

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TAKHZYRO (lanadelumab), médicament de l'angioedème héréditaire



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme pour les patients ≥ 12 ans, avec des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement chez les patients naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention

L'essentiel

- ▶ TAKHZYRO a l'AMM dans la prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
- ▶ Son efficacité est supérieure à celle du placebo en termes de diminution du taux mensuel de crises confirmées par les investigateurs sur la durée de l'étude de 26 semaines.
- ▶ Les résultats observés en termes d'impact sur la qualité de vie avec TAKHZYRO, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge, sont exploratoires et de portée limitée.
- ▶ Il n'a pas été comparé à un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison était envisageable.
- ▶ Son profil de tolérance apparaît favorable, avec toutefois un recul d'administration inférieur à 1 an.
- ▶ Il n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention.

Stratégie thérapeutique

- L'angioedème héréditaire 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.
- La suppression des facteurs déclenchant identifiables est la 1^{ère} mesure de prévention des crises. Le traitement à court terme des crises modérées repose sur l'acide tranexamique (EXACYL, hors AMM). Les corticoïdes sont inefficaces. Les inhibiteurs de la C1 estérase utilisables dans le traitement des crises sévères, notamment laryngées, sont BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR et si aucune alternative n'est disponible, RUCONEST.
- 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 crise. 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.
- Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose sur l'administration de macroprogestatif chez la femme, ou d'acide tranexamique (hors AMM) ou de danazol (DANATROL) non recommandé chez l'enfant et la femme, compte tenu de ses effets androgéniques. CINRYZE a une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de fond.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
TAKHZYRO doit être utilisé uniquement chez des patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois, chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), au même titre que CINRYZE.

La place de TAKHZYRO par rapport à celle de CINRYZE ne peut être précisée, en l'absence de donnée comparative. Le choix doit être guidé par le profil de tolérance de ces 2 médicaments, leurs modalités d'administration (administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient après apprentissage) de TAKHZYRO versus une administration IV pour CINRYZE et les préférences du patient. TAKHZYRO n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention, chez des patients naïfs de traitements préventifs administrés par voie orale.

Données cliniques

- Une étude a randomisé 125 patients ayant reçu au moins une dose de traitement: 41 patients dans le groupe placebo et 84 patients dans les groupes lanadelumab. Un total de 113 (90,4%) patients a terminé l'étude. Les patients avaient en majorité un AOH de type I (90,4%) ou de type II (9,6%). Le nombre médian de crises/an était de 24 sur les 12 mois précédant l'inclusion. La majorité d'entre eux avaient des antécédents de crise laryngée (64,8%) et 56% recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude. Un taux de 44% était naïf de traitement. A l'inclusion, le taux mensuel moyen de crises était similaire entre les groupes de traitement (soit 3,66 crises/mois). Sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises a été de 0,526 crise/mois (IC95% [0,358 ; 0,771]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,257 crise/mois (IC95% [0,145 ; 0,458]) dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,967 crise/mois (IC95% [1,640 ; 2,358]) dans le groupe placebo (critère de jugement principal).
- TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises par rapport au placebo de 73,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 86,9% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.
- Les effets indésirables les plus fréquents imputables au traitement étaient: céphalées, douleur au site d'injection (effet plus fréquent, 51,9% dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 29,3% dans le groupe placebo) et érythème au site d'injection. Il n'a pas été rapporté de signal particulier en termes d'immunogénicité.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TAKHZYRO est :
 - important dans le traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2^{de} intention).
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.
- TAKHZYRO apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits par voie orale (2^{de} intention).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 juin 2019 (CT-17546) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »