semaines de pré-inclusion, le patient était éligible pour inclusion si ≥ 2 crises d'AOH. <p>Les patients éligibles pour l'inclusion étaient randomisés et entraient dans la phase de traitement pour recevoir l'un des 4 traitements sur une durée de 26 semaines. Les patients recevaient la 1^{ère} dose de traitement à J0 et étaient suivis jusqu'à 2 semaines après la dernière dose.</p> <p>Les patients qui terminaient la phase de traitement, pouvaient entrer dans la phase d'extension de l'étude (HELP-04). Les patients acceptant de participer à la phase d'extension HELP-04 recevaient la 1^{ère} dose de traitement en ouvert à la 26^{ème} semaine (J182) de l'étude HELP-03. Les patients ne souhaitant pas entrer dans la phase d'extension entraient dans une phase de suivi de 8 semaines.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude (de 0 à 182 jours) exprimé en taux mensuel de crises.</p>
<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</p>	<p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le nombre de crises nécessitant un traitement d'urgence, confirmées par les investigateurs de 0 à 182 jours exprimé en taux de crises par mois; • le nombre de crises modérées ou sévères, confirmées par les investigateurs de 0 à 182 jours exprimé en taux de crises par mois; • le nombre de crises confirmées par les investigateurs de 14 à 182 jours exprimé en taux de crises par mois. <p>Une analyse complémentaire (analyse de sensibilité post-hoc) a été réalisée afin d'évaluer le taux de crises une fois atteint l'état d'équilibre, défini comme la période entre le jour 70 et le jour 182 sur la base des données de pharmacocinétique. Le lanadelumab a une demi-vie d'environ 14 jours, ainsi les concentrations et donc l'exposition au produit étaient à l'état d'équilibre au jour 70.</p>
<p>Critères de jugement exploratoires</p>	<p>L'évaluation de la qualité de vie (cf. paragraphe 9.1.4). A noter que certains critères de jugement exploratoires n'ont pu être analysés faute d'événements survenu de 0 à 182 jours dans les 2 groupes, à savoir le taux de crises conduisant à une visite aux urgences ou une hospitalisation, le taux de crises conduisant à une hospitalisation, le taux de crises laryngées.</p>
<p>Taille de</p>	<p>Le nombre de patients a été déterminé pour le critère de jugement principal, sur la base</p>

l'échantillon	<p>des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un nombre moyen de 0,3 crise/semaine dans le groupe placebo soit un nombre moyen de 7,8 crises de 0 à 182 jours, - une diminution de 60% du nombre de crises d'AOH dans le groupe lanadelumab comparativement au groupe placebo de 0 à 182 jours, - un ratio de randomisation de 1:1,5 entre groupe actif et placebo, - un taux de sortie d'étude/données manquantes de 10%. <p>Avec une puissance d'au moins 95% et un seuil de significativité de 5% (test unilatéral significatif pour $p < 0,025$), 24 patients devaient être inclus dans chaque groupe lanadelumab et 36 patients dans le groupe placebo, soit un total de 120 patients (soit environ 80 patients recevant le lanadelumab et 40 patients recevant le placebo).</p>
Méthode de randomisation	<p>Ratio de randomisation 2:1 (groupe lanadelumab (tous dosages) : groupe placebo). Les patients du groupe lanadelumab étaient ensuite randomisés (ratio 1:1:1) pour recevoir l'une des 3 doses suivantes : 300 mg/2 semaines, 300 mg/4 semaines ou 150 mg/4 semaines. Le taux mensuel de crises pendant la phase de pré-inclusion (1-<2 crises/4 semaines ; 2-<3 crises/4 semaines ; ≥ 3 crises/4 semaines) était le seul critère de stratification appliqué lors de la randomisation.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Le critère principal et les critères secondaires ont été testés, selon une séquence hiérarchique prenant en compte la multiplicité des tests, dans cet ordre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le taux mensuel de crises confirmées de 0 à 182 jours (critère principal) ; - le taux mensuel de crises confirmées nécessitant un traitement d'urgence de 0 à 182 jours ; - le taux de crises confirmées modérées ou sévères de 0 à 182 jours ; - le taux de crises confirmées de 14 à 182 jours. <p>Il n'y avait pas d'ordre hiérarchique entre les 3 groupes lanadelumab (300 mg/2 semaines, 300 mg/4 semaines et 150 mg/4 semaines) mais entre les 4 critères pour chacun des groupes lanadelumab versus placebo pris séparément. Ainsi, pour un dosage, le résultat d'un critère n'était testé que si le résultat du critère précédent était significatif pour cette comparaison. Toutefois, pour maintenir le risque d'erreur de type I global à 5%, le niveau de significativité considéré pour chaque test a été divisé par 3 (3 comparaisons lanadelumab <i>versus</i> placebo). Le seuil de significativité appliqué était donc de 0,0167 pour chaque comparaison (méthode de Bonferroni-Holm).</p> <p>La méthode d'analyse statistique utilisée était la même pour les 4 critères. Un modèle de régression de Poisson a été utilisé pour comparer les groupes lanadelumab au placebo. Le modèle a été ajusté sur la fréquence des crises à la baseline par l'inclusion du taux mensuel de crises mesuré pendant la phase de pré-inclusion (critère de stratification de la randomisation) comme effet fixe. Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole pour le critère principal (ex : âge, sexe, groupe de poids et IMC, fréquence des crises à la baseline, type d'AOH, type de prophylaxie, antécédent de crises laryngées). Les critères exploratoires ont été étudiés par analyse descriptive, incluant les intervalles de confiance à 95% et n'ont pas fait l'objet de tests statistiques.</p>
Population d'analyse	<p>Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population ITT (Intent-to-Treat) définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les analyses de tolérance ont été conduites sur la population de tolérance, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>

Résultats :

► Effectifs des patients

Un total de 159 patients a été sélectionné pour participer à l'étude dont 126 ont été randomisés et 125 ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT), dont :

- 84 patients dans les groupes lanadelumab,
 - 28 patients dans le groupe lanadelumab 150 mg/4 semaines (posologie hors AMM aussi les résultats de ce groupe ne sont pas présentés),
 - 29 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines¹⁵,
 - 27 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/2 semaines¹⁴,
- 41 patients dans le groupe placebo.

Un total de 113 (90,4%) patients a terminé l'étude et 109 (87,2%) ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude d'extension long terme HELP-04. Le motif principal de sortie d'étude était le retrait du consentement (n=7 ; 5,6%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les femmes étaient majoritaires (70,4%). L'âge médian à l'inclusion était de 42,4 ans [min 12 ; max 73]. Un taux de 8,0% (n=10) des patients avaient moins de 18 ans. Les patients avaient en majorité un AOH de type I (90,4%) ou de type II (9,6%). L'AOH était sévère avec un nombre médian de 24 crises/an sur les 12 mois précédant l'inclusion. La majorité d'entre eux avaient des antécédents de crise laryngée (64,8%) et recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude (56%). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes de traitement à l'exception du sexe (moins d'hommes (17,1%) dans le groupe placebo par rapport au groupe lanadelumab (35,7%)) et de la fréquence des crises. Malgré la stratification, la fréquence des crises à l'inclusion n'était pas complètement équilibrée entre groupes. Une explication pourrait être que la strate la plus haute était sans limite supérieure (≥ 3 attaques/4 semaines).

Tableau 1 : Caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion (population ITT)

	Placebo N=41	Lanadelumab			Total N=84	TOTAL N=125
		150 mg/ 4s N=28	300 mg/ 4s N=29	300 mg/ 2s N=27		
Age à l'apparition des symptômes de la maladie, n (%)						
Moyenne (ET)	11,2 (8,2)	12,0 (8,8)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)	13,8 (9,6)	13,0 (9,2)
Médiane (min-max)	8,0 (2-41)	10,5 (1-40)	12,0 (1-49)	14,0 (2-43)	12,5 (1-49)	12,0 (1-49)
Type d'AOH, n (%)						
Type I	38 (92,7)	25 (89,3)	27 (93,1)	23 (85,2)	75 (89,3)	113 (90,4)
Type II	3 (7,3)	3 (10,7)	2 (6,9)	4 (14,8)	9 (10,7)	12 (9,6)
Antécédent de crise laryngée, n (%)						
Oui	27 (65,9)	17 (60,7)	17 (58,6)	20 (74,1)	54 (64,3)	81 (64,8)
Nombre de crises au cours du dernier mois, n (%)						
Moyenne (ET)	4,2 (3,98)	4,6 (5,95)	3,8 (3,51)	3,0 (2,79)	3,8 (4,31)	3,9 (4,19)
Médiane (min-max)	3,0 (0-15)	3,0 (0-30)	2,0 (0-14)	2,0 (0-12)	3,0 (0-30)	3,0 (0-30)
Nombre de crises au cours des 3 derniers mois, n (%)						
Moyenne (ET)	11,5 (10,8)	12,6 (17,2)	9,9 (10,1)	7,7 (7,5)	10,1 (12,4)	10,5 (11,8)
Médiane (min-max)	8,0 (0-44)	9,0 (0-90)	5,0 (1-42)	6,0 (0-28)	6,5 (0-90)	7,0 (0-90)
Nombre de crises au cours des 12 derniers mois, n (%)						
Moyenne (ET)	45,5 (43,4)	47,1 (68,6)	37,1 (35,5)	22,2 (18,2)	35,6 (46,5)	38,8 (45,6)
Médiane (min-max)	30,0 (0-185)	34,0 (2-365)	24,0 (1-140)	20,0 (0-72)	24,0 (0-365)	24,0 (0-365)
Taux mensuel de crises pendant la phase de pré-inclusion						
Moyenne (ET)	4,02 (3,3)	3,22 (1,8)	3,71 (2,5)	3,52 (2,3)	3,48 (2,2)	3,66 (2,6)
Médiane (min-max)	3,0 (1-14,7)	3,2 (1-6,7)	3,0 (1-10,5)	3,1 (1-9)	3,0 (1-10,5)	3,0 (1-14,7)
N (%) de patients avec						
1-<2 crises/mois	12 (29,3)	10 (35,7)	9 (31,0)	7 (25,9)	26 (31,0)	38 (30,4)
2-<3 crises/mois	8 (19,5)	3 (10,7)	5 (17,2)	6 (22,2)	14 (16,7)	22 (17,6)
≥ 3 crises/mois	21 (51,2)	15 (53,6)	15 (51,7)	14 (51,9)	44 (52,4)	65 (52,0)
Traitement antérieur de prophylaxie à long-terme, n (%)						
C1-INH seul	22 (53,7)	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (40,7)	38 (45,2)	60 (48,0)
Traitement oral	1 (2,4)	2 (7,1)	1 (3,4)	0 (0,0)	3 (3,6)	4 (3,2)
C1-INH et traitement oral	1 (2,4)	1 (3,6)	1 (3,4)	3 (11,1)	5 (6,0)	6 (4,8)
Aucun	17 (41,5)	16 (57,1)	9 (31,0)	13 (48,1)	38 (45,2)	55 (44,0)

► Critère de jugement principal

A l'inclusion, le taux mensuel moyen de crises était similaire entre les groupes de traitement (soit 3,66 crises/mois). Sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,526 crise/mois (IC95% [0,358 ; 0,771]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,257 crise/mois (IC95% [0,145 ; 0,458]) dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,967 crise/mois (IC95% [1,640 ; 2,358]) dans le groupe placebo.

Tableau 2 : Réduction du taux de crises confirmées de 0 à 182 jours (population ITT)

	Placebo N=41	Lanadelumab	
		300 mg/ 4 semaines N=29	300 mg/ 2 semaines N=27
Taux de crises de 0 à 182 jours de traitement (crises/mois)			
Moyenne (ET)	2,455 (2,079)	0,604 (0,801)	0,309 (0,505)
Médiane	1,69	0,45	0,15
Min-max	0,0-8,3	0,0-2,9	0,0-1,8
Moyenne des moindres carrés (ET)	1,967 (0,182)	0,526 (0,103)	0,257 (0,076)
IC95%	[1,640 ; 2,358]	[0,358 ; 0,771]	[0,145 ; 0,458]
Comparaison versus placebo			
% réduction versus placebo	-	-73,271	-86,921
IC95%	-	[-82,379 ; -59,456]	[-92,828 ; -76,150]
p	-	<0,001	<0,001

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Taux de crises confirmées par les investigateurs nécessitant un traitement d'urgence, de 0 à 182 jours

A l'inclusion, le taux mensuel médian de crises nécessitant un traitement d'urgence était similaire entre les groupes de traitement avec : 3,00 crises/mois [min 0,0- max 10,5] dans le groupe 300 mg/4 semaines, de 2,87 crises/mois [min 0,0-max 9,0] dans le groupe 300 mg/2 semaines et 2,27 crises/mois [min 0,0-max 14,7] dans le groupe placebo.

Sur la période de traitement, le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence (moyenne des moindres carrés) a été de 0,423 crise/mois, IC95% [0,276 ; 0,648] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,208 crise/mois, IC95% [0,109 ; 0,396] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,637 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Réduction du taux de crises nécessitant un traitement d'urgence (population ITT)

	Placebo N=41	Lanadelumab	
		300 mg/ 4 semaines N=29	300 mg/ 2semaines N=27
Taux mensuel de crises nécessitant un traitement d'urgence de 0 à 182 jours de traitement (crises/mois)			
Moyenne (ET)	2,212 (2,156)	0,508 (0,793)	0,263 (0,505)
Médiane	1,46	0,15	0,00
Min-max	0,0-8,3	0,0-2,9	0,0-1,8
Moyenne des moindres carrés (ET)	1,637 (0,169)	0,423 (0,092)	0,208 (0,068)
IC95%	[1,337 ; 2,005]	[0,276 ; 0,648]	[0,109 ; 0,396]
Comparaison versus placebo			
% réduction versus placebo	-	-74,169	-87,299
IC95%	-	[-83,733 ; -58,983]	[-93,494 ; -75,204]
p	-	<0,001	<0,001

Taux de crises modérées ou sévères¹⁶, confirmées par les investigateurs de 0 à 182 jours

A l'inclusion, le taux mensuel médian [min-max] de crises modérées à sévères était similaire entre les groupes de traitement avec : 1,93 crises/mois [0,0-7,6] dans le groupe 300 mg/4 semaines, 1,75 crises/mois [0,0-8,6] dans le groupe 300 mg/2 semaines et 1,93 crises/mois [0,0-9,3] dans le groupe placebo. Sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères (moyenne des moindres carrés) a été de 0,325 crise/mois, IC95% [0,199 ; 0,529] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,202 crise/mois, IC95% [0,106 ; 0,386] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,216 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo.

¹⁶ La définition de la sévérité des crises d'AOH était : faible : inconfort faible, modérée : limitation faible à modérée des activités, une assistance peut être nécessaire, sévère : limitation importante des activités, une assistance est nécessaire.

Tableau 4 : Réduction du taux de crises modérées ou sévères (de 0 à 182 jours ; population ITT)

	Placebo N=41	Lanadelumab	
		300 mg/ 4semaines N=29	300 mg/ 2semaines N=27
Taux mensuel de crises modérées ou sévères de 0 à 182 jours de traitement (crises/mois)			
Moyenne (ET)	1,418 (1,252)	0,374 (0,551)	0,246 (0,482)
Médiane	1,22	0,00	0,00
Min-max	0,0-6,5	0,0-2,3	0,0-1,7
Moyenne des moindres carrés (ET) IC95%	1,216 (0,139) [0,971 ; 1,522]	0,325 (0,081) [0,199 ; 0,529]	0,202 (0,067) [0,106 ; 0,386]
Comparaison versus placebo			
% réduction versus placebo	-	-73,285	-83,394
IC95%	-	[-84,316 ; -54,496]	[-91,618 ; -67,099]
p	-	<0,001	<0,001

Taux mensuel de crises confirmées par les investigateurs de 14 à 182 jours

A l'inclusion, le taux mensuel moyen de crises (estimé au cours de la phase de pré-inclusion) était similaire entre les groupes de traitement (3,66 crises/mois). Sur la période de traitement de 14 à 182 jours, le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,489 crise/mois (IC95% [0,326 ; 0,734]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,218 crise/mois (IC95% [0,115 ; 0,414]) dans le groupe 300 mg/2 semaines, versus 1,988 crises/mois (IC95% [1,652 ; 2,391]) dans le groupe placebo.

Tableau 5 : Réduction du taux de crises confirmées par les investigateurs de 14 à 182 jours (population ITT)

	Placebo N=41	Lanadelumab	
		300 mg/ 4 semaines N=29	300 mg/ 2 semaines N=27
Taux de crises de 14 à 182 jours de traitement (crises/mois)			
Moyenne (ET)	2,342 (2,011)	0,558 (0,770)	0,307 (0,604)
Médiane	1,66	0,33	0,00
Min-max	0,0-8,2	0,0-3,0	0,0-2,7
Moyenne des moindres carrés (ET) IC95%	1,988 (0,187) [1,652 ; 2,391]	0,489 (0,101) [0,326 ; 0,734]	0,218 (0,071) [0,115 ; 0,414]
Comparaison versus placebo			
% réduction versus placebo	-	-75,377	-89,008
IC95%	-	[-84,115 ; -61,833]	[-94,325 ; -78,707]
p	-	<0,001	<0,001

9.1.2 Comparaison indirecte versus CINRYZE

Référence NCT02586805	Report for Indirect Comparison, Time to first attack after Day 0, 14 and 70
Type de l'étude	Comparaison indirecte
Date et durée de l'étude	Septembre 2018
Objectifs de l'étude	Comparer lanadelumab aux alternatives thérapeutiques disponibles en prophylaxie au long cours dans l'AOH.
Critère de jugement principal	Nombre de crises par mois.
METHODE	
Stratégie de recherche des publications	La revue systématique de la littérature a suivi les étapes suivantes : 1. recherche exhaustive et systématique de la littérature publiée; 2. sélection systématique d'études pertinentes fondées sur des critères d'inclusion et d'exclusion explicites; 3. extraction des données pertinentes des études éligibles pour évaluer les preuves cliniques comparatives de HAE La recherche dans les bases de données électroniques a été réalisée le 29 juin 2017.
Source	Les bases de données suivantes ont été explorées :

<p>d'information</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE et embase (à l'aide de embase.com) • MEDLINE in-process (en utilisant PubMed.com) • La Bibliothèque Cochrane, <p>Les actes de la conférence des 2 dernières années (2016-2017) ont également fait l'objet d'une recherche afin d'identifier les études d'intérêt achevées récemment ou en cours. La liste comprend les conférences suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique : www.eaaci.org • Collège américain d'allergie, d'asthme et d'immunologie : www.aaaai.org • Congrès mondial sur les allergies : www.worldallergy.org • Société européenne pour l'immunodéficience : www.esid.org <p>Des recherches supplémentaires ont été effectuées à l'aide des sites Web des autorités et du registre des essais. Les sites Web internationaux suivants ont été consultés afin d'identifier toute information pertinente :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Institut national pour l'excellence de la santé et des soins (NICE) • Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) • Consortium écossais du médicament (SMC) • Groupe de la stratégie pharmaceutique du pays de Galles (AWMSG) <p>Les bibliographies des revues systématiques clés et des méta-analyses ont également été examinées afin de garantir que nos recherches initiales prenaient en compte toutes les études cliniques pertinentes. Seules les études publiées en anglais ont été incluses et extraites.</p>
<p>Stratégie de sélection des études</p>	<p>Etape 1 : Le criblage primaire (niveau 1) a été effectué par 2 examinateurs indépendants. Toute incertitude concernant l'inclusion d'études était vérifiée par un relecteur principal. Etape 2 : Les articles en texte intégral ont été obtenus pour des études potentiellement pertinentes identifiées par la présélection de titres et de résumés. Celles-ci ont été examinées de manière indépendante par 2 examinateurs. Toute incertitude concernant l'inclusion d'études était vérifiée et jugée par un 3^{ème} relecteur indépendant. Etape 3 : Les données ont été extraites par un examinateur et un second relecteur a vérifié les erreurs par rapport au rapport de l'étude d'origine. Plusieurs publications identifiées pour la même population de patients et les paramètres qui rapportaient des données pour la même intervention étaient liées et extraites comme une référence unique. Etape 4 : Une évaluation descriptive de la qualité des essais contrôlés randomisés et non randomisés inclus a été réalisée par 2 examinateurs indépendants à l'aide de critères conformes aux recommandations en vigueur.</p>
<p>Méthodologie d'analyse</p>	<p>L'ACI retenue reposait sur les données des études sélectionnées et sur un modèle bayésien avec algorithme Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Un modèle à effets fixes a été utilisé, afin de vérifier l'hypothèse d'effet-traitement fixe entre les études. L'efficacité relative a été estimée à l'aide de modèles d'effet sur le traitement, permettant de synthétiser des données de comparaison directes et indirectes dans une analyse, tout en tenant compte de la corrélation résultant d'essais portant sur plusieurs bras. Une approche bayésienne a été utilisée pour saisir l'incertitude des paramètres du modèle tout en préservant la corrélation entre les effets du traitement.</p> <p>Le paramètre d'intérêt (le taux de crises d'AOH), a été estimé à l'aide des méthodes MCMC. 100 000 itérations initiales ont été rejetées en tant que période de « rodage », qui a été évaluée en exécutant 3 chaînes en utilisant différentes valeurs de départ, puis en vérifiant la convergence en utilisant à la fois la statistique de Brooks–Gelman–Rubin et des tracés de densité postérieure. Une fois la convergence réalisée, 100 000 échantillons supplémentaires ont été générés à partir de la distribution postérieure pour estimer les effets du traitement et des intervalles de crédibilité à 95% (ICr).</p> <p>Les analyses ont été réalisées sur la base des données individuelles lorsque c'était possible.</p>

► Résultats

Au total, 13 études comparant des traitements de prise en charge de l'AOH ont été identifiées. Hormis les études HELP-03 et CHANGE¹⁷ (CINRYZE versus placebo), les études portaient sur

¹⁷ Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363(6):513-22.

des traitements ne disposant pas d'indication en prévention au long cours. Seules les études HELP-03 et CHANGE ont donc été retenues.

Dans la comparaison indirecte des taux de crises par cycle de traitement de 28 jours, les patients traités par prophylaxie par lanadelumab ont eu moins de crises par mois que les patients recevant un placebo, de même que ceux traités par CINRYZE IV 1 000 UI toutes les 2 semaines. La prophylaxie par lanadelumab, administrée à raison de 300 mg toutes les 2 semaines ou 4 semaines a significativement amélioré la fréquence des crises par mois versus CINRYZE IV 1 000 UI 2 fois par semaine (« CINRYZE IV ») et par rapport au placebo. Par rapport au placebo, le taux de crises par mois était également significativement amélioré pour CINRYZE IV [ratio du taux de crises médian : 0,49 ; IC95% [0,40 à 0,60]].

Tableau 6 : Comparaison indirecte -Ratio des taux de crise par mois (Modèle à effet fixes)^a

	Lanadelumab 300 mg SC /2s	Lanadelumab 300 mg SC /4s	Cinryze IV 1,000 IU 2x/s	Placebo
Lanadelumab 300 mg SC /2s		0,49 (0,26 - 0,93)*	0,27 (0,14 - 0,51)*	0,13 (0,07 - 0,24)*
Lanadelumab 300 mg SC /4s	2,03 (1,07 - 3,85)†		0,54 (0,34 - 0,86)*	0,27 (0,18 - 0,40)*

^a Les valeurs représentent les ratios de taux de crises médians (intervalle de confiance de 95% [CrI]) du lanadelumab (lignes 1 à 2) par rapport au traitement de comparaison et au placebo (colonnes 2 à 5). Un «*» indique une amélioration significative avec lanadelumab (ligne) par rapport au comparateur (colonne); Un '†' indique une amélioration significative du comparateur (colonne) par rapport au lanadelumab (ligne); L'inclusion de la valeur «1» dans le ICr indique que le ratio de risque n'est pas statistiquement significative

9.1.3 Qualité de vie

Les résultats de qualité de vie disponibles, exploratoires, sont issus de l'étude HELP-03 (étude double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et de l'analyse intermédiaire (cut-off : 01/09/2017) de l'étude d'extension HELP-04 (cf. paragraphe 9.2.1.2 pour la méthode).

La qualité de vie a été évaluée via l'échelle AE-QoL (échelle spécifique validée de l'angioedème héréditaire « Angioedema Quality of Life »^{18,19,20}).

Dans l'étude HELP-3, une différence >6 points (différence minimale cliniquement pertinente de 6 points pré-spécifiée au protocole) était observée pour chaque domaine évalué entre le groupe placebo et chacun des groupes lanadelumab 300 mg/4 semaines et lanadelumab 300 mg/2semaines. Le pourcentage de patients traités par lanadelumab montrant une amélioration cliniquement pertinente du score total AE-QoL par rapport au groupe placebo était de 81% (OR par rapport au placebo = 7,2 IC95%= [2,2 ; 23,4]) et 63% (OR = 2,9 ; IC 95% = [1,1 ; 8,1]) dans les groupes de patients traités par 300 mg de lanadelumab toutes les 2 semaines et 4 semaines respectivement, contre 37% des patients du groupe placebo.

Dans l'étude HELP-4, pour les patients issus de l'étude HELP-03, une réduction du score total et des scores de chaque domaine de l'échelle AE-QoL a été observée par rapport à l'inclusion après 6 mois de suivi, à l'exception du domaine « fatigue/humeur ». Ces baisses de scores correspondaient à une amélioration de la qualité de vie. Sur la période de suivi de 6 mois, une réduction importante du score moyen de l'échelle AE-QoL et pour chacun des domaines a été observée chez les patients issus du groupe placebo de l'étude HELP-03, mettant en évidence une

¹⁸ Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. Allergy 2012;67(10):1289-98.

¹⁹ Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Allergy 2016 ;71(8):1203-9.

²⁰ Échelle de 17 questions regroupées en 4 domaines : fonctionnement, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition. Pour chaque item, une note est attribuée entre 0 et 4 points selon une échelle de Likert à 5 points.

amélioration de la qualité de vie mesurée par cette échelle suite à l'instauration d'un traitement par lanadelumab.

Pour les patients nouvellement inclus dans l'étude, une réduction des scores moyens pour chaque domaine et sur l'ensemble de l'AE-QoL était observée par rapport à l'inclusion après les 6 premiers mois de suivi. Cet effet était particulièrement marqué pour les domaines « peur/honte » et « fonctionnement ». Une amélioration cohérente de la qualité de vie a été observée chez les patients traités par le lanadelumab au cours de l'étude HELP-03, chez les patients provenant du groupe placebo de HELP-03 et traités pour la 1^{ère} fois par le lanadelumab dans l'étude HELP-04 ainsi que chez les patients nouvellement inclus dans l'étude HELP-04.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Durant le programme de développement clinique, un total de 257 patients a été exposé au lanadelumab.

9.2.1.1 Données tolérance de l'étude versus placebo sur 26 semaines (HELP-03)

Un total de 125 patients constituait la population de tolérance, (définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement) dont : 84 patients dans les groupes lanadelumab (dont respectivement 28, 29 et 27 patients dans les groupes lanadelumab 150 mg/4 semaines, 300 mg/4 semaines et 300 mg/2 semaines) et 41 patients dans le groupe placebo. Un total de 106 (84,8%) patients ont été exposés au traitement d'étude durant 26 semaines et ont reçu un total de 13 doses de traitement.

► Résumé des TEAE (*Treatment Emergent Adverse Event* ; hors crises d'AOH)

Au total, 76/84 (90,5%) patients dans les 3 groupes lanadelumab ont présenté au moins 1 TEAE versus 31/41 (75,6%) patients dans le groupe placebo. Il y a eu 685 TEAE dans les groupes lanadelumab et 231 TEAE dans le groupe placebo.

Un total de 50 patients sur 84 (59,5%) a présenté au moins un TEAE considéré comme lié au traitement par les investigateurs dans les groupes lanadelumab (totalisant 419 TEAE).

Un total de 8 patients sur 84 (9,5%) traités par lanadelumab a présenté un TEAE sévère (grade ≥ 3), dont : 2/28 (7,1%) patients du groupe 150 mg/4 semaines, 4/29 (13,8%) patients du groupe 300 mg/4 semaines, 2/27 (7,4%) patients du groupe 300 mg/2 semaines et 4/41 (9,8%) du groupe placebo. Un total de 4 patients sur 84 (4,8%) des groupes lanadelumab ont présenté chacun 1 TEAE grave, dont :

- 3/29 (10,3%) patients du groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines ont présenté chacun 1 TEAE grave (trouble bipolaire grave, polynéphrite grave, lésion au ménisque modérée qui a été considérée comme non liée au traitement d'étude),
- 1/27 (3,7%) patients du groupe 300 mg/2 semaines a présenté 1 TEAE grave sur le site du cathéter qui a été considéré comme non lié au traitement d'étude.

Les **TEAE les plus fréquents** ($\geq 5\%$ des patients traités par lanadelumab) étaient :

- Douleur au site d'injection (51,9% dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 29,3% dans le groupe placebo)
- Infection des voies respiratoires supérieures (37,0% versus 26,8%)
- Céphalées (33,3% versus 19,5%)
- Érythème au site d'injection (7,4% versus 2,4%)
- Ecchymoses au site d'injection (3,7% versus 0%)
- Vertiges (3,7% versus 0%)

Un total de 19/27 (70,4%) patients ont présenté au moins un **TEAE considéré comme lié au traitement** dans le groupe lanadelumab 300 mg/2 semaines versus 14/41 (34,1%) patients dans le groupe placebo. Les TEAE les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) considérés comme étant reliés au traitement par lanadelumab étaient :

- Douleur au site d'injection (51,9% dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 26,8% dans le groupe placebo)
- Erythème au site d'injection (7,4% versus 2,4%)
- Céphalées (11,1% versus 2,4%)

Un total de 4/84 patients traités par lanadelumab (4,8%) ont présenté au moins un **TEAE grave** versus aucun dans le groupe placebo, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Au total, 2 patients (1 sous anadelumab et 1 sous placebo) ont présenté des TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement.

9.2.1.2 Données de tolérance de l'étude d'extension (HELP-04)

Référence	Etude d'extension (HELP-04) NCT02741596 ¹³
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, d'extension à long terme en ouvert de l'étude de phase III HELP-03
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (premier patient inclus) : 26 mai 2016. Durée de traitement par patient : 30 mois. Fin de l'étude : étude toujours en cours Cut-off des résultats présentés: 29/09/2017 (analyse intermédiaire incluant les données rapportées jusqu'au 1 ^{er} septembre 2017 – database Lock : 29 septembre 2017))
Objectifs de l'étude	Evaluer la tolérance (principal) et l'efficacité (secondaire) à long-terme du lanadelumab pour la prévention des crises d'AOH.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients issus de l'étude HELP-03, - l'étude a inclus des nouveaux patients qui n'avaient pas participé à l'étude HELP-03 mais répondaient aux critères d'éligibilité de l'étude HELP-04, similaires à ceux de HELP-03, à l'exception, notamment de la fréquence minimale de crises requise (1 crise/12 semaines pour HELP-04 versus 1 crise/4 semaines pour HELP-03). Les patients n'ayant pas pu être inclus dans l'étude HELP-03 en raison d'une fréquence de crises trop faible pouvaient être inclus dans l'étude HELP-04. - homme ou femme de ≥ 12 ans, - ayant un AOH (type I ou II) documenté par l'ensemble des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o historique clinique documenté cohérent avec un AOH ; o résultats des tests diagnostiques, obtenus au cours de la période de pré-inclusion (ou au cours de l'étude HELP-03), confirmant l'AOH de type I ou II : <ul style="list-style-type: none"> ▪ niveau de C1-INH fonctionnel <40% de la normale ▪ ou niveau de C1-INH fonctionnel 40-50% de la normale et niveau de C4 < à la normale ; o présence de l'un des critères suivants : âge aux premiers symptômes ≤ 30 ans, antécédents familiaux d'AOH de type I ou II, niveau de composé C1q du complément normal ; - ayant présenté au moins 1 crise d'AOH confirmée par l'investigateur au cours des <u>12 semaines</u> de la période de pré-inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	212 patients dans 44 sites (Amérique du Nord, Europe ²¹ et Moyen-Orient).
Produits étudiés	Tous les patients inclus recevaient le lanadelumab 300 mg/2 semaines en SC sur une durée totale de 30 mois. Afin d'étudier l'impact de la fréquence d'administration, les sujets reconduits après l'étude DX-2930-03 ont reçu une 1 ^{ère} dose après l'inclusion dans HELP-04 puis n'ont reçu la 2 ^{ème} dose qu'après leur 1 ^{ère} récurrence de crise d'AOH ("dose-and-wait"). Les patients nouvellement inclus recevaient la dose de 300mg toutes les 2 semaines dès l'inclusion. Contrairement à l'étude HELP-03, l'auto-administration était autorisée après la 2 ^{ème} dose et après une formation adaptée.

²¹ Aucun patient en France.

Schéma de l'étude	
Critère de jugement principal	Tolérance du lanadelumab à long-terme.
Critères de jugement secondaires	Principaux critères de jugement d'efficacité secondaires (résultats non présentés dans le présent avis) : <ul style="list-style-type: none"> • le nombre de crises au cours de la période de traitement bi-mensuel (pour les patients issus de l'étude HELP-03, la période de durée variable entre les 2 1^{ères} doses n'a pas été prise en compte) • le délai avant la survenue de la première récurrence de crise chez les patients issus de l'étude HELP-03. <p>La mesure de la qualité de vie était un critère tertiaire exploratoire (cf. paragraphe 9.1.3).</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de patients à inclure n'a pas fait l'objet d'un calcul statistique. Il était prévu que 150 à 250 patients soient inclus dont : jusqu'à 150 patients issus de l'étude HELP-03 et environ 100 nouveaux patients. L'étude visait à inclure au moins 15 patients âgés de 12 à 17 ans, dont environ 10 patients issus de l'étude HELP-03.</p>
Méthode de randomisation	<p>Sans objet.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Aucun test d'hypothèse formel n'a été effectué.</p>
Population d'analyse	<p>L'ensemble des analyses ont été faites sur la population de tolérance, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de lanadelumab au cours de l'étude HELP-04. Les patients de la population de tolérance ont été analysés globalement et séparément dans les sous-populations définies selon qu'ils sont issus de HELP-03 ou nouvellement inclus. Dans certaines analyses, ceux issus de HELP-03 sont identifiés en fonction du bras de HELP-03 dans lequel ils avaient été randomisés et ceux nouvellement inclus en fonction du type de prophylaxie au long cours antérieure.</p>

Résultats :

► Effectifs des patients

L'analyse de tolérance porte sur 212 patients traités par lanadelumab. : 109 patients issus de l'étude HELP-03 et 103 patients nouvellement inclus dans l'étude HELP-04. Un total de 159 patients (75% des patients de HELP-04) ont été exposés au lanadelumab au moins 1 an.

Au *cut-off* du 1/09/2017, parmi les 212 patients de la population de tolérance :

- 2 patients (0,9%) avaient terminé la période de traitement
- 197 patients (92,9%) continuaient l'étude, dont 195 (92,0%) participant depuis au moins 6 mois à l'étude,
- 13 patients (6,1%) étaient sortis de l'étude.

Les raisons de sortie de l'étude étaient principalement : le retrait du consentement du patient (5 patients – 2,4%) et la survenue d'événements indésirables (5 patients – 2,4%).

La durée d'exposition au traitement a dépassé 6 mois pour 92,0% patients inclus et 9 mois pour 31,6% des patients inclus.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires à celles de ceux inclus dans l'étude HELP-03. La population était constituée majoritairement de femmes (67,5%). L'âge moyen à l'inclusion était de 40,7 ± 15,73 ans [min 12 ; max 76]. Un taux de 9,9% (n=21) des patients étaient âgés de moins de 18 ans et 5,2% (n=11) des patients avaient 65 ans et plus.

Une majorité de patients avait un AOH de type I (89,2%) et 9,9% des patients avaient un AOH de type II. Le nombre médian de crises/an était de 22 avant inclusion. La majorité des patients présentaient des antécédents de crise laryngée (61,3%) et recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude (50,0% un C1-INH seul, 5,7% un traitement oral et 3,3% des patients recevaient un C1-INH associé à un traitement oral). Au cours de la phase de pré-inclusion, les patients (reconduits et nouvellement inclus) avaient un taux de crises médian de 3,05 crises/mois [min 0,0-max 15,4]. Respectivement 11,8%, 34,9%, 14,2% et 39,2% des patients avaient présenté 0, 1-<2, 2-<3 ou ≥3 crises/mois.

► Résultat d'efficacité (critère secondaire)

Au cut-off du 1 septembre 2017 (analyse intermédiaire), 92% des patients étaient traités depuis au moins 6 mois et 31,6% depuis au moins 9 mois jusqu'à 16 mois dans le cadre de l'étude HELP-04. L'efficacité de lanadelumab 300mg/2semaines semble maintenue au long court avec une réduction du nombre de crises d'AOH par mois quelle que soit la sous population analysée, en médiane et pour pratiquement tous les patients (changement maximum presque toujours négatif) pour atteindre un nombre médian de 0 crises/mois dans une majorité des sous populations, signifiant que au moins la moitié des patients n'a présenté aucune crise pendant le suivi de HELP-04.

► Analyse de la tolérance

L'incidence des différents types de TEAE était similaire entre les 2 groupes de patients issus de l'étude HELP-03 et nouvellement inclus. Au cut-off du 29/09/2017, 85,8% des patients ont présenté au moins un TEAE.

Tableau 7 : TEAE les plus fréquents et intensité (incidence ≥5% ; hors TEAE de crise d'AOH ; population de tolérance)

		Patients issus de l'étude HELP-03 N=109 n (%)	Patients nouvellement inclus N=103 n (%)	Total N=212 n (%)
Ecchymose au site d'injection	faible	4 (3,7)	12 (11,7)	16 (7,5)
Erythème au site d'injection	faible	11 (10,1)	13 (12,6)	24 (11,3)
Douleur au site d'injection	faible	33 (30,3)	41 (39,8)	74 (34,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	modérée	12 (11,0)	9 (8,7)	21 (9,9)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	faible	8 (7,3)	7 (6,8)	15 (7,1)
	modérée	18 (16,5)	11 (10,7)	29 (13,7)
Céphalée	modérée	12 (11,0)	10 (9,7)	22 (10,4)

Les TEAE liés au traitement ont concerné moins de patients issus de l'étude HELP-03 (33%) que de patients nouvellement inclus (51,5%). La majorité des TEAE était d'intensité faible ou modérée. Un taux de 9,9% des patients ont présenté au moins un TEAE sévère (grade ≥3). Les TEAE graves étaient peu fréquents, concernant 3,8% des patients et aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par lanadelumab.

Les TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquents (2,4% des patients concernés). Aucun patient n'est décédé.

Conformément au protocole, l'auto-administration était possible. La plupart des patients (159 sur 212 soit 75%) ont été capables de s'auto-administrer au moins une fois le lanadelumab. Cent trente (130) patients (62,2%) se sont auto-administrés pour plus de 50% des doses, dont 63 patients (30,1%) pour ≥ 90% des doses. La majorité des 3157 doses administrées dans l'étude ont été auto-administrées (56,4%), soit sur le site investigateur (1127 doses) soit au domicile (655

doses). Aucun signal en termes d'efficacité ou de tolérance n'a été mis en évidence en lien avec l'auto-administration.

9.2.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

9.2.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents (52,4 %) associés au TAKHZYRO qui ont été observés étaient les réactions au site d'injection (RSI), notamment une douleur au site d'injection, un érythème au site d'injection et une ecchymose au site d'injection. Parmi ces RSI, 97% étaient d'intensité légère, 90% ont disparu en 1 jour après leur apparition avec une durée médiane de 6 minutes.

Une réaction d'hypersensibilité (un prurit léger à modéré, une gêne et des fourmillements dans la langue) a été observée (1,2%). »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Le risque important identifié est : hypersensibilité

Les risques importants potentiels sont : immunogénicité, hépatotoxicité

Les informations manquantes sont :

- Données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique
- Données de sécurité à long terme dans la population adulte
- Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1 Données issues de l'ATU de cohorte

TAKHZYRO a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée le 29/08/2018, qui a débuté le 8/10/2018, avec une fin de l'ATU de cohorte fixée par l'ANSM au 13/03/2019. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, la dose initiale recommandée de TAKHZYRO était de 300 mg toutes les 2 semaines. Une fréquence d'administration de 300 mg toutes les 4 semaines pouvait être envisagée chez certains patients bien contrôlés, notamment les patients n'ayant pas eu de crise depuis plus de 6 mois, chez les patients de faible poids corporel (<40 kg) en cas d'effets indésirables²².

► Effectifs des patients

Au total, 81 patients, répartis sur 16 centres français, ont été inclus dans l'ATU de cohorte (ATUc). A noter l'ajout dans la population d'analyse d'un patient âgé de 11 ans, soit un âge inférieur à celui autorisé dans l'ATUc, qui a bénéficié du traitement dans le cadre d'une ATU nominative (ATUn).

Sur ces 82 patients, 78 ont débuté un traitement par TAKHZYRO (77 patients ATUc et 1 patient ATUn). Cette population constitue la population de référence pour l'évaluation de la tolérance. Une analyse de l'efficacité a été réalisée sur les patients ayant bénéficié d'au moins une visite de suivi soit 35 patients.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La population de tolérance (n=78) était constituée majoritairement de femmes (70,5%). L'âge médian était de 41,7 ans [min 11,74 – max 78,89]. Un taux de 9,0 % (n=7/78) des patients avaient moins de 18 ans et 10,3% (n=8/78) avaient 65 ans et plus. Le sous-groupe des 35 patients avec

²² Cette règle d'ajustement de doses n'est pas strictement identique à celle de l'AMM qui permet une réduction de la fréquence d'administration chez les patients avec une absence stable de crise sous traitement.

au moins une visite de suivi était comparable à la population de tolérance, avec une majorité de femmes (68,6%), d'âge médian à l'inclusion de 37,3 ans [min 17,47 – max 66,45]. Un taux de 2,9% (n=1/35) des patients avaient moins de 18 ans et 5,7% (n=2/35) avaient 65 ans et plus.

Dans la population de tolérance (n=78), respectivement 89,7%, 9,0% et 1,3% des patients présentaient un AOH de type I, II et III (C1-inhibiteur normal). La proportion de crises laryngées lors des 3 crises les plus sévères sur les 6 derniers mois avant la demande d'accès au traitement était de 7,6 %. Au cours des 6 mois précédant la demande d'accès au traitement, les patients avaient présenté un taux médian de 12 crises [min 1 - max 99], avec la majorité des patients (35,2%) ayant eu entre 13 et 24 crises pendant cette période, soit 2 à 4 crises par mois. La grande majorité des patients recevait un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'entrée dans l'ATU (92,3%). Il s'agissait d'un inhibiteur de C1 pour 30,8% des patients, un traitement oral pour 59,0% des patients et une association d'un inhibiteur de C1 avec un traitement oral pour 3,8% des patients.

Dans le sous-groupe des 35 patients avec au moins une visite de suivi, respectivement 82,9%, et 17,1% des patients présentaient un AOH de type I et II. La proportion de crises laryngées pour les 3 crises les plus sévères sur les 6 derniers mois avant la demande d'accès au traitement était de 6,7%. Au cours des 6 mois précédant la demande d'accès au traitement, les patients avaient présenté un taux médian de 19 crises [min 1 - max 99], avec la majorité de patients (36,7%) ayant eu entre 13 et 24 crises pendant cette période, soit 2 à 4 crises par mois.

La grande majorité des patients recevait un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'entrée dans l'ATU (91,4%). Il s'agissait d'un inhibiteur de C1 pour 42,9% des patients, un traitement oral pour 11,4% des patients et un inhibiteur de C1 plus un traitement oral pour 5,7% des patients. Le sous-groupe de patients avec visite de suivi était comparable à la population rejointe à l'exception d'un nombre médian de crises dans les 6 derniers mois plus élevé (19 versus 12). La stratégie thérapeutique mise en place était similaire, avec une différence concernant l'utilisation des traitements au sein de la prophylaxie à long terme en monothérapie (42,9% versus 30,8% d'utilisation des inhibiteurs de C1).

► Exposition au traitement et suivi

Un total de 78 patients ont reçu au moins une injection de TAKHZYRO. Le sous-groupe de 35 patients a été évalué après avoir été exposé à TAKHZYRO pendant en moyenne 81,3 jours. Un total de 33 patients ont été suivis à 3 mois, dont 2 patients qui ont bénéficié d'un suivi à 6 mois. Un total de 2 patients (sur 35) ont arrêté le traitement avant la visite de suivi à 3 mois (l'un pour survenue d'une grossesse, nécessitant un arrêt de traitement conformément au RCP ; et l'autre pour événement indésirable, à savoir une réaction locale importante au point d'injection de nature inflammatoire évoluant sur 3 à 4 jours après chacune des 3 injections).

A la 1^{ère} visite de suivi à 3 mois, 1 seul patient sur 33 a eu un espacement de dose (300mg/4 semaines) suite à un événement indésirable (crampes). Les 32 autres patients (97,0%) ont maintenu une posologie de 300mg/2 semaines.

► Résultats d'efficacité

Les données disponibles à la date de l'analyse concernent la survenue des crises d'AOH. A la demande d'accès au traitement, le nombre moyen de crises mensuelles (estimé sur les 6 derniers mois avant cette demande) était de 2,68 crises/mois (SD : 2,49) pour la population de tolérance (n=78) et de 3,44 crises/mois dans le sous-groupe des 35 patients avec visite de suivi.

Le nombre moyen mensuel de crises était de 0,23 crises/mois sur l'ensemble du suivi qui était de durée moyenne 81,3 jours.

Tableau 8 : Données d'efficacité - Population des patients avec visite de suivi dans le cadre d'ATU

Population avec visite de suivi N=35	
Nombre moyen de crises mensuelles à la demande d'accès (crises/mois)	
Moyenne (SD)	3,44 (3,28)
Nombre moyen de crises mensuelles entre la demande d'accès au traitement et le début du traitement (crises/mois)	
Moyenne (SD)	1,10 (1,42)
Nombre moyen de crises mensuelles entre le début du traitement et la première visite de suivi à 3 mois (crises/mois)	
Moyenne (SD)	0,20 (0,53)
Nombre moyen de crises mensuelles sur l'ensemble du suivi* (crises/mois)	
Moyenne (SD)	0,23 (0,55)
Nombre moyen de crises traitées sur l'ensemble du suivi* (crises/mois)	
Moyenne (SD)	0,16 (0,51)
Patients libres de crise au cours du suivi :	
n (%)	26/35 (74,3)

* suivi moyen de 81,3 jours.

Lors du suivi, la proportion observée de patients libres de toute crise tout au long du suivi était de 74,3% (26/35). Sur la période de traitement, le nombre moyen mensuel de crises ayant nécessité un traitement d'urgence a été de 0,16 crise/mois.

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

► Résultats de tolérance

Au cours de la période couverte par l'ATU de cohorte, un total de 78 patients a reçu au moins une injection de TAKHZYRO. A la date du 19 avril 2019, 20 cas ont été notifiés et enregistrés dans la base de données de Pharmacovigilance du laboratoire totalisant 38 événements indésirables (EI). Parmi les 38 événements indésirables enregistrés aucun n'a été considéré comme grave par les investigateurs. La classe d'organes la plus fréquente dans les cas notifiés a été « les troubles généraux et anomalies au site d'administration » (16/38 EI, 41,0%), puis « les lésions, intoxications et complications liées aux procédures », « les affections de la peau et du tissu sous-cutané », « les affections gastro-intestinales » qui totalisaient chacune 4/38 EI (10,5%). Les effets les plus souvent rapportés étaient les réactions au site d'injection comprenant : douleurs au site d'injection, hématome au site d'injection, œdème au site d'injection, chaleur, douleur, érythème. Ces EI sont considérés comme « fréquents » dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de TAKHZYRO. Les données collectées au cours de la période couverte par l'ATU de cohorte n'ont pas identifié de nouveau risque. Aucun effet ayant entraîné un décès n'a été signalé.

9.3.2 Tensions d'approvisionnement sur CINRYZE et BERINERT²³

Depuis mai 2017, la distribution des inhibiteurs de C1 humain (CINRYZE et BERINERT²³) utilisés dans le traitement et la prévention de l'angioœdème héréditaire est contingentée en raison des tensions d'approvisionnement sur ces médicaments dérivés du sang (cf. paragraphe 010 Place dans la stratégie thérapeutique)²⁴.

²³ BERINERT est indiqué dans « Angio-œdème héréditaire de type I et II (AEH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës. »

²⁴ 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.

09.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TAKHZYRO repose sur les données suivantes :

- Une étude de phase III d'efficacité et de tolérance (DX-2930-03 – HELP-03), multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, sur une durée de 26 semaines²⁵.
- Une étude de phase III d'extension de tolérance à long terme et d'évaluation de la durabilité de la réponse au traitement (DX-2930-04 – HELP-04), non comparative, en ouvert, sur une durée de 1 an dans laquelle des données d'efficacité ont été collectées²⁶. Cette étude est toujours en cours et une analyse des données de suivi disponibles au 1/09/2017 a été fournie. Un total de 212 patients ont été inclus et traités par lanadelumab dans l'étude d'extension : 109 patients étaient issus de l'étude HELP-03 (n=33 patients avaient reçu le placebo, n= 26 patients avaient reçu le lanadelumab 150 mg / 4 semaines, n= 25 patients avaient reçu le lanadelumab 300 mg / 4 semaines, n= 25 patients avaient reçu le lanadelumab 300 mg / 2 semaines) et 103 patients étaient nouvellement inclus dans l'étude HELP-04. La durée d'exposition au traitement a dépassé 6 mois pour 92,0% patients inclus et 9 mois pour 31,6% des patients inclus.
- Une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer lanadelumab aux alternatives thérapeutiques disponibles en prophylaxie au long cours dans l'AOH, notamment CINRYZE. Ses résultats, uniquement exploratoires, suggèrent que la prophylaxie par lanadelumab, administrée à raison de 300 mg toutes les 2 semaines ou 4 semaines améliore la fréquence des crises par mois versus CINRYZE IV 1 000 UI 2 fois par semaine (« CINRYZE IV »).
- Les données du suivi de l'ATU portant sur 82 patients, dont 78 ont débuté un traitement par TAKHZYRO, avec une analyse spécifique sur les patients ayant bénéficié d'au moins une visite de suivi soit 35 patients.

► Efficacité

L'étude comparative versus placebo a randomisé 126 patients, dont 125 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) : 41 patients dans le groupe placebo et 84 patients dans les groupes lanadelumab :

- 28 patients dans le groupe lanadelumab 150 mg/4 semaines (posologie hors AMM dont les résultats ne sont pas présentés),
- 29 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines (posologie recommandée chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement),
- 27 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/2 semaines (posologie initiale recommandée de l'AMM),

Un total de 113 (90,4%) patients a terminé l'étude et 109 (87,2%) ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude d'extension long terme HELP-04.

Les femmes étaient majoritaires (70,4%). L'âge médian à l'inclusion était de 42,4 ans [min 12 ; max 73] (8,0% (n=10) des patients < 18 ans). Les patients avaient en majorité un AOH de type I (90,4%) ou de type II (9,6%). Le nombre médian de crises/an était de 24 sur les 12 mois précédant l'inclusion. La majorité d'entre eux avaient des antécédents de crise laryngée (64,8%) et 56% recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude. Un taux de 44% était naïfs de traitement.

A l'inclusion, le taux mensuel moyen de crises était similaire entre les groupes de traitement (soit 3,66 crises/mois). Sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,526 crise/mois (IC95% [0,358 ; 0,771]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,257 crise/mois (IC95% [0,145 ; 0,458]) dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,967 crise/mois (IC95% [1,640 ; 2,358]) dans le groupe placebo (critère de

²⁵ Banerji A. et al, Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. A Randomized Clinical Trial, JAMA 2018;320(20):2108-21.

²⁶ Reidl et al., An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension, Clin Transl Allergy 2017; 7:36.

jugement principal). TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises par rapport au placebo de 73,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 86,9% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré que sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence (moyenne des moindres carrés) a été de 0,423 crise/mois, IC95% [0,276 ; 0,648] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,208 crise/mois, IC95% [0,109 ; 0,396] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,637 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence par rapport au placebo de 74,2% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 87,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

Le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères (moyenne des moindres carrés) a été de 0,325 crise/mois, IC95% [0,199 ; 0,529] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,202 crise/mois, IC95% [0,106 ; 0,386] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,216 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères par rapport au placebo de 73,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 83,4% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

Sur la période de traitement de 14 à 182 jours, le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,489 crise/mois (IC95% [0,326 ; 0,734]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,218 crise/mois (IC95% [0,115 ; 0,414]) dans le groupe 300 mg/2 semaines, versus 1,988 crises/mois (IC95% [1,652 ; 2,391]) dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises par rapport au placebo de 75,4% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 89,0% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

L'étude d'extension suggère un maintien de l'efficacité préventive de TAKHZYRO administré à la posologie de 300 mg/2 semaines au long cours, toutefois les données sont exploratoires. Compte tenu de leur caractère exploratoire, les résultats en termes de qualité de vie ont une portée limitée.

Dans le cadre des ATU, parmi les 78 patients ayant reçu au moins une injection de TAKHZYRO, une analyse de l'efficacité porte sur un sous-groupe de 35 patients exposés à TAKHZYRO pendant une durée moyenne de 81,3 jours, donc inférieure au suivi dans le cadre de l'étude de phase III. Les données du suivi des ATU de TAKHZYRO, dont la Commission souligne la qualité et l'intérêt, ne remettent pas en cause les résultats observés dans l'étude de phase III.

► Tolérance

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents imputables au traitement étaient du type : céphalées, douleur au site d'injection (effet plus fréquent, 51,9% dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 29,3% dans le groupe placebo) et érythème au site d'injection. Il n'a pas été rapporté de signal particulier en termes d'immunogénicité.

► Discussion

L'étude de phase III réalisée en double aveugle a comparé TAKHZYRO au placebo. Le laboratoire justifie le choix du placebo par le fait qu'une comparaison à CINRYZE administré en IV tous les 3 à 4 jours était difficilement réalisable avec le maintien du double aveugle. La Commission regrette l'absence d'étude comparative versus un comparateur actif, dans la mesure où un comparateur cliniquement pertinent est disponible. Une étude randomisée, en ouvert, comparative versus le comparateur cliniquement pertinent aurait pu être réalisée.

Le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines a d'emblée utilisé une posologie recommandée chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement, la posologie initiale recommandée dans l'AMM étant de 300 mg/2 semaines.

Les critères d'inclusion dans l'étude HELP-03 ne prévoyaient pas d'exigence en termes de sévérité de crise d'AOH au cours de la période de pré-inclusion de 4 semaines, mais uniquement en

termes de nombre de crise. Or, la sévérité de la crise et de sa localisation influencent l'attitude thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de TAKHZYRO sur la morbidité. Un impact favorable sur le parcours de soins du patient est attendu compte tenu des modalités d'administration par voie sous-cutanée avec possibilité d'auto-injection, cependant il n'a pas été fourni de données permettant de l'estimer. La Commission regrette que l'évaluation de la qualité de vie, qui est un critère important compte tenu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge, n'ait fait l'objet d'une évaluation que sur la base de critères exploratoires, sans être intégrée à l'analyse hiérarchisée, rendant inexploitable les résultats observés.

En conséquence, TAKHZYRO apporte une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

09.5 Programme d'études

L'étude de phase III DX-2930-04 (HELP-04) d'extension à long terme est en cours (rapport prévu en avril 2020).

Dans le cadre de la période post-ATU, un protocole d'étude observationnelle (SERENITI) est en cours de préparation afin de recueillir prospectivement des données d'efficacité et de tolérance en condition réelle de traitement et de suivi des patients en France, dont les principaux objectifs sont :

- évaluer l'efficacité de lanadelumab sur la survenue de crises d'AOH.
- décrire l'utilisation de lanadelumab (incluant la description de la population rejointe, les schémas d'ajustement des doses), le taux de rétention du traitement, l'efficacité de lanadelumab, sur des mesures cliniques complémentaires et des échelles de qualité de vie,
- évaluer la tolérance du lanadelumab ainsi que l'utilisation des ressources de soins.

Le rapport final est attendu pour fin 2021.

Deux études internationales (hors France) permettront de collecter des données comparables :

- EMPOWER (3-year non-interventional study of HAE in Canada & US) sur 270 patients (rapport prévu Q3 2023)
- ENABLE (3-year non-interventional study of lanadelumab in EU countries) sur 300 patients (rapport prévu Q4 2023).

TAKHZYRO fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique déposé à l'EMA, dont la finalisation est prévue en 2020, incluant les 3 études cliniques et 2 études de modélisation et simulation :

Numéro d'étude	Titre
DX-2930-03	HELP-03 Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy et Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) Population des enfants de 12 à 17 ans
DX-2930-04	HELP Study Extension (HELP-04) : An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) Population des enfants de 12 à 17 ans
DX-2930-07	An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Subjects 2 to <12 Years of Age Mise en place prevue: début 2019
	Modelling and simulation study to evaluate the use of DX-2930 in the Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in children from 2 to less than 18 years
	Extrapolation study, to evaluate the use of DX-2930 in the Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in children from 2 to less than 18 years

L'éducation thérapeutique a un rôle fondamental dans la prophylaxie des crises.

En cas de crises graves ou fréquentes d'AOH, l'administration d'un traitement de fond est recommandée, notamment dans les cas suivants : ≥ 1 crise grave par mois, gêne liée à la maladie > 5 jours par mois, antécédent d'AO laryngé, absence de traitement spécifique d'urgence à proximité. Ce traitement diffère selon le sexe du patient.

En 1^{ère} intention, chez la femme, sont envisageables : un macroprogestatif ou l'acide tranexamique (hors AMM)³. Le danazol n'est pas un traitement de choix chez la femme en raison de ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique et il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante²⁷. Chez le patient de sexe masculin, sont envisageables en 1^{ère} intention : l'acide tranexamique (hors AMM) ou le danazol. L'administration du danazol n'est pas recommandée chez l'enfant.

La durée de prescription permettant d'apprécier l'efficacité de ces traitements de fond de 1^{ère} intention administrés par voie orale doit être de l'ordre de 3 à 6 mois maximum.

Quel que soit le sexe du patient, CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase) a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de fond préventif au long terme chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. CINRYZE s'administre par voie IV.

L'existence de tensions d'approvisionnement sur CINRYZE et BERINERT a conduit le CREAK à réactualiser ses recommandations, pour définir la priorité des indications en fonction des populations (femmes enceintes, enfants) et selon les situations : traitement de la crise, traitement de fond et prophylaxie à court terme et préciser la conduite à tenir en cas de recours à des produits alternatifs aux inhibiteurs de la C1 estérase humaine²⁴.

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

Les recommandations du Centre national de référence pour l'angioœdème (CREAK) avant la pénurie étaient les suivantes²⁴.

²⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

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

Place de TAKHZYRO dans la stratégie thérapeutique du traitement préventif à long terme des crises d'AOH

TAKHZYRO doit être utilisé uniquement chez des patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois.

TAKHZYRO est un traitement préventif de fond de 2^{de} intention chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), au même titre que CINRYZE. La place de TAKHZYRO par rapport à celle de CINRYZE ne peut être précisée, en l'absence de donnée comparative.

Le choix doit être guidé par le profil de tolérance de ces 2 médicaments, leurs modalités d'administration (administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de TAKHZYRO versus administration IV pour CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase humaine issu de plasma nanofiltré) et les préférences du patient.

La Commission souligne que le recul d'utilisation de TAKHZYRO est actuellement limité à moins d'un an.

TAKHZYRO n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention, chez des patients naïfs de traitements préventifs administrés par voie orale.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

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

011.1 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 préventive.

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

► Il existe une alternative thérapeutique.

► TAKHZYRO doit être utilisé uniquement chez des patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois. TAKHZYRO est un traitement préventif de fond de 2^{de} intention chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH), au même titre que CINRYZE. TAKHZYRO n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention, chez des patients naïfs de traitements préventifs administrés par voie orale.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée,
- de sa rareté avec une population cible estimée entre 150 et 300 patients,
- du besoin médical identifié de disposer d'alternative efficace et bien tolérée, d'administration plus pratique que la voie I.V dans le contexte d'une prévention au long cours,
- de l'impact attendu en termes de morbidité,
- des résultats de qualité de vie dont la portée est limitée en raison de leur caractère exploratoire,
- de l'impact attendu sur l'organisation de soins et le parcours du patient compte tenu des modalités d'administration du médicament avec possibilité d'auto-injection, malgré l'absence de données permettant de le quantifier,

TAKHZYRO est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAKHZYRO est :

- **important dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2^{de} intention).**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de TAKHZYRO (lanadelumab) par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines, exprimé en taux mensuel de crises (critère de jugement principal),
- de l'absence de donnée comparative robuste versus un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison était envisageable,
- de la portée limitée, compte tenu de leur caractère exploratoire, des résultats observés en termes de qualité vie, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge,
- du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparaît favorable, avec toutefois un recul d'administration inférieur à 1 an,
- de la praticité de son mode d'administration en sous-cutanée,

la Commission estime que TAKHZYRO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits par voie orale (2^{de} intention).

011.3 Population cible

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris²⁸, 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^{ème} 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.

Environ 1 500 patients seraient donc atteints d'AOH en France. Aucune donnée n'a été identifiée pour estimer le nombre de ces patients éligibles à un traitement par prophylaxie au long cours. Il a été estimé que les patients nécessitant une administration en prévention au long cours par CINRYZE représenteraient une très faible proportion (10% maximum) selon avis d'expert, soit environ 150 patients²⁹. Selon un autre avis d'expert, la population cible des patients relevant d'un traitement de fond représenterait une proportion de 20%, soit 300 patients.

Estimation

Le nombre de patients nécessitant un traitement préventif au long cours serait compris entre 150 patients et 300 patients. Au sein de cette population, on ne dispose pas de données permettant d'estimer le nombre de patients âgés de plus de 12 ans présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs par voie orale, relevant d'une administration d'un traitement par TAKHZYRO ou CINRYZE.

²⁸ A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12^{ème} Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.

²⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. CINRYZE. 25/07/2018.

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2^{de} intention) et aux posologies de l'AMM,
- un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.