

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**FIRAZYR** (icatibant), antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine**Progrès thérapeutique mineur
dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire****L'essentiel**

- ▶ FIRAZYR est le premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte ayant une carence en inhibiteur de la C1-estérase.
- ▶ FIRAZYR est administré par voie sous-cutanée en cas de crise. L'injection est éventuellement renouvelable six heures après en cas d'efficacité insuffisante.
- ▶ FIRAZYR a démontré un progrès thérapeutique mineur en termes d'amélioration symptomatique, évaluée par le délai médian d'amélioration du « symptôme primaire »¹ chez les patients avec une première crise d'AOH.

Stratégie thérapeutique

- Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH). L'AOH se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants. Ces œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et donner un tableau de syndrome pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital. Les œdèmes sont dus à une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, du fait d'une libération excessive de bradykinine liée au déficit en inhibiteur de la C1-INH.
Le traitement actuel repose sur le traitement de fond en prophylaxie pour prévenir les crises, la suppression des facteurs déclenchants identifiables (aliments, certains médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les corticoïdes sont inefficaces.
Le traitement de fond repose sur un androgène (DANATROL). Le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranexamique (EXACYL) ; le traitement des crises sévères (localisation laryngée) repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, médicament en ATU).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Aucun médicament ne dispose actuellement d'une AMM dans le traitement de la crise aiguë d'AOH chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1-estérase. FIRAZYR est donc le premier médicament ayant obtenu une AMM en traitement de la crise.

1. Définition du « symptôme primaire » : symptôme initial et prédominant défini par les patients par le plus haut score d'EVA (échelle visuelle analogique) de la douleur à l'inclusion, en fonction de la localisation de l'angio-œdème :

- localisation cutanée : « étendue de l'œdème cutané » ou « douleur cutanée »,
- localisation abdominale : « douleur abdominale »,
- localisation laryngée : évaluation clinique globale effectuée par l'investigateur et évaluation par le patient de la « difficulté à déglutir » et du « changement de voix ».

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance de FIRAZYR ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III (FAST 1 et 2) chez des patients présentant un angio-œdème héréditaire.
- ▶ Dans l'étude FAST 1, après une injection, le délai médian d'amélioration du « symptôme primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal a été de 2,5 heures sous FIRAZYR 30 mg et 4,6 heures sous placebo, différence non significative. Chez 8 patients avec crise d'AOH laryngé, suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du « symptôme primaire » de 0,6 heure a été observé.
- ▶ Dans l'étude FAST 2, après une injection, le délai médian d'amélioration du « symptôme primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal a été de 2 heures après FIRAZYR 30 mg et 12 heures après acide tranéxamique, différence significative. Chez 3 patients avec crise d'angio-œdème laryngé suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du « symptôme primaire » de 1 heure été observé.
- Les effets indésirables observés au cours de ces études ont été : troubles gastro-intestinaux, réactions au point d'injection, rashes, vertiges, congestion nasale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par FIRAZYR est important.
- FIRAZYR apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

