

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 11 juillet 2018****Inhibiteur de la C1 estérase humaine*****CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable**

B/2 (CIP : 34009 218 563 0 9)

Laboratoire SHIRE France

Code ATC	B06AC01 (Inhibiteur C1, dérivé plasmatique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire suite à une saisine en date du 17 janvier 2018 de la Direction Générale de l'Offre de Soins, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans les indications concernées

SMR	Le service médical rendu par CINRYZE reste important dans ses trois indications de l'AMM faisant l'objet de la présente réévaluation.
ASMR	Compte tenu de l'absence de nouvelle donnée clinique, la Commission estime que son appréciation précédente n'est pas modifiée, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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.
ISP	CINRYZE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>- Traitement de la crise chez l'adulte et l'adolescent La prise en charge de la crise d'AOH repose sur l'administration soit d'icatibant (FIRAZYR) en sous cutané, soit de concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatique humaine (BERINERT, CINRYZE) ou d'origine recombinante (RUCONEST) en intraveineuse lente. Leur efficacité est d'autant plus importante qu'ils sont administrés rapidement après la survenue des 1ers symptômes de la crise. L'administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de FIRAZYR présente un intérêt par rapport à l'administration I.V., en particulier dans un contexte d'urgence. La demi-vie terminale plasmatique de FIRAZYR étant d'environ 1 à 2 heures, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire. BERINERT et CINRYZE administrés sous forme I.V. ont une demi-vie beaucoup plus longue respectivement, de 36 heures et 56 heures, que FIRAZYR et RUCONEST. Les caractéristiques du conestat alfa (RUCONEST), extrait du lait de lapines transgéniques et pouvant contenir des traces de protéines de lapin, nécessite que les patients soient interrogés à propos d'une exposition préalable aux protéines de lapin et informés des signes et des symptômes évoquant une réaction allergique. Ceci est à prendre en compte dans le contexte d'une administration en urgence et n'en fait pas un traitement de 1^{ère} intention, si une alternative est disponible.</p> <p>- Traitement préventif à court terme En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé : BERINERT ou CINRYZE.</p> <p>- Traitement préventif long terme CINRYZE a une place dans le traitement préventif à long terme, en particulier en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de fond administrés par voie orale.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/06/2011 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière. Liste en sus
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B06 Autres médicaments utilisés en hématologie Autres médicaments utilisés en hématologie B06A Médicaments indiqués dans l'angioedème B06AC héréditaire B06AC01 Inhibiteur C1, dérivé plasmatique

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

02.1 Service Médical Rendu

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

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

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

► Il existe des alternatives thérapeutiques, excepté dans le traitement préventif systématique des crises d'angioedème.

► CINRYZE est un traitement de 1^{ère} intention de la crise d'angioedème héréditaire chez l'adulte et l'adolescent.

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

CINRYZE a une place dans le traitement préventif à long terme, en particulier en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de fond administrés par voie orale.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelle donnée clinique pertinente, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : CINRYZE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'angioedème héréditaire.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CINRYZE reste important dans ses trois indications de l'AMM faisant l'objet de la présente réévaluation.

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'absence de nouvelle donnée clinique, la Commission estime que son appréciation précédente¹ n'est pas modifiée, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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.

02.3 Population cible

Le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait été estimé à 850 patients en 2007².

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris³, 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.

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

Estimation

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

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

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

¹ HAS Avis de la Commission de Transparence CINRYZE en date du 20/06/2012

² HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 8/07/2009. BERINERT 500 U.

³ A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12^{ème} Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017****inhibiteur de la C1 estérase humaine*****CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable**

B/2 (CIP : 34009 218 563 0 9)

Laboratoire SHIRE

Code ATC	B02AB03 (Inhibiteur de C1)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH). Prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH), 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.»

SMR	<p>Important dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH). - la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH), 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.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du faible niveau de preuve de la démonstration d'efficacité en pédiatrie reposant sur des analyses post-hoc de sous-groupes ou des études non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, alors que la comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent était possible dans le traitement des crises d'angioedème et la prévention courte intermittente en cas de geste invasif (intervention chirurgicale, soins dentaires), - du profil de tolérance de CINRYZE, - du besoin médical identifié dans la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire impactant la qualité de vie et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, <p>La commission estime que CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'angioedème et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH).</p>
ISP	<p>CINRYZE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans ces extensions des indications en pédiatrie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.</p> <p>Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.</p>
Recommandations	<p>La commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/06/2011 Extension d'indication : 26/01/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Liste en sus
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AB Inhibiteurs de protéinases B02AB03 Inhibiteur C1

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de CINRYZE, inhibiteur de la C1 estérase humaine d'origine plasmatique, dans une extension de ses indications chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème.

Dans le cadre de son inscription chez l'adulte et l'adolescent (Avis du 20/06/2012), la Commission avait estimé que le service médical rendu par CINRYZE était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles dans la stratégie de prise en charge de l'angioedème héréditaire (AEH).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 (AEH). 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 (AEH), 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par CINRYZE doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angioedème héréditaire.

[...]

Traitement des crises d'angioedème

2 à 11 ans, > 25 kg : 1 000 unités de CINRYZE au premier signe de survenue d'une crise aiguë.

Une deuxième dose de 1 000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.

2 à 11 ans, 10 à 25 kg : 500 unités de CINRYZE au premier signe de survenue d'une crise aiguë.

Une deuxième dose de 500 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.

Prévention des crises d'angioedème avant une intervention

2 à 11 ans, > 25 kg : 1 000 unités de CINRYZE dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

2 à 11 ans, 10 à 25 kg : 500 unités de CINRYZE dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Prévention systématique des crises d'angioedème

6 à 11 ans : La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 500 unités de CINRYZE tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par CINRYZE doit être réévaluée régulièrement.

[...]

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

[...]

Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute.»

05 BESOIN MEDICAL

L'angioedème héréditaire (AEH) 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 AEH 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 AEH de type I et II repose sur le dosage du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH^{1,2}.

Chez les enfants, la plupart des crises apparaissent sans facteur déclenchant. Les éléments déclenchant les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes^{3,4}. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La suppression des facteurs déclenchant identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Chez les enfants, le traitement à court terme des crises modérées repose sur l'acide tranexamique (EXACYL, hors AMM)⁵. Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans) et BERINERT.

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 crise¹. 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 à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé. BERINERT (à administrer moins de 6 heures avant l'intervention) et à partir de l'âge

¹ Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 12 :300-13.

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

³ Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 118.

⁴ Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 :19.

⁵ Pagnier A. L'angioedème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique. *Presse Médicale* 2015 ; 44 : 89-95.

de 2 ans, CINRYZE (à administrer dans les 24 heures précédant l'intervention) ont l'AMM dans cette indication.

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose sur l'administration d'acide tranexamique (hors AMM)¹. Le danazol (DANATROL) n'est pas utilisable chez l'enfant⁶. Lorsque l'utilisation de l'acide tranexamique ne permet pas de réduire significativement la fréquence des crises, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance, une prophylaxie au long cours avec un inhibiteur de la C1-estérase peut être envisagée. En prophylaxie à long terme, seul CINRYZE à l'AMM à partir de l'âge de 6 ans.

Dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) et dans la prévention des crises avant une intervention, le besoin médical en inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'enfant est couvert. Il existe un besoin médical de disposer d'inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'enfant en prophylaxie à long terme.

⁶ 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

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

*classe pharmaco-thérapeutique

FIRAZYR (icatibant) et RUCONEST (conestat alfa) sont indiqués uniquement chez l'adulte dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème, ils ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

L'acide tranexamique est utilisé hors AMM dans le traitement à court terme des crises modérées et le traitement de fond (prophylaxie à long terme).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

BERINERT est le comparateur cliniquement pertinent dans le traitement et la prévention des poussées aiguës avant une intervention chez l'enfant âgé de plus de 2 ans.

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à CINRYZE dans la prophylaxie au long cours des crises d'angioedème.

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, Italie, Royaume-Uni, Suisse, Etats-Unis	Oui	-
Norvège	Oui	Prévention systématique des crises (traitement de fond)
Suède	Oui	Traitement des crises d'angioœdème héréditaire

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	20 juin 2012 (Inscription Collectivités)
Indications	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AEH). Prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AEH), 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.
SMR	Important
ASMR	Dans la stratégie de prise en charge de l'AEH, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité de CINRYZE dans son extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans (traitement et prévention des crises aiguës avant une intervention) ou de 6 ans (prévention systématique) sont issues de 2 études cliniques de phase III ayant inclus des patients pédiatriques et précédemment évaluées par la commission de la Transparence dans son avis d'inscription du 20 juin 2012. Il s'agit de :

- ✓ dans le traitement de la crise aiguë :

Rappel des résultats de l'étude CHANGE A : étude qui a comparé CINRYZE à un placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioœdème. Cette étude a inclus 68 patients âgés de plus de 6 ans dont 15 âgés de 6 à 17 ans. Parmi ceux-ci, 12 patients ont été traités par CINRYZE. Pour rappel, dans la population globale de l'étude, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été observée avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] avec CINRYZE versus plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], p=0,017.

Etude CHANGE 2 : étude en ouvert, non comparative qui a évalué l'utilisation répétée de CINRYZE dans le traitement des crises d'angioedème chez 113 patients âgés de plus d'un an. Les résultats du sous-groupe de 24 patients âgés de 2 à 17 ans sont présentés au paragraphe 9.1.1.1.

✓ dans la prévention de la crise aiguë :

Rappel des résultats de l'étude CHANGE B : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, et cross over (2 périodes de 12 semaines) ayant inclus 22 patients âgés de plus de 6 ans avec AEH documenté et plus de deux crises par mois. Le critère principal était le nombre total de crises d'AEH au cours de chaque période de traitement. Dans la population globale de l'étude, au cours des deux périodes, 22 crises d'AOH ont été observées (11 au cours de chacune des périodes). Le nombre de crises a été significativement diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 (\pm 5,43) crises versus 12,7 (\pm 4,8) crises, $p < 0,001$. Les résultats du sous-groupe des patients âgés de 9 à 17 ans, ne comprenant que 4 patients, ne sont pas présentés dans le présent avis.

Etude CHANGE 3 : étude d'extension de CHANGE B, non comparative portant sur 146 patients âgés de plus de un an avec antécédents d'au moins une crise d'angioedème par mois ou avec au moins un antécédent de crise laryngée. Le critère principal était la fréquence moyenne des crises d'angioedème au cours du suivi. Les résultats du sous-groupe de 23 patients âgés de 3 à 17 ans sont présentés au paragraphe 9.1.2.1.

✓ de 2 nouvelles études pédiatriques dans la prévention et le traitement de la crise d'angioedème

Etude 0624-203 : en ouvert qui a évalué l'efficacité, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de différentes doses uniques de CINRYZE dans le traitement des crises d'angioedème chez des enfants âgés de 2 à 12 ans ayant un AEH.

Etude 0624-301 : randomisée, en simple aveugle, en cross over, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 2 doses de CINRYZE pour la prévention systématique des crises d'angioedème chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un AEH.

09.1 Efficacité

9.1.1 Traitement de la crise

9.1.1.1 Résultats sur le sous-groupe de patients pédiatriques de l'étude CHANGE 2

Sur les 113 patients âgés de plus de 1 an inclus, 101 patients ont été traités par CINRYZE (1 000 unités pouvant être renouvelé au bout d'une heure) pour 609 crises [1 à 57 crises par patient]. Un total de 22 enfants et adolescents a été traité pour 121 crises aiguës d'angioedème.

Population ITT	N=101				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	1	9	12	74	5
Nombre de crises	1	76	44	474	14

Le critère principal était le délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AEH et le début de soulagement sans équivoque du patient après une seule dose de traitement. Dans la population globale de l'étude, sur les 609 crises, 67,7% ont été soulagées par CINRYZE dans l'heure suivant l'administration et 86,9% dans les 4 heures suivant l'administration.

Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	1	9	12	74	5
Nombre (%) de crises soulagées dans l'heure suivant l'administration de CINRYZE					
N (%)	0/1	61/76 (80,3%)	34/44 (77,3%)	312/474 (65,8%)	5/14 (35,7%)
Nombre (%) de crises soulagées dans les 4 heures suivant l'administration de CINRYZE					
N (%)	0/1	69/76 (90,8%)	39/44 (88,6%)	413/474 (77,1%)	8/14 (57,1%)

9.1.1.2 Etude dans le traitement de la crise chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans

Références	Etude 0624-203		
Type d'étude	Etude de phase II, à dose unique, ouverte.		
Date et durée de l'étude	02 juin 2010 au 17 avril 2012		
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (6 centres)		
Objectif de l'étude	Evaluer la réponse dose-dépendante et la pharmacocinétique/pharmacodynamie de CINRYZE pour le traitement des crises d'angioedème chez les enfants de poids inférieur à 25 kg et âgés de moins de 12 ans avec un angioedème héréditaire.		
METHODOLOGIE			
Déroulement de l'étude	Les patients recevaient le traitement pour une unique crise aiguë d'angioedème. La dose était déterminée par la catégorie de poids de l'enfant (10-25 kg et >25 kg). Les doses individuelles ne pouvaient excéder 100 U/kg. Dans chacune des 2 catégories de poids, les 3 premiers patients étaient traités avec la dose la plus faible de la catégorie et les 3 patients suivants avec la dose la plus élevée de la catégorie. L'étude avait pour objectif d'inclure un total de 12 patients dont 6 devaient peser 25 kg ou moins.		
	Catégorie de poids	Groupe CINRYZE	Nombre de patients
	10 à 25 kg (inclus)	1 : 500 U (IV)	3
		2 : 1000 U (IV) ⁸	3
	> 25 kg	3 : 1000 U (IV)	3
4 : 1500 U (IV) ⁸		3	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants âgés entre 2 et 12 ans • Pesant au moins 10 kg • Ayant un angioedème héréditaire dont le diagnostic a été documenté par l'un ou l'autre des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Niveau d'antigène de la C1 estérase < normale ; ○ Niveau de C1 estérase fonctionnelle < normale. • En crise d'angioedème et capable de débiter le traitement à l'étude dans les 8 heures après le début des symptômes. 		
	<u>Principaux critères de non inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte infectieuse active (grippe, infection du tractus respiratoire supérieur...) • Précédente crise d'angioedème antérieure dans les 7 jours précédant le traitement par le produit à l'étude et/ou ayant reçu un traitement par inhibiteur de C1 estérase pour le traitement ou la prévention d'une crise d'angioedème dans les 7 jours précédant le traitement par le produit à l'étude • Traitement par antifibrinolytique (acide tranexamique...), androgènes (danazol, oxandrolone, stanozolol ou testostérone), ecallantide (KALBITOR), ou icatibant (FIRAZYR) dans les 7 jours précédents le traitement avec le produit à l'étude 		
Produit et dosages étudiés	CINRYZE était administré par injection intraveineuse.		
	Catégorie de poids	Groupe CINRYZE	Exposition potentielle à CINRYZE sur la base du poids corporel
	10 à 25 kg (inclus)	1 : 500 U (IV)	20 – 50 U/kg
		2 : 1000 U (IV) ⁸	40 – 100 U/kg
	> 25 kg	3 : 1000 U (IV)	< 40 U/kg
4 : 1500 U (IV) ⁸		< 60 U/kg	

⁸ Posologie hors AMM

Critères de jugement	<p>Le soulagement manifeste du symptôme déterminant était déterminé par une réponse positive définie comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 3 évaluations consécutives dans les 4 heures post-injection indiquant que les symptômes de la crise d'angioedème s'étaient améliorés depuis l'évaluation antérieure (soit l'un des scénarios suivants) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Amélioré, amélioré, amélioré ○ Amélioré, amélioré, inchangé ○ Amélioré, inchangé, amélioré ○ Amélioré, inchangé, inchangé <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Une évaluation « symptôme amélioré » (ou 2 évaluations « symptôme amélioré ») avec aucune autre évaluation ultérieure, et l'investigateur jugeait que le patient avait atteint un soulagement suffisant pour être libéré du centre d'étude avant les 4 heures post-injection. <p>Le début du soulagement manifeste du symptôme déterminant correspondait au moment de la 1^{ère} évaluation « symptôme amélioré » qualifiée par l'un ou l'autre des 2 critères explicités ci-dessus.</p> <p>Critère principal d'évaluation défini comme la présence d'un début de soulagement manifeste du symptôme déterminant dans les 4 heures suivant le début du traitement par CINRYZE.</p> <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Délai jusqu'au début de soulagement manifeste du symptôme déterminant du patient ➤ Délai jusqu'à complète résolution de la crise d'angioedème
-----------------------------	--

Résultats :

Un total de 9 patients a été inclus et traité par une dose unique de CINRYZE par voie intraveineuse dont 3 patients (10-25 kg) ont reçu 500 unités de CINRYZE, 3 patients (> 25kg) ont reçu 1 000 unités de CINRYZE. L'âge médian était de 9 ans [6-11 ans] : 6 (n=1), 8 (n=1), 10 (n=1) et 11 ans (n=1), 7 ans (n=2) et 9 ans (n=3). L'âge médian des patients au moment du diagnostic de la maladie était de 1,0 an dans le groupe CINRYZE 500 U [min = 1 ; max = 6] et de 7,0 ans dans chacun des groupes 1000 U et 1500 U [min = 2 ; max = 10 dans chacun des groupes].

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'inclusion dans l'étude était de 3,4 ans pour les 9 patients [min = 0,1 ; max = 7,4]. Le délai médian entre la dernière crise d'angioedème et l'inclusion dans l'étude était de 125 jours [36-465] dans le groupe 500 U, 73 jours [10-78] dans le groupe 1000 U.

Au cours de l'année précédant l'inclusion, les 9 patients rapportaient un nombre médian de 0,3 crise par mois [0-4 crises]. Le nombre moyen de visites aux urgences/à l'hôpital pour cause de crise d'angioedème au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude était faible dans les 3 groupes de traitement (moyenne de 0,3-1,0). La majorité des patients (7/9 ; 78%) n'avait jamais rapporté de crise laryngée.

Critère de jugement principal

Tous les patients (9/9 ; 100%) ont présenté un soulagement manifeste du symptôme dans les 4 heures suivant le début du traitement par CINRYZE (population ITT).

Critères de jugement secondaires

Pour les 9 patients, le délai médian jusqu'au début du soulagement manifeste du symptôme a été de 0,5 heures [0,25 – 2,5 heures], avec 1,25 heures dans le groupe 500 U, 0,25 heure dans le groupe 1000 U.

Le délai médian jusqu'à résolution complète (à partir du début de l'injection de CINRYZE) de la crise d'angioedème a été de 13,6 heures pour les 9 patients [1,6-102,3 heures], avec 13,6 heures dans le groupe 500 U, 10,0 heures dans le groupe 1000 U.

Tableau 1 : Résultats sur le critère principal et les critères secondaires de jugement – Population ITT

Critères	CINRYZE			
	500 U (10 – 25 kg)	1000 U	1500 U8	Tous les patients
		(> 25 kg)		
Population ITT-E, N	3	3	3	9
Critère principal d'évaluation				
Soulagement manifeste des symptômes du patient dans les 4h suivant l'initiation du traitement	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	9 (100%)
Critères secondaires d'évaluation				
Délai du soulagement ^a manifeste des symptômes du patient (heures)				
Moyenne (ET)	1,08 (0,76)	0,33 (0,14)	1,08 (1,23)	0,83 (0,82)
Médiane	1,25	0,25	0,50	0,50
Min ; Max	0,25 ; 1,75	0,25 ; 0,50	0,25 ; 2,50	0,25 ; 2,50
Délai jusqu'à complète résolution de la crise (heures)				
Moyenne (ET)	20,8 (14,37)	11,3 (10,44)	44,33 (52,08)	25,48 (31,21)
Médiane	13,58	10,00	29,07	13,58
Min : Max	11,48	1,57 ; 22,33	1,58 ; 102,33	1,57 ; 102,33

9.1.2 Prévention de la crise d'angioedème

9.1.2.1 Résultats sur le sous-groupe de patients pédiatriques de l'étude CHANGE 3

Cette étude a inclus un total de 146 patients âgés de plus de 1 an, dont 23 patients âgés de 3 à 17 ans.

Population ITT	N=146				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N (%)	2 (1,4%)	9 (6,2%)	12 (8,2%)	114 (78,1%)	9 (6,2%)

A l'inclusion, les patients rapportaient un nombre moyen de 4,7 crises par mois (5,18) et une médiane de 3,0 crises par mois [0,08-28,0].

La durée moyenne de traitement par CINRYZE (1000 unités tous les 3 à 7 jours) a été de 339,0 jours [\pm 255,59]. Le nombre moyen de crises a été réduit de 4,7 par mois (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754) par mois avec le traitement par CINRYZE. Avant inclusion, les 23 enfants/adolescents signalaient un taux médian de 3,0 crises d'angioedème par mois [0,5 - 28,0]. Au cours de l'étude, alors qu'ils recevaient une prophylaxie par CINRYZE (1 000 unités tous les 3 à 7 jours, à l'exception d'un enfant de 3 ans recevant 500 unités tous les 3 à 7 jours), le taux médian de crise d'angioedème a été de 0,4 par mois [0 - 3,4] et 87% des enfants/adolescents ont rapporté en moyenne \leq 1 crise par mois.

Population ITT	N=146				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	2	9	12	114	9
Taux moyen de crise par mois et par patient sous CINRYZE	0,69 (0,977)	0,35 (0,456)	0,71 (0,897)	0,48 (0,762)	0,61 (0,751)

9.1.2.2 Etude dans la prévention systématique des crises chez l'enfant âgé de plus de 6 ans

Références	Etude 0624-301
Type d'étude	Etude de phase III, randomisée, en simple aveugle, en cross over.
Date et durée de l'étude	20 mars 2014 à la date de cut-off de l'analyse intermédiaire : 23 avril 2015 (dernière visite du 6 ^{ème} patient ayant terminé l'étude)
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (4 centres), Europe (3 centres)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité relative de 2 dosages différents de CINRYZE (500 U et 1000 U) administré par voie intraveineuse tous les 3 ou 4 jours pour prévenir des crises d'AEH chez des enfants âgés de 6 à 11 ans.
METHODOLOGIE	
Déroulement de l'étude	<p>Au cours de la période de la période d'observation, les patients étaient autorisés à rester sous le traitement de prévention qu'ils recevaient avant l'inclusion dans l'étude. Cependant, il était recommandé aux investigateurs de considérer l'interruption des traitements préventifs antifibrinolytiques ou à base d'androgènes au cours des 6 premières semaines de la période d'observation. Dans l'impossibilité d'interrompre de tels traitements, des doses stables devaient être utilisées au cours des périodes de traitement 1 et 2.</p> <p>Les patients traités par un inhibiteur de C1 estérase pour la prévention des crises d'angioedème devaient arrêter leur traitement au moins 3 jours avant le début du traitement par CINRYZE.</p> <p>Après la fin de la période d'observation, les patients toujours éligibles étaient randomisés dans l'une ou l'autre des séquences de traitement, chaque séquence consistant en une période de traitement de 12 semaines.</p> <p>Au cours de la période de traitement 1, les patients recevaient CINRYZE à une dose de 500 U ou 1000 U par voie intraveineuse deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) pendant 12 semaines, en fonction de leur affection à la randomisation. Après la fin de la première période de traitement, les patients devaient alterner le dosage de CINRYZE (cross-over) et commencer la période de traitement 2 sur la base du même intervalle d'administration (pas de wash-out).</p>
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants âgés entre 6 ans et moins de 12 ans lors de la sélection • Diagnostic confirmé d'angioedème héréditaire de Type I ou de Type II et d'un taux d'inhibiteur de C1 estérase inférieur à 50% de la normale • Antécédent d'au moins 1 (au moins 2 pour les centres d'étude allemands) crise d'angioedème par mois (moyenne) d'intensité modérée ou sévère ou ayant nécessité un traitement de la crise au cours des 3 mois consécutifs précédant la sélection <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent médical d'hypercoagulabilité (coagulation sanguine anormale) • Diagnostic d'angioedème acquis ou présence avérée d'anticorps anti C1-INH • Atteinte infectieuse active • Signes ou symptômes de crises d'angioedème dans les deux jours précédents l'administration de la 1^{ère} dose du produit à l'étude dans la période de traitement 1

Produit et dosages étudiés	CINRYZE (500 U ou 1000 U) par injection intraveineuse 2 fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) pendant 12 semaines en 2 séquences de traitement (crossover). Les patients recevaient les 2 traitements (A= 500 U et B=1000 U), assignés au hasard (A/B ou B/A).
Critères de jugement	Critère principal d'efficacité : nombre de crises d'angioedème normalisé sur une période de traitement de 12 semaines. Il était évalué pour chaque patient dans chacune des périodes de traitement et résumé sur la base de statistique descriptive. Critères secondaires d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Sévérité cumulée des crises : ce score représentait la somme de la sévérité maximum des symptômes enregistrée pour chaque crise d'angioedème durant une période de traitement ; - Sévérité cumulée journalière : ce score était la somme des scores de sévérité enregistrés tous les jours pour les symptômes rapportés durant une période de traitement ; - Nombre de crises d'angioedème nécessitant un traitement aigu durant chaque période de traitement.
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) dans l'une ou l'autre des 2 séquences de traitement (A/B ou B/A avec A=500 U et B=1000 U), chacune d'une durée de 12 semaines.

Résultats

Sur les 8 patients sélectionnés pour participer à l'étude, deux patients n'ont pas été inclus. Un total de 6 patients a été inclus et randomisés. L'âge médian était de 10,5 ans [7-11] avec 1 patient âgé de 7 ans, 1 patient âgé de 8 ans, 1 patient âgé de 10 ans et 3 patients âgés de 11 ans. Deux patients ont été randomisés dans la séquence de traitement A/B (CINRYZE 500 U / 1000 U) et 4 patients dans la séquence de traitement B/A (CINRYZE 1000 U / 500 U). Les 6 patients ont reçu les 2 doses de CINRYZE).

Critère de jugement principal :

La différence moyenne en termes de nombre de crises normalisées sur une période de traitement de 12 semaines entre la période d'observation et la période de traitement par CINRYZE a été de -1,89 (\pm 1,31) pour la dose 500 U et de -1,89 (\pm 1,11) pour la dose 1000 U.

Tableau 2 : Critères de jugement principal et secondaires - Population FAS

Critères de jugement	Période d'observation	Traitement A CINRYZE 500 U	Différence observation - traitement A	Traitement B CINRYZE 1000 U	Différence observation - traitement B
Nombre de patients – Population FAS	6	6	6	6	6
Nombre de crises d'angioedème					
Moyenne (ET)	2,262 (1,622)	0,372 (0,470)	-1,890 (1,310)	0,372 (0,573)	-1,890 (1,106)
Min ; Max	1,00 ; 5,44	0,00 ; 1,11	-4,33 ; -0,65	0,00 ; 1,48	-3,96 ; -1,00
Sévérité cumulée des crises					
Moyenne (ET)	4,090 (2,241)	0,622 (0,907)	-3,468 (2,040)	0,495 (0,727)	-3,595 (1,604)
Min ; Max	2,01 ; 8,32	0,00 ; 2,25	-7,21 ; -1,59	0,00 ; 1,85	-6,47 ; -2,01
Sévérité cumulée journalière					
Moyenne (ET)	7,510 (4,763)	1,997 (4,026)	-5,513 (2,570)	0,928 (1,190)	-6,582 (3,715)
Min ; Max	2,01 ; 15,03	0,00 ; 10,13	-9,72 ; -2,01	0,00 ; 2,60	-12,81 ; -2,01
Nombre de crises ayant nécessité un traitement d'urgence					
Moyenne (ET)	0,697 (0,783)	0,062 (0,151)	-0,635 (0,649)	0,00 (0,000)	-0,697 (0,783)
Min ; Max	0,00 ; 2,15	0,00 ; 0,37	-1,78 ; 0,00	0,00 ; 0,00	-2,15 ; 0,00

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Traitement de la crise (étude 0624-203)

Tableau 3 : Evénements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) - Population ITT

Catégorie (n, %)	CINRYZE			Tous les patients
	500 U (10 – 25 kg)	1000 U (> 25 kg)	1500 U (> 25 kg)	
Population ITT, N	3	3	3	9
Nombre de patients (%) avec ≥ 1 EIAT				
Tous EIAT	1 (33%)	0	0	1 (11%)
EIAT liés au traitement à l'étude	1 (33%)	0	0	1 (11%)
Nombre total d'EIAT				
Tous EIAT	2	0	0	2
EIAT liés au traitement à l'étude	2	0	0	2

Pour une patiente âgée de 6 ans appartenant au groupe CINRYZE 500 U (28,3 U/kg ; crise gastro-intestinale/abdominale), 2 événements indésirables sont apparus en cours de traitement (EIAT) : des nausées d'intensité faible au jour 1 et un épisode de diarrhée d'intensité modérée au jour 2. Ces 2 événements se sont résolus sans traitement en moins d'un jour. L'investigateur a considéré ces 2 événements comme possiblement liés au traitement par CINRYZE et non liées à la crise d'angioedème.

9.2.1.2 Prévention des crises (étude 0624-301)

Au total, 55 événements indésirables émergents au traitement (EIAT) ont été rapportés chez 5/6 patients (83,3%). Vingt-cinq et 30 EIAT ont été rapportés chez 4/6 et 5/6 patients à la suite du traitement par CINRYZE 500 U et 1000 U, respectivement.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables par groupe de traitement - Population de tolérance

Catégorie (n, %)	Traitement A CINRYZE 500 U (N=6)	Traitement B CINRYZE 1000 U (N=6)	Total (N=6)
Tout EIAT	4 (66,7)	5 (83,3)	5 (83,3)
EIAT par sévérité maximum			
Faible	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)
Modérée	1 (16,7)	3 (50,0)	3 (50,0)
Sévère	1 (16,7)	0	1 (16,7)
EIAT liés au produit de l'étude	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,0)
EIAT ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	0
EIG non fatals	0	0	0
EIG ayant conduit au décès	0	0	0

Au total, les EIAT les plus fréquents étaient les crises d'angioedème (n=4 patients ; 66,7%). Comme prévu au protocole, toutes les crises d'angioedème survenues après la 1^{ère} administration du traitement étaient considérées comme EIAT. Une fréquence similaire de crises d'angioedème était observée dans les 2 groupes de traitement par CINRYZE (3 patients dans chaque groupe rapportaient un total de 6 crises).

Les autres EIAT fréquemment rapportés (par au moins 2 patients au total) étaient du type rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, fatigue, irritabilité.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données internationales de pharmacovigilance couvrant la période du 10/10/2008 au 15/06/2016. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

9.2.3 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques, 61 patients différents de la population pédiatrique ont été inclus et ont reçu plus de 2 500 perfusions de CINRYZE (2 à 5 ans : n = 3 ; 6 à 11 ans : n = 32 ; 12 à 17 ans : n = 26). Chez ces enfants et adolescents, les seuls effets indésirables avec CINRYZE étaient des céphalées, des nausées, une pyrexie et un érythème au site de perfusion. Aucun de ces effets indésirables n'était grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Globalement, la tolérance et la sécurité de CINRYZE étaient comparables chez les enfants, les adolescents et les adultes. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication de CINRYZE chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème repose sur :

- les résultats de sous-groupes post-hoc des études non comparatives CHANGE 2 et CHANGE 3 précédemment évaluées par la Commission,
- ainsi que sur 2 études de recherche de doses, non comparatives, réalisées sur de petits effectifs de patients pédiatriques.

Aucune étude versus le comparateur cliniquement pertinent, à savoir BERINERT, n'a été réalisée dans le traitement et la prévention de la crise avant une intervention, alors qu'une comparaison aurait été possible.

Les résultats dans les sous-groupes post-hoc des études CHANGE 2 (traitement de la crise) et CHANGE 3 (prévention de la crise avant une intervention) suggèrent une efficacité du même ordre chez l'enfant que chez l'adulte en termes de soulagement du symptôme déterminant de la crise dans les 4 heures suivant le traitement par CINRYZE et de diminution de la fréquence des crises.

Dans l'étude de recherche de dose dans le traitement de la crise, la totalité des patients (9/9 ; 100%) âgés de 2 à 11 ans ont présenté un soulagement manifeste du symptôme dans les 4 heures suivant le début du traitement par dose unique de CINRYZE (population ITT).

Dans l'étude de recherche de dose dans la prévention de la crise, ayant inclus 6 patients âgés entre 7 et 11 ans, le nombre moyen de crises à l'inclusion était de 2,262 ($\pm 1,622$). Après 12 semaines de traitement, le nombre moyen de crises était de 0,372 (0,470) pour la dose 500 U et de 0,372 (0,573) pour la dose 1000 U.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été du type nausée, diarrhée, rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, fatigue, irritabilité.

On ne dispose pas de données démonstratives sur l'impact du traitement par CINRYZE sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des enfants. En conséquence, les données disponibles ne permettent pas de démontrer avec un haut niveau de preuve que CINRYZE soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé médical. Dans le cadre de l'extension d'indication en

prophylaxie régulière, CINRYZE est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, toutefois on ne dispose d'aucune donnée sur cet impact éventuel.

09.4 Programme d'études

Dans l'angioedème héréditaire, une étude observationnelle (registre) chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AEH) traités par CINRYZE dans la prise en charge ou la prévention des crises d'angioedème (NCT01541423) est en place.

CINRYZE fait l'objet d'études en transplantation d'organes solides :

- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de CINRYZE dans le traitement du rejet aigu par médiation par un anticorps chez les patients transplantés rénaux (NCT02547220) ;
- Etude de phase I, monocentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer la tolérance de CINRYZE comme de prétraitement chez les donneurs en état de mort cérébrale, ayant un indice de risque de donneur rénal supérieur à 85% (NCT02435732).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

La Commission souligne l'importance de l'éducation thérapeutique dans la prophylaxie des crises.

Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.

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

011.1 Service Médical Rendu

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

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

► Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.

► Dans le traitement et la prévention des poussées aiguës avant une intervention, il existe une alternative thérapeutique. Il n'existe pas d'alternative dans la prophylaxie au long cours des crises d'angioedème.

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

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée,
- la prévalence estimée à 1,5/100 000⁹,
- du besoin médical non couvert chez l'enfant en prophylaxie à long terme,
- l'absence de démonstration d'un impact de la spécialité CINRYZE en terme populationnel, sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins,

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CINRYZE est important dans :

- **le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH).**
- **la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH), 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.**

⁹ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Juillet 2017

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve de la démonstration d'efficacité en pédiatrie reposant sur des analyses post-hoc de sous-groupes ou des études non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, alors que la comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent était possible dans le traitement des crises d'angioedème et la prévention courte intermittente en cas de geste invasif (intervention chirurgicale, soins dentaires,
- du profil de tolérance de CINRYZE,
- du besoin médical identifié dans la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire impactant la qualité de vie et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, la Commission estime que CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'angioedème et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH).

011.3 Population cible

Selon le centre de référence français des angioedèmes non histaminiques, 1 000 patients présentaient un angioedème héréditaire, en 2007. Parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase. Le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait ainsi été estimé à 850 patients en 2007.

La prévalence en Europe est actuellement estimée à 1,5/100 000⁹.

Sur la base de la population française actuelle (66,99 millions d'habitants en 2017), le nombre de patients atteints d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase serait d'environ 850 patients en 2017.

Selon les données de l'INSEE, 18,3% de la population française serait âgée de moins de 14 ans. On peut donc estimer qu'environ 150 enfants seraient atteints d'angioedème héréditaire de type I et II.

Estimation

La population cible totale de CINRYZE dans son extension d'indications pédiatriques serait de l'ordre de 150 enfants au maximum. Parmi ces patients, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients relevant de la prévention au long cours.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Autres demandes

La Commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juin 2012

CINRYZE 500 unités, 2100 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 2 flacons (code CIP : 218 563-0)

Laboratoires VIROPHARMA SAS

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

Code ATC : B02AB03 (Inhibiteur de C1)

Liste I

Médicament à prescription hospitalière, inscrit sur la liste rétrocession.

Date de l'AMM (centralisée) : 15/06/2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

1.2. Indication

« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

Prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème 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. »

1.3. Posologie

« Le traitement par Cinryze doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

Posologie

Adultes :

Traitement des crises d'angio-œdème

- 1000 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.
- Une deuxième dose de 1000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.
- Pour les patients présentant des crises sévères, notamment les crises laryngées, ou si le traitement tarde à être mis en œuvre, la deuxième dose peut être administrée avant la fin de ce délai de 60 minutes.

Prévention systématique des crises d'angio-œdème : La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angio-œdème est de 1000 unités de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par Cinryze doit être réévaluée régulièrement.

Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 1000 unités de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Population pédiatrique : Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les adolescents, la dose est la même que pour les adultes. La sécurité et l'efficacité de Cinryze chez les enfants avant l'adolescence n'ont pas encore été établies. [...]

Patients âgés : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la dose est la même que pour les adultes.

Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, la dose est la même que pour les adultes.

Mode d'administration : Par voie intraveineuse. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

B :	Sang et organes hématopoïétiques
B02 :	Antihémorragiques
B02A :	Antifibrinolytiques
B02AB :	Inhibiteurs de protéinases
B02AB03 :	Inhibiteur C1

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres inhibiteurs de C1 estérase indiqués dans le traitement des crises aiguës d'angioœdème chez l'adulte présentant un angioœdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase :

- BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine) ; **9/07/2009, SMR important, ASMR III,**
- RUCONEST (inhibiteur recombinant de C1 estérase) ; **9/03/2011, SMR important, ASMR V par rapport à BERINERT et FIRAZYR.**

Ces spécialités ne sont pas indiquées en prévention des crises.

Les spécialités BERINERT et CINRYZE contiennent le même principe actif (inhibiteur de C1 estérase humaine) mais possèdent un procédé de fabrication et des indications différents.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- FIRAZYR (icatibant) ; **29/10/2008, SMR important, ASMR IV dans la prise en charge.**

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

- DANATROL 200 mg (danazol) ; **RI 07/01/2009 SMR important.**

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de CINRYZE ont été évaluées dans le cadre de 4 études cliniques de phase III :

- 2 études dans le traitement de la crise :
 - étude CHANGE partie A, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de CINRYZE par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioedème,
 - étude CHANGE 2, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage de crises traitées avec CINRYZE.
- 2 études dans le traitement prophylactique :
 - étude CHANGE partie B, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de CINRYZE par rapport au placebo en termes de nombre de crise d'angioedème au cours de chaque séquence de traitement,
 - étude CHANGE 3, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la fréquence des crises sous CINRYZE.

3.1.1. Traitement de la crise aiguë

Etude CHANGE A

Méthodologie : étude de phase III, comparative CINRYZE versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 68 patients avec angioedème héréditaire (AOH).

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH documenté (anomalies des taux de C4 bas et un taux de C1 inhibiteur) et en crise modérée à sévère :

- depuis moins de 4 heures,
- localisée au niveau abdominal, génito-urinaire, ou facial.

Du fait de la comparaison au placebo, les formes sévères (œdème laryngé) n'ont pas été incluses dans l'étude en double-aveugle.

Traitement :

- CINRYZE 1000 U, perfusion, n=35,
- Placebo, n=33.

Critère principal : délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AOH et le début de soulagement¹ sans équivoque du patient après une seule dose de traitement.

Le soulagement sans équivoque était défini par 3 réponses consécutives de type « symptôme désormais absent mais présent avant » ou « symptôme présent mais amélioré »

RESULTATS :

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été observée avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] avec CINRYZE versus plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], p=0,017.

1 Défini par une échelle à 5 niveaux : 1.Absent now and before; 2.Absent now but present before; 3.Present, symptoms new; 4.Present, symptoms worse or the same; 5.Present, symptoms better

Etude CHANGE 2

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation répétée de CINRYZE dans le traitement des crises d'AOH.

Méthodologie : étude de phase III, non comparative réalisée chez 113 patients avec angioœdème héréditaire (AOH) : 101 patients ont été traités pour une crise aiguë et 12 ont été traités en prévention à court terme avant une intervention chirurgicale mineure.

Le traitement par CINRYZE était proposé aux patients dans le cadre d'une intervention chirurgicale (en urgence ou programmée) ou de soins dentaires.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH et antécédents de plus de deux crises par mois toutes localisations confondues.

Critère principal : délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AOH et le début de soulagement sans équivoque du patient après une seule dose de traitement.

RESULTATS : cf. tableau 1

Au cours de la période de suivi (3 mois), 15/101 patients avec AOH ont été traités pour plus de 10 crises et 4 pour plus de 20 crises. Au total, 609 crises ont été observées au cours de la phase de suivi.

Tableau 1 : Nombre de patients soulagés pour chaque crise

Nombre de crises	Nombre de patients encore suivis	Nombre de patients soulagés	Taux de réponse [IC 95%]
1	101	80	0,79 [0,70 ; 0,87]
2	77	64	0,83 [0,73 ; 0,91]
3	58	52	0,90 [0,79 ; 0,96]
4	50	43	0,86 [0,73 ; 0,94]
5	38	32	0,84 [0,69 ; 0,94]
6	29	23	0,79 [0,60 ; 0,92]
7	23	21	0,91 [0,72 ; 0,99]
8	20	19	0,95 [0,75 ; 1,00]
9	18	16	0,89 [0,65 ; 0,99]
10	15	12	0,80 [0,52 ; 0,96]
15	9	8	0,89 [0,52 ; 1,00]
20	4	4	1,00 [0,54 ; 1,00]
.....55	2	2	1,00 [0,16 ; 1,00]

Ces données suggèrent un maintien de l'efficacité de CINRYZE jusqu'à la quinzième crise mais les effectifs de patients encore suivis sont faibles ; au-delà le nombre de patients suivis est trop faible (<4) pour permettre de conclure.

3.1.2. Traitement prophylactique

Etude CHANGE B

Méthodologie : étude de phase III, comparative CINRYZE versus placebo, randomisée, en double-aveugle, et cross over (2 périodes de 12 semaines) réalisée chez 22 patients avec angioœdème héréditaire (AOH).

Les patients inclus dans cette étude avaient dans un premier temps participé à l'étude CHANGE A décrite précédemment.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH documenté (anomalies des taux de C4 bas et un taux de C1 inhibiteur) et plus de deux crises par mois.

Traitement :

- CINRYZE 1000 U, perfusion, n=11,
- Placebo, n=11.

Après 12 semaines, les traitements étaient inversés pour une seconde période de 12 semaines.

Critère principal : nombre total de crises d'AOH au cours de chaque période de traitement.

RESULTATS : cf. tableau 2

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Tableau 2 : Nombre total de crises par groupe

	CINRYZE/Placebo N=12	Placebo/CINRYZE N=12
Nombre de crises		
- moyenne (DS)	6,1 (5,43)	12,7 (4,8)
- médiane [IC95%]	6 [0 ; 17]	13,5 [6 ; 22]
p	<0,001	

Au cours des deux périodes, 22 crises d'AOH ont été observées (11 au cours de chacune des périodes). Le nombre de crises a été significativement diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 (\pm 5,43) crises versus 12,7 (\pm 4,8) crises, $p < 0,001$.

Etude CHANGE 3

Méthodologie : étude de phase III, non comparative réalisée chez 146 patients avec angioœdème héréditaire (AOH). Les patients ont été suivis sur une durée moyenne de 243 jours.

Critères d'inclusion : patients de plus de un an, issus des études CHANGE A ou B, avec antécédents d'au moins une crise d'AOH par mois ou avec antécédents de crises laryngées.

Traitement : CINRYZE 1000 U, perfusion, n=146.

Critère principal : fréquence moyenne des crises d'AOH au cours du suivi

RESULTATS : cf. tableau 3

Tableau 3 : Nombre de crises par mois

Nombre de crise/mois	CINRYZE
A l'inclusion	
- Moyenne (DS)	4,7 (5,18)
- Médiane [IC 95%]	3 [0,08 ; 28]
A l'issu du suivi	
- Moyenne (DS)	0,5 (0,754)
- Médiane [IC 95%]	0,21 [0 ; 4,56]

Au cours du suivi, le nombre moyen de crises a été réduit 4,7 par mois (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754) par mois avec CINRYZE (étude descriptive avant-après).

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude CHANGE A, 6 patients (8,5%) ont présenté des événements indésirables (2 dans le groupe CINRYZE et 4 dans le groupe placebo), avec notamment des vertiges (1 vs 0) et des anxiétés (1 vs 0).

Dans l'étude CHANGE 2, 46/113 patients (40,7%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>3%) ont été : sinusite (6 patients), rhinopharyngite (5), AOH (4), pharyngite à streptocoques (4).

Dans l'étude CHANGE B, 9/24 patients (37,5%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) ont été : infection des voies respiratoires supérieures (3 patients) et rash (3 patients).

Dans l'étude CHANGE 3, 39/146 patients (26,7%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>3%) ont été : céphalée (8 patients), nausées (6).

3.3. Conclusion

CINRYZE a été évalué chez des patients de plus de 6 ans atteints d'angioœdème héréditaire d'une part en traitement de la crise (durée de moins de 4 heures, sans œdème laryngé) dans deux études (CHANGE A, randomisée en double-aveugle et CHANGE 2, non comparative) et d'autre part en prophylaxie dans deux études (CHANGE B, randomisée en double-aveugle et CHANGE 3, non comparative en prophylaxie à court terme lors d'intervention chirurgicale ou soins dentaires).

En traitement de la crise :

Dans l'étude CHANGE A, randomisées en double-aveugle après une injection, le délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été réduit avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] *versus* plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], $p=0,017$.

Dans l'étude CHANGE 2, non comparative un maintien de l'efficacité de CINRYZE jusqu'à la quinzième crise est suggéré mais les effectifs de patients sont trop faibles pour conclure.

En prévention de la crise :

Dans l'étude CHANGE B (patients ayant dans un premier temps participé à l'étude CHANGE A), au cours, des deux périodes de 12 semaines de traitement, le nombre de crises d'AOH a été diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 (\pm 5,43) crises *versus* 12,7 (\pm 4,8) crises, $p<0,001$.

Dans une étude non comparative, réalisée chez 146 patients issus des études CHANGE A ou B, suivis sur une durée moyenne de 6 mois (CHANGE 3), le nombre moyen de crises par mois est passé de 4,7 (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754).. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude descriptive avant-après), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Aucune étude versus comparateur actif, notamment l'icatibant (FIRAZYR), les inhibiteurs de C1 estérase (BERINERT) ou (RUCONEST) ou le danazol (DANATROL) n'est disponible.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été : vertiges, céphalée, anxiété, infections des voies aériennes supérieures, rash nausées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement de la crise et un traitement de seconde intention dans le traitement préventif des crises d'AOH.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment dans le traitement des crises BERINERT, RUCONEST et FIRAZYR et en prévention DANATROL.

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

Intérêt en termes de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares 2010-2014)

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

La spécialité CINRYZE n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CINRYZE dans cette indication (en curatif et préventif).

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la stratégie de prise en charge de l'AOH, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles.

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

L'AOH se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants. La maladie peut se déclarer à tout âge mais plus souvent durant l'enfance et l'adolescence.

Les œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et donner un syndrome pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes parfois associé à une ascite et à une hypovolémie. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

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

³ EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage de la C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité des vaisseaux sanguins accrue, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-INH.

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

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

CINRYZE, qui s'administre par voie intraveineuse, a démontré son efficacité en termes de délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes des crises d'AOH. Il représente une alternative aux autres traitements des crises d'AOH disponibles par voie intraveineuse (BERINERT et RUCONEST) ou sous-cutanée FIRAZYR.

CINRYZE a démontré également son efficacité en termes de réduction du nombre de crise dans le cadre d'un traitement préventif. Il peut être proposé aux patients intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements de fond (DANATROL).

4.4. Population cible

La population cible de CINRYZE correspond aux patients avec crises aiguës d'angioœdèmes héréditaire (AOH) et un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioœdèmes non histaminiques⁴, 1000 patients présentaient un angioœdème héréditaire, en 2007,
- parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase,

Compte tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles relatives aux formes qui relèvent d'un traitement par CINRYZE, sa population cible ne peut être établie qu'avec incertitude. Néanmoins, les données précitées et les avis d'experts permettent d'estimer le nombre de patients présentant des crises d'angioœdème héréditaire avec déficit en C1 estérase à environ 650 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

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