

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RUCONEST (conestat alpha), analogue de l'inhibiteur de la C1-estérase humaine

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à FIRAZYR et à BERINERT dans l'angioedème héréditaire dû à un déficit en inhibiteur de la C1-estérase humaine

L'essentiel

- ▶ RUCONEST est indiqué dans le traitement des crises aiguës d'angioedème chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) lié à un déficit en inhibiteur de la C1-estérase humaine.
- ▶ Le conestat alfa est un analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1-estérase humain produit à partir de lapines transgéniques. Seuls les patients ayant des résultats négatifs à la détection d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin pourront être traités par RUCONEST.
- ▶ RUCONEST n'a pas démontré d'avantage par rapport aux médicaments des crises d'AOH disponibles : FIRAZYR et BERINERT.

Stratégie thérapeutique

- 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.
Le diagnostic des AOH est établi sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage de la C1-estérase dans le sérum.
Le traitement pour prévenir les crises repose sur la suppression des facteurs déclenchants identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et sur un androgène (le danazol).
Le traitement des crises modérées est l'acide tranexamique (EXACYL) utilisé hors AMM.
Le traitement des crises sévères (laryngées) est l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT) ou l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR). Les corticoïdes sont inefficaces.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
RUCONEST représente une alternative aux médicaments des crises d'AOH disponibles (FIRAZYR et BERINERT).

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de RUCONEST ont été évaluées dans six études cliniques, dont deux études randomisées en double aveugle et leurs phases d'extension en ouvert, chez des patients ayant un AOH.

- Dans une étude, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été plus court avec une injection de RUCONEST 50 ou 100 U/kg qu'avec le placebo : 122 minutes [72 – 136] avec RUCONEST 50 U/kg, 68 minutes [62 – 132] avec RUCONEST 100 U/kg *versus* 258 minutes [240 – 495] avec le placebo, $p = 0,001$.
Dans une autre étude, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été plus court après une injection de RUCONEST 100 U/kg qu'avec le placebo : 61,5 minutes [40-75] *versus* 508 minutes [70 -720], $p = 0,003$.
Le suivi en ouvert de ces études semble montrer un maintien de l'efficacité de RUCONEST jusqu'à la troisième crise. A partir de la quatrième crise, les résultats sont discordants entre les deux études mais le faible nombre de patients suivis rend l'interprétation difficile.
Ces études ont été réalisées sur de faibles effectifs ($n = 70$ au total) et peu de données relatives aux patients de plus de 65 ans sont disponibles.
- Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ($> 1\%$) ont été : céphalées, douleurs abdominales, troubles du système reproducteur (troubles menstruels et gonflement du scrotum), troubles cutanés (érythème, prurit, rash).

- Compte tenu de la comparaison au placebo, aucun patient avec œdème laryngé (forme sévère) n'a été inclus dans les études. L'efficacité de RUCONEST n'est donc pas établie dans ces formes sévères.
Aucune étude *versus* FIRAZYR (icatibant) ou BERINERT (inhibiteur de C1-estérase humaine) n'est disponible.

Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Avant l'instauration d'un traitement par RUCONEST, la présence d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin doit être réalisée. Seuls les patients ayant des résultats négatifs à cette détection pourront être traités par RUCONEST. La détection des anticorps IgE doit être répétée une fois par an ou après 10 administrations.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RUCONEST est important.
- Dans son indication, RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).
- 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 ».

