



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 octobre 2008

FIRAZYR 10 mg/ml, solution injectable
Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0

Laboratoires JERINI AG

Icatibant
Code ATC : non disponible

Liste I
Médicament inscrit sur la liste rétrocession.
Médicament orphelin.

Date de l'AMM : 11/07/2008 (AMM centralisée).

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Icatibant

1.2. Originalité

FIRAZYR est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs B2 de la bradykinine médiateur des symptômes dans l'angio-œdème héréditaire (AOH), qu'il inhibe de façon réversible.

Il est le premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

1.3. Indication

FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)»

1.4. Posologie

« La dose recommandée de FIRAZYR est une injection sous-cutanée de 30 mg administrée par un professionnel des soins de santé, de préférence dans la région abdominale, pour le traitement d'une crise d'angio-œdème héréditaire.

FIRAZYR n'est pas auto-administrable.

FIRAZYR est destiné à une utilisation sous-cutanée. Exclusivement à usage unique.

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être pris en charge au sein d'un établissement médical approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin juge que leur sortie peut avoir lieu en toute sécurité.

L'injection doit être effectuée lentement en raison de l'importance du volume à administrer (3ml).

Dans la majorité des cas, une seule injection de FIRAZYR suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de FIRAZYR peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de FIRAZYR peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard.

Il convient de ne pas dépasser 3 injections de FIRAZYR sur une période de 24 heures.

Lors des essais cliniques, 8 injections de FIRAZYR par mois ont été administrées au maximum.

Enfants et adolescents : On ne dispose d'aucune expérience n'a été faite chez l'enfant.

Patients âgés : Des données limitées sont disponibles pour les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentaient une exposition systémique accrue à l'icatibant.

Troubles hépatiques : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant des troubles hépatiques.

Troubles rénaux : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant des troubles rénaux ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

Non disponible à ce jour

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- BERINERT (inhibiteur de la C1 estérase) : médicament en ATU.

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

- DANATROL 200 mg (danazol).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

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

- Etude FAST 1, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de FIRAZYR 30 mg par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration du *symptôme « primaire »** de la crise d'angio-œdème évalué par le patient sur une échelle visuelle analogique (EVA¹).
- Etude FAST 2, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de FIRAZYR 30 mg par rapport à l'acide tranéxamique en termes de délai jusqu'à l'amélioration du *symptôme « primaire »** de la crise d'angio-œdème évalué par le patient sur une EVA.

*Définition du symptôme « primaire » : symptôme initial et prédominant défini par les patients par le plus haut score d'EVA à l'inclusion en fonction de la localisation de l'angio-œdème :

- Cutanée (n=27) : le symptôme « primaire » était défini au regard de « l'étendue de l'œdème cutané (surface) » ou de « la douleur cutanée »,
- Abdominale (n=29) : le symptôme « primaire » était défini au regard de « la douleur abdominale ».
- Laryngée : le symptôme primaire a été défini par une évaluation clinique globale effectuée par l'investigateur et une évaluation par le patient des symptômes de « difficulté à déglutir » et de « changement de voix. ».

Un suivi en ouvert de certains de ces patients inclus dans ces études (FAST 1 et 2) a été réalisé. A ce jour, seuls des résultats intermédiaires sont disponibles ; ils ne seront, par conséquent, pas présentés dans cet avis.

1 Echelle visuelle analogique horizontale de 0 (aucun symptôme) à 100 mm (symptôme insupportable).

3.1.1. Etude FAST 1

Méthodologie : étude de phase III randomisée versus placebo, en double-aveugle réalisée chez 56 patients avec angio-œdème héréditaire (AOH) localisé au niveau cutané et/ou abdominal.

Huit autres patients avec AOH laryngé ont été traités par FIRAZYR 30 mg et suivis en ouvert (pour des raisons éthiques eu égard à la gravité de la pathologie).

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans avec AOH de type I ou II et :

- en crise d'AOH cutané, abdominal et/ou laryngé d'intensité modérée à sévère,
- présentant un symptôme primaire ≥ 30 mm sur l'EVA,
- pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise.

Traitement :

o *Groupe randomisé : patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal*

- FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=27,
- Placebo, n=29.

o *Groupe suivi en ouvert : patients avec crise d'AOH laryngé*

- o FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=8,

Critère principal : délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration² du symptôme « primaire » estimée par les patients au cours de la première crise.

RESULTATS :

o *Patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal : analyse en ITT (cf. tableau 1)*

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Au cours des six mois précédant l'entrée dans l'étude, les patients ont présenté en moyenne :

- 8,6 crises d'AOH cutané dans le groupe FIRAZYR 30 mg versus 9,9 dans le groupe placebo,
- 5,1 crises d'AOH abdominal versus 6,8,
- 1,7 crises d'AOH laryngé versus 4,9.

Tableau 1 : délai médian jusqu'à l'amélioration du symptôme « primaire »

	FIRAZYR 30 mg n=27	Placebo n=26	p versus placebo
Délai médian (heures)	2,5	4,6	NS

Après une injection, aucune différence significative n'a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo pour le délai médian d'amélioration du symptôme primaire chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal.

o *Patients avec crise d'angio-œdème laryngé :*

Chez les 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.

² Amélioration définie par la formule suivante : $Y = 6 / 7 X - 16 X$ avec ≥ 30 mm

• X = cotation du symptôme primaire sur EVA en mm à l'inclusion.

• Y = cotation du symptôme primaire sur EVA en mm après l'injection.

3.1.2. Etude FAST 2

Méthodologie : Etude de phase III randomisée versus acide tranéxamique, en double-aveugle réalisée chez 74 patients avec AOH localisé au niveau cutané et/ou abdominal.

Trois autres patients avec AOH laryngé ont été traités uniquement par FIRAZYR 30 mg et suivis en ouvert (pour des raisons éthiques eu égard à la gravité de la pathologie).

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec AOH de type I ou II et :

- en crise d'AOH cutané, abdominal et/ou laryngé d'intensité modérée à sévère,
- présentant un symptôme primaire ≥ 30 mm sur l'EVA,
- pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise.

Traitement :

o Groupe randomisé : patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal

- FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée + un placebo voie orale, n=36,
- Acide tranéxamique 500 mg comprimé + une injection sous-cutanée de placebo, n=38.

o Groupe suivi en ouvert : patients avec crise d'AOH laryngé

- FIRAZYR 30 mg, injection sous cutanée, n=3,

Critère principal : délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration² du symptôme « primaire » estimée par les patients au cours de la première crise.

RESULTATS :

o Patients avec crise d'AOH cutané et/ou abdominal : analyse en ITT (cf. tableau 2)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables.

Au cours des six mois précédents l'entrée dans l'étude, les patients ont présenté en moyenne :

- 8,2 crises d'AOH cutané dans le groupe FIRAZYR 30 mg versus 8,6 dans le groupe acide tranéxamique ;
- 3,3 crises d'AOH abdominal versus 16,3 ;
- 4,5 crises d'AOH laryngé versus 3,4.

Tableau 2 : délai médian jusqu'à l'amélioration du symptôme « primaire »

	FIRAZYR 30 mg n=36	Acide tranéxamique n=38	p versus acide tranéxamique
Délai médian (heures)	2	12	<0,001

Après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme primaire chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale a été observée entre FIRAZYR 30 mg et l'acide tranéxamique : 2 heures versus 12 heures, $p < 0,001$.

o Patients avec crise d'AOH laryngé :

Chez les 3 patients avec crise d'angio-œdème laryngé suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme primaire de 1 heure été observé.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude FAST 1, 5/56 patients (8,9%) ont présenté des effets indésirables : 4/27 patients (14,8%) dans le groupe FIRAZYR versus 1/29 (3,4%%) dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- réactions au site d'injection : 1/27 patients dans le groupe FIRAZYR versus 1/29 dans le groupe placebo,
- anomalie du bilan biologique hépatique (hépatite cytolytique) 1/27 versus 0/29,
- vertiges : 1/27 versus 0/29,
- congestion nasale : 1/27 versus 0/29.

Dans l'étude FAST 2, 9/74 patients (12,2%) ont présenté des effets indésirables : 5/36 patients (13,9%) dans le groupe FIRAZYR versus 4/38 (10,5%) dans le groupe acide tranéxamique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- réactions au site d'injection : 3/36 patients dans le groupe FIRAZYR versus 1/38 dans le groupe placebo,
- troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements) : 2/36 versus 1/38,
- rash : 1/36 versus 0/38.

3.3. Conclusion

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, aucune différence significative n'a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo en termes de délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal : 2,5 heures versus 4,6 heures.

Dans l'étude FAST 2, après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutané ou abdominal a été observée entre FIRAZYR 30 mg et l'acide tranéxamique : 2 heures versus 12 heures, $p < 0,001$.

Les effets indésirables observés au cours de ces études ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux, réactions au point d'injection, rashes, vertiges, congestion nasale.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

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

Intérêt en termes de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares³)

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

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité FYRAZYR apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié. Ce d'autant que le produit n'est pas auto-administrable par le patient.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

FIRAZYR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{4, 5}

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 tableau de 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.

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

³ Plan national Maladies Rares 2005-2008. Ministère de la santé et de la protection sociale. 20 novembre 2004

⁴ Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

⁵ EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

que sur le dosage pondéral et fonctionnel de la C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité des vaisseaux sanguins accrue, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-INH.

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

- le traitement de fond repose sur un androgène (danazol),
- le traitement des crises modérées repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL) ; le traitement des crises sévères (localisation laryngée) repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, médicament en ATU).

Aucun traitement de la crise aiguë d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez l'adulte présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase ne dispose actuellement d'un AMM. FIRAZYR est donc la première thérapeutique ayant obtenu une AMM pour la prise en charge de la crise chez ces patients.

4.4. Population cible

La population cible de FIRAZYR correspond aux adultes avec crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioedèmes non histaminiques⁶, en 2007, 1000 patients présentaient un angio-œdème héréditaire,
- parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase (AOH de type I).
- selon l'INSEE, les adultes représentent 75% de la population.

Compte-tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles relatives aux formes qui relèvent d'un traitement par FIRAZYR, sa population cible ne peut être établie qu'avec de nombreuses incertitudes. Néanmoins, les données précitées et les avis d'expert permettent d'estimer le nombre d'adultes présentant des crises d'angio-œdème héréditaire 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.

Compte-tenu du caractère d'urgence des crises d'AOH, le commission considère que la mise à disposition de FIRAZYR en seringue auto-injectable par les patients serait justifiée.

⁶ CREAK « les angio-œdèmes non histaminiques » L. Bouillet, 1/07/2007.