

Décision n°2024.0033/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité Takhzyro (lanadelumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 février 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité Takhzyro (lanadelumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire TAKEDA France SAS pour la spécialité Takhzyro (lanadelumab) reçue le 31 octobre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 10 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 22 novembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 novembre 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament Takhzyro (lanadelumab), dans l'indication « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire TAKEDA France SA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors qu'il est estimé qu'environ 1 500 adultes et enfants sont concernés par cette maladie en France, Les études épidémiologiques rapportent qu'environ 10 à 28% de la population totale de patients atteints d'AOH seraient des enfants. L'AOH est une maladie génétique caractérisée 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 à fort impact sur la qualité de vie et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.
- Il n'existe pas de traitement approprié pour les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent. Il n'existe pas de traitement approprié pour les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans dans la mesure où l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase), nettement plus contraignante pour ces jeunes patients et leur entourage est susceptible d'avoir un impact sur l'observance du traitement. De ce fait, CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase) ne peut être considéré comme un traitement approprié.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- TAKHZYRO (lanadelumab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans au regard d'une part de l'absence actuelle de traitement pour les enfants de 2 ans à moins de 6 ans, et d'autre part du schéma d'administration de Takhzyro (lanadelumab) moins contraignant que le comparateur cliniquement pertinent CINRYZE. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comporte qu'une seule alternative utilisable uniquement par voie intraveineuse (IV) et uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus. En effet, les données disponibles issues d'une étude non comparative réalisée sur une durée de 52 semaines dans la tranche d'âge pédiatrique concernée suggèrent une efficacité importante de TAKHZYRO (lanadelumab) avec un profil de tolérance acceptable. En l'absence de comparaison au comparateur cliniquement pertinent CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase) chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, il n'est pas possible de hiérarchiser les deux traitements sur le plan de l'efficacité. Toutefois, les modalités d'administration de TAKHZYRO (lanadelumab) par voie sous cutanée toutes les 2 à 4 semaines, permettent une amélioration substantielle du parcours de soin des patients par rapport à l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase), en particulier dans une population pédiatrique. Il comble un besoin médical partiellement couvert chez les patients âgés de 6 ans et plus, et non couvert chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Takhzyro (lanadelumab) 150mg
Solution injectable en seringue préremplie

du laboratoire TAKEDA France SAS

dans l'indication « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 février 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

lanadelumab

TAKHZYRO 150 mg

Solution injectable en seringue préremplie

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

→ Angioedème héréditaire

→ Enfant âgé de 2 ans à moins de 12 ans

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « TAKHZYRO (lanadelumab) est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

TAKHZYRO (lanadelumab) est destiné à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie génétique caractérisée 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 à fort impact sur la qualité de vie et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée. En France, il est estimé qu'environ 1 500 adultes et enfants sont concernés par cette maladie. Les études épidémiologiques rapportent qu'environ 10 à 28% de la population totale de patients atteints d'AOH seraient des enfants.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée :

- chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent,
- chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans dans la mesure où l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase), nettement plus contraignante pour ces jeunes patients et leur entourage est susceptible d'impacter l'observance du traitement. De ce fait, CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase) ne peut être considéré comme un traitement approprié.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

TAKHZYRO (lanadelumab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comporte qu'une seule alternative utilisable uniquement par voie

IV et uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus. En effet, les données disponibles issues d'une étude non comparative réalisée sur une durée de 52 semaines dans la tranche d'âge pédiatrique concernée suggèrent une efficacité importante de TAKHZYRO (lanadelumab) avec un profil de tolérance acceptable. En l'absence de comparaison au comparateur cliniquement pertinent CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase) chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, il n'est pas possible de hiérarchiser les deux traitements sur le plan de l'efficacité. Toutefois, les modalités d'administration de TAKHZYRO (lanadelumab) par voie sous cutanée toutes les 2 à 4 semaines, permettent une amélioration substantielle du parcours de soin des patients par rapport à l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase),

- il comble un besoin médical partiellement couvert chez les patients âgés de 6 ans et plus, et non couvert chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

Sommaire

1. Environnement médical	5
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
1.2 Prise en charge actuelle	7
1.3 Couverture du besoin médical	10
2. Synthèse des données	10
2.1 Données disponibles	10
2.2 Synthèse des données d'efficacité	10
2.2.1 Rappel des données disponibles lors de la primo-inscription, chez les patients âgés de 12 ans et plus (avis du 5 juin 2019)	10
2.2.2 Etude SPRING chez les enfants âgés de 2 à 11 ans	11
2.3 Profil de tolérance	15
2.3.1 Données issues de l'essai clinique non comparatif (SPRING)	15
2.4 Modification du parcours de soins	16
2.5 Programme d'études	17
3. Discussion	17
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
4.2 Absence de traitement approprié	18
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
4.5 Recommandations	18

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions	Il s'agit d'une demande d'accès précoce post-AMM de TAKHZYRO (lanadelumab) au dosage de 150 mg adapté à l'utilisation chez l'enfant âgé de 2 ans à moins de 12 ans.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans et plus » Périmètre de l'indication concerné par la demande « TAKHZYRO est indiqué dans traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 2 ans à 11 ans, ayant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) et qui sont intolérants ou insuffisamment contrôlés par les traitements préventifs de 1ère intention disponibles. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	TAKHZYRO 150 mg, solution pour injection en seringue préremplie – Boîte de 1, CIP : 34009 302 803 0 0
Laboratoire	TAKEDA France SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018 (solution injectable de 300 mg) Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication et complément de gamme dosé à 150 mg : 15/11/2023 Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	Médicament orphelin
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de lanadelumab pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans est calculée en fonction du poids corporel. Les patients pesant de 20 kg à moins de 40 kg qui présentent une absence stable de crises peuvent poursuivre avec la même dose lorsqu'ils atteignent l'âge de 12 ans. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament hématologique.
Mécanisme d'action	Le lanadelumab est un anticorps monoclonal entièrement humain, qui inhibe l'activité protéolytique de la kallikréine plasmatique active.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, les évaluations en vue de la prise en charge sont en cours. Aux Etats-Unis, TAKHZYRO (lanadelumab) a l'AMM dans l'indication suivante : « <i>TAKHZYRO is a plasma kallikrein inhibitor (monoclonal antibody)</i> »

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

	<i>indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients 2 years and older ».</i>
Autres indications de l'AMM	TAKHZYRO (lanadelumab) est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué TAKHZYRO (lanadelumab) dans l'indication de la « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus » le 5 juin 2019 et lui a octroyé : Un SMR 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'angioœdème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1ère intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2de intention), avec une ASMR IV dans la prise en charge. Et un SMR INSUFFISANT dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioœdème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1ère intention.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 31 janvier 2024. – Contribution de parties prenantes : contribution écrite de l'Association des malades présentant des angio-oedèmes bradykiniques – Expertise externe : Oui

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'angioedème héréditaire (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 le plus souvent elle se déclare durant l'enfance et l'adolescence.

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. 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 AOH de type I et II repose sur le dosage du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH^{1,2}. L'angioedème héréditaire à C1-INH normal (type III), dû à une augmentation de l'activité kininogénase responsable d'une production accrue de bradykinine, touche essentiellement les femmes : il est favorisé par l'hyperoestrogénie due à la prise de contraceptifs oraux ou durant la grossesse. Il est associé à des mutations soit du gène codant pour le facteur 12, soit du gène codant pour le plasminogène³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 Ophanet Inserm. Angioedème héréditaire. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Septembre 2018.

Les signes cliniques peuvent apparaître dès la naissance, bien que l'âge moyen des premiers symptômes se situe classiquement entre 11 et 13 ans avec des extrêmes allant de 1 à plus de 40 ans⁴. Les symptômes peuvent être présents très tôt durant l'enfance avec des angioœdèmes localisés au niveau du tractus respiratoire (localisation critique pouvant engager le pronostic vital) chez des enfants âgés de 3 ans^{5, 6, 7} ou au niveau abdominal et cutané chez des patients âgés d'1 an^{8, 9}. La moitié des patients ont leur première crise avant l'âge de 10 ans⁴.

L'œdème sous-cutané est le premier symptôme le plus fréquent et il s'accompagne souvent, en population pédiatrique, d'un érythème marginé (érythème cutané non prurigineux), signe prodromique toutefois souvent confondu avec de l'urticaire, conduisant alors à une prise en charge incorrecte ou tardive. Les symptômes abdominaux peuvent toutefois être présents mais méconnus car souvent mal diagnostiqués chez les nourrissons atteints d'AOH de type I ou II. Les symptômes respiratoires, souvent graves, peuvent survenir rapidement chez les enfants en raison du faible diamètre des voies respiratoires. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

Plus l'apparition des symptômes est précoce, plus l'évolution ultérieure de l'AOH est grave^{10, 11}. Chez un enfant avec une histoire familiale d'AOH, un diagnostic précoce doit être fait car les crises peuvent survenir dès les premiers mois de la vie.

La plupart des crises surviennent spontanément, sans raison apparente, mais certains événements peuvent les déclencher. La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Les éléments déclenchants les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes^{12, 13}. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La survenue de crises, potentiellement graves à tout moment de la vie du patient, altère considérablement sa qualité de vie ainsi que celle de son entourage, comme en témoigne la contribution de l'association de patients. L'anxiété est forte chez ces patients du fait du risque d'asphyxie par œdème des voies aériennes supérieures. Les crises abdominales, souvent extrêmement douloureuses, sont aussi très mal vécues par les patients.

Épidémiologie

L'incidence actuellement admise des AOH-C1-INH est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants.⁴ En France, il est estimé qu'environ 1 500 adultes et enfants sont concernés par cette maladie. Les études

⁴ Angioedemes héréditaires : diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. PNDS 2021 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibq-5xi2021.pdf>

⁵ Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):18. Published 2010 Jul 28.

⁶ Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):213-217

⁷ Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229-35

⁸ Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-S131

⁹ Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-274.

¹⁰ Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935-942.

¹¹ Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):AB30.

¹² Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 118.

¹³ Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010 ; 6 :19.

épidémiologiques rapportent qu'environ 10 à 28% de la population totale de patients atteints d'AOH seraient des enfants^{8, 14, 15, 16, 17, 18}.

Ainsi, il est possible d'estimer que les patients pédiatriques représentent en moyenne environ 20% des patients atteints d'AOH, ce qui correspondrait à moins de 5 124 patients pédiatriques (2 à 18 ans) au total dans l'Union Européenne¹⁹ et 300 patients en France.

1.2 Prise en charge actuelle

Comme pour l'adulte, l'objectif thérapeutique de la prise en charge des enfants est de traiter les crises et de limiter leur survenue à court et long terme.

Chez l'enfant, les objectifs incluent également la particularité de l'articulation avec le milieu scolaire et de l'accès aux soins d'urgence dans le temps scolaire. La gestion optimale préventive des crises abdominales modérées récurrentes, sources de douleurs avec retentissement psychologique à long terme, de phobie scolaire peuvent nécessiter la mise en place de projet d'accueil personnalisé le cas échéant. Un suivi psychologique est souvent nécessaire⁴.

Les différents médicaments utilisés dans l'AOH visent à restaurer le contrôle de la production de bradykinine (BK), augmenter l'efficacité de sa dégradation ou encore bloquer les effets de la BK sur ses récepteurs.

La stratégie thérapeutique chez l'enfant, comme pour l'adulte repose sur la prise en charge des crises aiguës, la prophylaxie à court terme avant intervention chirurgicale ou soin dentaire ainsi que la prophylaxie à long terme chez les patients présentant des crises fréquentes^{20, 21, 22, 23}.

La crise non sévère ne requiert pas systématiquement un traitement mais doit être surveillée car elle peut évoluer vers une crise sévère. Selon le PNDS, un traitement de fond doit être proposé aux patients ayant :

- ≥1 crise par mois, ou
 - 5 crises sévères par an, ou
 - des crises ayant un retentissement important sur la qualité de vie
- Erreur ! Signet non défini..**

Pour le traitement à court terme des crises modérées, l'acide tranexamique (EXACYL ou SPOTOF) est utilisé hors AMM ; toutefois selon avis d'expert et la contribution de l'association de patients, son efficacité est limitée. L'administration IV de concentré d'inhibiteurs de la C1 estérase (BERINERT, CINRYZE (inhibiteurs de la C1 estérase humaine) ou RUCONEST (conestat alpha)²⁴ ou

¹⁴ Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161(5):1153-1158

¹⁵ Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13(3):153-161.

¹⁶ Jolles S, Williams P, Carne E, et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. Clin Exp Immunol. 2014;175(1):59-67.

¹⁷ Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35(2):185-190

¹⁸ Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders [published correction appears in J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):832]. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(1):232-245

¹⁹ COMP. Public summary of opinion on orphan designation 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1551-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-igg1-kappa-light-chain-monoclonal_en.pdf

²⁰ Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010;6(1):24.

²¹ Craig, T., Aygoren-Pursun, E., Bork, K., Bowen, T., Boysen, H., Farkas, H., et al. 2012. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J, 5(12), 182-99.

²² MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(5):420-427

²³ Wahn V, Aberer W, Eberl W, et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents--a consensus on therapeutic strategies. Eur J Pediatr. 2012;171(9):1339-1348

²⁴ Dont la commercialisation est arrêtée depuis mai 2022 : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

l'administration SC d'icatibant (FIRAZYR) sont indiquées dans les crises sévères, en particulier laryngées. Les corticoïdes sont inefficaces.

En cas d'intervention nécessitant un geste invasif mineur, l'administration de danazol est exceptionnelle chez l'enfant, elle est possible chez l'adolescent, avec précaution sous surveillance stricte de la courbe staturo pondérale, uniquement après le stade de Tanner V (fin de puberté)**Erreur ! Signet non défini..**

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 humaine (CINRYZE) est recommandé, à partir de l'âge de 6 ans.

Le traitement de fond est une prophylaxie à long terme et régulière qui dépend de l'âge et du sexe du patient adulte ; chez l'enfant, sont envisageables :

- En 1ère intention : l'acide tranexamique, antithrombotique utilisé hors AMM, mais d'efficacité incertaine (selon avis d'expert et contribution de l'association de patients)
- En 2ème intention, chez les patients intolérants ou insuffisamment protégés : un inhibiteur de la C1 estérase humaine (CINRYZE, par voie IV tous les 3 ou 4 jours) uniquement chez les patients âgés de 6 ans et plus²⁵. CINRYZE, médicament dérivé du plasma est un traitement contraignant à fort impact sur la qualité de vie avec des conséquences socio-professionnelles et scolaires (absentéisme notamment) et nécessite un temps de formation significatif impliquant des infirmières à domicile pour réaliser les perfusions (selon la contribution de l'association de patients).

Par ailleurs les C1-INH dérivés du plasma ont globalement connu de fortes tensions d'approvisionnement ces dernières années, avec des conséquences sur la morbi-mortalité liées à l'incapacité de prendre en charge correctement les patients éligibles à la prophylaxie au long cours^{26, 27}.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) uniquement chez les patients âgés de 6 ans et plus.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Médicament dérivé du plasma				
CINRYZE, IV (C1-INH) Takeda	Traitement et prévention avant une intervention des crises	25/07/2018 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge chez les adultes et les adolescents, de la crise d'angioœdèmes, de la prévention avant une intervention de la crise d'angioœdème et dans la prévention systématique de la crise et récidivante d'angioœdème héréditaire

²⁵ HAS. Avis de réévaluation de CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable de la Commission de la Transparence du 25 juillet 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16956_CINRYZE_PIC_REEVAL_Avis2_CT16956.pdf

²⁶ HAS. Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase du 25 juillet 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/rapport_evaluation_aoh_annexe_avis3_cteval381.pdf

²⁷ ANSM. Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine (Cinryze et Berinert) en période de tensions d'approvisionnement - Point d'Information. 04/06/2018. Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-d-utilisation-des-inhibiteurs-de-la-C1-esterase-humaine-Cinryze-et-Berinert-en-periode-de-tensions-d-approvisionnement-Point-d-Information>

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.	06/12/2017 (Extension d'indication)	Important (pas d'ISP) Dans 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 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 AOH Et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'AOH.
---	--	--	--

A noter que BERINERT 500 UI (Inhibiteur de la C1 estérase humaine (dérivé du plasma humain) est aussi utilisé hors AMM dans la prévention des crises d'AOH au long court, selon l'avis d'experts du CREAK²⁸.

➔ Traitements non-médicamenteux

La suppression des facteurs déclenchants identifiables (comme les IEC, les œstrogènes et les infections) fait partie de la prise en charge de cette maladie.

²⁸ Angioedemes héréditaires : diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. PNDS 2021 <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds-ibg-5xi2021.pdf>

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par l'alternative disponible qui s'administre par voie IV et uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance. Le besoin médical est non couvert chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de TAKHZYRO (lanadelumab) repose sur une étude de phase III (SPRING) non comparative, en ouvert, évaluant la tolérance et la pharmacocinétique du lanadelumab pour prévenir les crises d'AOH chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, sur une durée de 52 semaines.

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte dont l'objectif est de comparer les résultats des essais cliniques de TAKHZYRO (lanadelumab) versus CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase) qui n'est pas décrite, compte tenu de ses limites méthodologiques.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Rappel des données disponibles lors de la primo-inscription, chez les patients âgés de 12 ans et plus (avis du 5 juin 2019)

Efficacité

L'étude comparative versus placebo a randomisé 126 patients, dont 125 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) : 41 patients dans le groupe placebo et 84 patients dans les groupes lanadelumab : 28 patients dans le groupe lanadelumab 150 mg/4 semaines (posologie hors AMM dont les résultats ne sont pas présentés), 29 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines (posologie recommandée chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement) ; 27 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/2 semaines (posologie initiale recommandée de l'AMM).

Un total de 113 (90,4%) patients a terminé l'étude et 109 (87,2%) ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude d'extension long terme HELP-04. Les femmes étaient majoritaires (70,4%). L'âge médian à l'inclusion était de 42,4 ans [min 12 ; max 73] (8,0% (n=10) des patients < 18 ans). 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 naïfs 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 (moyenne des moindres carrés) 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 critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré que sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence (moyenne des

moindres carrés) a été de 0,423 crise/mois, IC95% [0,276 ; 0,648] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,208 crise/mois, IC95% [0,109 ; 0,396] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,637 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence par rapport au placebo de 74,2% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 87,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

Le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères (moyenne des moindres carrés) a été de 0,325 crise/mois, IC95% [0,199 ; 0,529] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,202 crise/mois, IC95% [0,106 ; 0,386] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,216 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères par rapport au placebo de 73,3% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 83,4% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines. Sur la période de traitement de 14 à 182 jours, le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,489 crise/mois (IC95% [0,326 ; 0,734]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,218 crise/mois (IC95% [0,115 ; 0,414]) dans le groupe 300 mg/2 semaines, versus 1,988 crises/mois (IC95% [1,652 ; 2,391]) dans le groupe placebo. TAKHZYRO a réduit le taux mensuel moyen de crises par rapport au placebo de 75,4% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg/4 semaines et de 89,0% ($p < 0,001$) dans le groupe TAKHZYRO 300 mg toutes les 2 semaines.

L'étude d'extension suggère un maintien de l'efficacité préventive de TAKHZYRO administré à la posologie de 300 mg/2 semaines au long cours, toutefois les données sont exploratoires.

Compte tenu de leur caractère exploratoire, les résultats en termes de qualité de vie ont une portée limitée.

Dans le cadre des ATU, parmi les 78 patients ayant reçu au moins une injection de TAKHZYRO, une analyse de l'efficacité porte sur un sous-groupe de 35 patients exposés à TAKHZYRO pendant une durée moyenne de 81,3 jours, donc inférieure au suivi dans le cadre de l'étude de phase III. Les données du suivi des ATU de TAKHZYRO, dont la Commission souligne la qualité et l'intérêt, ne remettent pas en cause les résultats observés dans l'étude de phase III.

Tolérance

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents imputables au traitement étaient du type : 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.

2.2.2 Etude non comparative chez les enfants âgés de 2 à 11 ans (SPRING)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III non comparative, multicentrique²⁹, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du lanadelumab pendant 52 semaines chez des enfants âgés de 2 à 12 ans souffrant d'AOH.

L'étude a débuté le 19 août 2019 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30 octobre 2021.

L'étude SPRING est une étude interventionnelle descriptive composée de 4 parties :

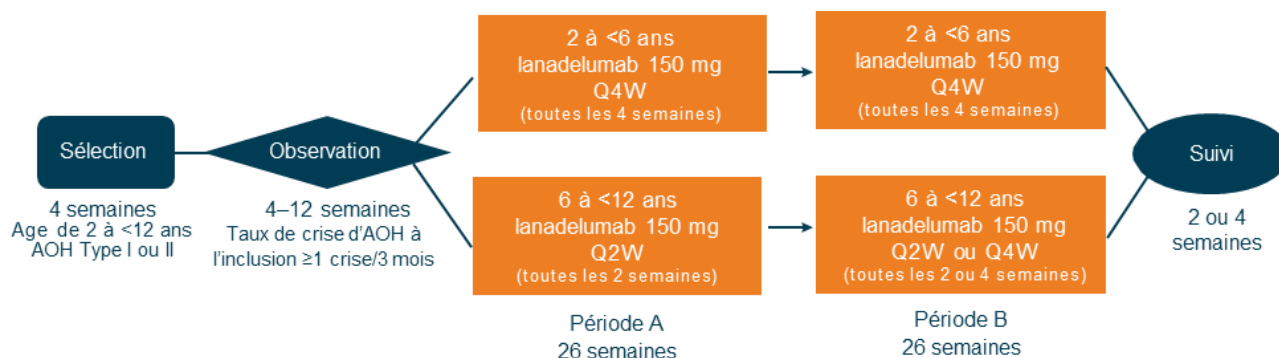
- Phase de sélection (4 semaines) : les patients répondant aux critères d'inclusion pendant cette phase devaient arrêter leurs traitements de prophylaxie à long terme le cas échéant.

²⁹ Aucun centre français n'a été inclus.

- Phase d'observation (4 à 12 semaines) : les patients étaient sevrés du traitement prophylactique précédent avant d'entrer dans la phase de traitement. Le nombre de crises d'AOH identifié durant cette période servait à déterminer le taux initial de crises avant l'initiation du lanadelumab.
 - Les patients demeuraient en phase d'observation pendant une période minimale de 4 semaines, à l'exception des patients qui rapportaient plus de 2 crises d'AOH durant les 2 premières semaines d'observation et qui pouvaient entrer directement dans la phase de traitement.
 - Pour les autres patients (qui rapportaient moins de 2 crises d'AOH durant les 2 premières semaines d'observation), l'entrée dans la phase de traitement se faisait dès la description d'une crise d'AOH survenant après la 4ème semaine d'observation.
- Phase de traitement (52 semaines) : le lanadelumab était utilisé en 2 phases successives de 26 semaines de traitement (période A et période B). Si les patients complétaient la phase de traitement de la période A, ils continuaient sur la période B. S'ils ne continuaient pas dans la période B ils étaient revus à la visite de fin d'étude (au jour 392 après l'initiation du traitement).
- Phase de suivi après le traitement : après l'achèvement de phase de traitement, les patients étaient suivis durant une période additionnelle de 2 à 4 semaines.

Au total, la durée maximale de participation à l'étude était de 72 semaines (18 mois).

Figure 1 – Schéma de l'étude SPRING



Les traitements prohibés étaient notamment :

- Toute prophylaxie à long terme durant la phase d'observation et d'étude (dont les C1-INH, les androgènes ou antifibrinolytiques) ;
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) durant les 4 semaines avant l'inclusion et pendant l'étude ;
- Médicaments contenant des estrogènes avec absorption systémique durant les 4 semaines avant l'inclusion et pendant l'étude ;
- L'utilisation d'androgènes (stanozolol, danazol, oxandrolone, méthyltestostérone, testostérone) 2 semaines avant la phase d'observation et durant l'étude.

Traitements reçus

Les patients étaient répartis en 2 groupes en fonction de l'âge à l'inclusion, avec des schémas d'administration distincts :

Pour les patients âgés de 2 à <6 ans : 150 mg de lanadelumab administré par voie sous-cutanée (SC) toutes les 4 semaines (Q4W) durant la période A et la période B. Pour ces patients, il n'était pas prévu de variation de la posologie entre les périodes A et B.

Pour les patients âgés de 6 à <12 ans :

- 150mg de lanadelumab administré par voie sous-cutanée (SC) toutes les 2 semaines durant la période A de traitement (Q2W) puis les patients pouvaient rester à ce dosage durant la période B OU

- si les patients avaient été bien contrôlés (par exemple sans crise) durant les 26 premières semaines (période A) ils pouvaient passer à une posologie plus faible de 150 mg toute les 4 semaines (Q4W), au choix de l'investigateur.

Au total, 4 patients ont reçu du lanadelumab toutes les 4 semaines, et 17 patients ont reçu du lanadelumab toutes les 2 semaines.

Les patients étaient inclus dans l'étude en cas de diagnostic d'AOH (type I ou II) documenté par l'ensemble des critères suivants :

- Historique clinique documenté et cohérent avec un AOH (épisodes de gonflement sous-cutanés ou d'une muqueuse, sans urticaire et prurit), ET
- Résultats de tests diagnostiques (obtenus au cours de la période de pré-inclusion) confirmant l'AOH de type I ou II :
 - Niveau de C1-INH fonctionnel < 40% de la normale,
 - Ou niveau de C1-INH fonctionnel entre 40 et 50% de la normale ET niveau de C4 inférieur à la normale,
- Et au moins 1 crise d'AOH confirmée par l'investigateur au cours des 3 derniers mois.

Population de l'étude

Un total de 24 patients a été inclus, parmi lesquels 21 ont reçu au moins une dose de lanadelumab et constituent la population de tolérance. 20/21 patients (95,2%) ont complété l'étude incluant les périodes de traitement A et B. Un seul patient (4,8%) a dû arrêter l'étude prématurément après 32 jours sous traitement (groupe Q4W), suite à un retrait de consentement des parents (sans que cela ne soit dû à un EI, une inefficacité du lanadelumab, une perte de suivi ou une déviation du protocole).

Parmi les 21 patients ayant reçu au moins une dose de lanadelumab dans l'étude, 4 (19,0%) patients avaient un âge compris entre 2 et 6 ans et 17 patients (81 %) avaient un âge compris entre 6 et 12 ans. La majorité était des filles (57 %) et l'âge médian des patients était de 8,7 ans. Aucun patient âgé de moins de 3,5 ans n'a été inclus.

L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes était de 3,2 ans, et la majorité des patients inclus étaient diagnostiqués avec un AOH de type I (95,2 %) ; aucun AOH de type II n'était inclus, et le diagnostic était non spécifié pour un patient.

En moyenne, les patients avaient 1,8 crises par mois, avec 9 (42,9 %) patients avaient en médiane une crise/mois, 7 (33,3 %) des patients qui avaient entre 1 à 2 crises/mois, 2 patients qui avaient 2 à 3 crises/mois et 3 patients qui avaient plus de 3 crises/mois. Ces crises avaient une durée médiane de 2,0 jours et la plupart étaient d'intensité modérée (76,2%). Les crises étaient principalement localisées au niveau abdominal chez 13 (61,9 %) patients ; au niveau périphérique chez 7 (33,3%) patients, et au niveau laryngé chez 5 (23,8 %) patients.

Concernant les antécédents de traitement, 15 (71,4 %) patients avaient déjà reçu un traitement de l'AOH, en majorité les inhibiteurs du complément de la C1 estérase (8/21 patients, 38,1%) le paracétamol (4/21 patients, 19,0%) et l'ibuprofène (3/21 patients, 14,3%).

Concernant le traitement des crises d'AOH, 16/21 (76,2%) patients avaient précédemment reçu un traitement d'urgence. Les traitements les plus fréquemment prescrits (chez ≥ 10% de la population) était les inhibiteurs du complément de la C1 estérase (13/21 patients, 61,9%) et l'acétate d'icatibant (3/21 patients, 14,3%).

Durant l'étude, 17 patients parmi les 21 inclus dans la population de tolérance (81,0%) ont eu recours à l'utilisation d'un traitement concomitant, le plus couramment retrouvé (chez ≥ 15% des patients) était l'ibuprofène et le paracétamol (5/21 patients, 23,8%) et l'inhibiteur de la C1 estérase (4/21 patients,

19,0%). Le traitement d'urgence des crises a été nécessaire chez 5/21 patients (23,8%) ont eu recours à au moins un traitement concomitant dont un inhibiteur de la C1 estérase chez 3/21 patients (14,3%), l'acétate d'icatibant chez 2/21 patients (9,5%) et le dimenhydrinate chez 1/21 patient (4,8%).

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la tolérance (décrite à la partie 2.3 de l'avis) et des paramètres pharmacocinétiques (non décrits).

Les critères de jugement secondaires d'efficacité, exploratoires, étaient :

- Nombre normalisé de crises d'AOH par mois confirmées par l'investigateur durant la période de traitement
- Nombre normalisé de l'ensemble des crises d'AOH/mois confirmées par l'investigateur
- Nombre normalisé de crises d'AOH/ mois nécessitant un traitement d'urgence de la crise
- Nombre normalisé de crises d'AOH/mois jugées modérées ou sévères par l'investigateur
- Nombre normalisé de crises d'AOH/mois jugées de morbidité élevée par l'investigateur
- Description des caractéristiques des crises d'AOH confirmées par l'investigateur (durée, sévérité, localisation de la crise et utilisation de thérapie de secours)
- Délai avant la première crise d'AOH confirmée par l'investigateur
- Nombre de patients sans crises d'AOH

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (population de tolérance)

Les critères de jugement secondaires ont été évalués à 52 semaines.

Nombre normalisé de crises d'AOH par mois (confirmées par l'investigateur)

Le nombre moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur a varié de 1,8 crises/mois en moyenne durant la période d'observation à 0,08, soit une diminution de 94,8 %.

Les résultats observés dans le groupe de traitement Q4W (1,45 à 0,07 en moyenne à la fin de la période de traitement, soit -97,98%) et Q2W (1,91 à 0,08, soit -94,4%) étaient proches.

Nombre normalisé de crises d'AOH/mois (confirmées par l'investigateur) nécessitant l'utilisation d'un traitement d'urgence de la crise

Le nombre moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur et nécessitant un traitement d'urgence a varié de 1,30 crises/ mois en moyenne à l'inclusion pendant la période d'observation à 0,07 en moyenne à la fin de la période de traitement, soit une diminution de 93,4 %.

Nombre normalisé de crises d'AOH/mois modérées ou sévères (confirmées par l'investigateur)

Le nombre moyen de crises modérées ou sévères, confirmées par l'investigateur a varié de 1,27 crise/mois en moyenne pendant la période d'observation à 0,08 en moyenne à la fin de la période de traitement, soit une réduction de 96,8 %.

Caractéristiques des crises d'AOH (confirmées par l'investigateur)

Avant l'initiation du traitement à l'étude, la durée moyenne des crises d'AOH confirmées par l'investigateur (tous les patients ayant présenté au moins 1 crise pendant la période d'observation) était de 29,8 heures (respectivement 33,2 heures dans le groupe Q4W et 29,0 heures dans le groupe Q2W). La majorité des crises recensées étaient d'intensité moyenne (66,7%).

A l'issue de toute la période de traitement, la durée moyenne des crises d'AOH confirmées par l'investigateur (chez les patients ayant présenté au moins 1 crise pendant la période de traitement) était de

15,05 heures³⁰ (respectivement 5,60 heures et 14,79 dans les groupes Q4W et Q2W). A noter que durant la période de traitement, la majorité des patients (16 patients, soit 76,2% de la population) n'ont pas déclaré de crises. Dans le groupe Q4W, 1 patient (9,1%) a décrit une crise sévère alors que 4 patients (22,2%) dans le groupe Q2W ont décrit une crise modérée et 1 patient (5,6%) une crise sévère.

Délai d'apparition des crises d'AOH (évaluées par l'investigateur)

Au cours de la période de traitement totale, et uniquement chez les 5 patients qui ont présenté au moins une crise d'AOH confirmée par l'investigateur, le temps médian d'apparition de la première crise d'AOH n'était pas calculable au vu du faible nombre d'événements observés (moins de la moitié des patients ont présenté une crise) durant la période étudiée.

Nombre de patients sans crises d'AOH (évaluées par l'investigateur)

A l'issue de la période de traitement (périodes A + B), 16/21 patients (76,2 % de la population) n'avaient pas rapporté de crises ; le taux moyen de jours sans crises durant cette période était de 99,5 %.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SPRING dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : PedsQL et EQ-5D-Y. La qualité de vie de la famille des enfants et des aidants a été mesurée au travers de l'échelle PedsQL-FIM. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.3 Profil de tolérance

2.3.1 Données issues de l'essai clinique non comparatif (SPRING)

La tolérance était le critère de jugement principal de cette étude.

La durée d'exposition moyenne au lanadelumab était de 6,58 mois dans le groupe Q4W et 10,48 mois dans le groupe Q2W. La médiane d'exposition était de 6 mois dans le groupe Q4W et de 13 mois dans le groupe Q2W, avec au total 14 patients ayant été traités pendant plus de 13 mois.

La population évaluable pour la tolérance était de 21 patients.

Nombre de patients avec des événements indésirables (EI), des EI graves et d'intérêt particuliers

A l'issue de la période de traitement, 17 (81 %) patients ont rapporté 210 événements indésirables (EI) hors crises d'AOH pendant le traitement avec le lanadelumab (dont 6 patients qui ont présenté 43 EI dans le groupe Q4W et 15 patients qui ont présenté 167 EI dans le groupe Q2W).

7 patients (33,3 %) ont présenté 121 EI liés au lanadelumab, à savoir majoritairement des anomalies au site d'administration, avec des douleurs pour 6 patients et des érythèmes chez 3 patients. Un patient a présenté 20 EI sévères, tous liés au lanadelumab. Il s'agissait d'érythèmes au site d'injection, parmi lesquels 16 ont été rapporté comme ayant mis en danger la vie du patient.

Aucun des patients n'a présenté d'EI grave et aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Au total, 5 patients (23,8%) ont rapporté 23 crises d'AOH avec notamment 1/11 patient (9,1%) qui a déclaré 5 crises dans le groupe Q4W et 5/18 patients (27,8%) qui ont déclaré 18 crises dans le groupe Q2W.

³⁰ Un sujet a été compté dans les deux bras. Lors du calcul du groupe "total", le sujet a été compté comme un seul sujet et la valeur est la moyenne sur 5 sujets au lieu de 6 (1+5), c'est pourquoi la moyenne peut être plus élevée en général que par groupe.

Aucune de ces crises d'AOH n'était jugée liée au traitement ou considérée comme grave. Un patient du groupe Q4W a subi 2 crises d'AOH sévères (c'est-à-dire de grade ≥ 3) conduisant à une augmentation de la fréquence d'administration du lanadelumab de Q4W à Q2W.

Les types d'EI les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs au site d'injection (6/21 patients [28,6%]), des érythèmes au site d'injection, une abrasion cutanée, des céphalées et papillomes cutanés (3/21 patients chacun [14,3%]).

Concernant les EI d'intérêt particulier, 4 patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité, 3 patients ont présenté des hémorragies et aucun événement thrombotique n'a été rapporté. Les EI n'ont pas été considérés comme sévères ou liés au lanadelumab.

Nombre de patients avec des signes biologiques cliniquement anormaux

Durant l'étude, il n'a pas été relevé de différence cliniquement significative par rapport à l'inclusion concernant les paramètres hématologiques, chimiques, de coagulation ou hépatiques.

A l'inclusion, aucun des patients ne présentait d'auto-anticorps dirigés contre le lanadelumab. A l'issue de la période de traitement, 3/21 (15 %) patients du groupe Q2W avaient développé des auto-anticorps contre le lanadelumab, et parmi eux, 1/3 (33,3%) patient avait développé des anticorps neutralisants.

Nombre de patients avec des signes vitaux cliniquement anormaux

Durant l'étude il n'a pas été rapporté de changements depuis l'inclusion des signes vitaux dans les différents groupes de traitement.

Le résumé des risques du PGR de TAKHZYRO (lanadelumab) (version 3.2, 14/09/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez des femmes enceintes ou allaitantes

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (52,4 %) associés au TAKHZYRO qui ont été observés étaient les réactions au site d'injection (RSI), notamment une douleur au site d'injection, un érythème au site d'injection et une ecchymose au site d'injection. Parmi ces RSI, 97 % étaient d'intensité légère, 90 % ont disparu en 1 jour après leur apparition avec une durée médiane de 6 minutes. »

2.4 Modification du parcours de soins

Les modalités d'administration de TAKHZYRO (lanadelumab) qui prévoient une administration par voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines représentent une amélioration importante du parcours de soins par rapport au comparateur cliniquement pertinent CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase), qui s'administre par voie IV tous les 3 à 4 jours. Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 12 ans, TAKHZYRO (lanadelumab) ne doit être administré que par un aidant spécialement formé à la technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé ; l'auto-injection du médicament n'est possible que chez les patients âgés de 12 et plus.

2.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement des crises d'AOH		
NCT05460325	Etude multicentrique en ouvert pour évaluer la pharmacocinétique et l'efficacité du lanadelumab chez des patients chinois atteints d'angioœdème héréditaire	Juin 2024

- ➔ Dans le cadre de la période post-ATU, une étude observationnelle (SERENITI) chez des patients âgés de 12 ans et plus traités en France est finalisée et avait pour principaux objectifs :
- d'évaluer l'efficacité de TAKHZYRO (lanadelumab) sur la survenue des crises d'AOH et sur des mesures cliniques complémentaires ainsi que des échelles de qualité de vie ;
 - de décrire l'utilisation de TAKHZYRO (lanadelumab) incluant la description de la population rejointe, les schémas d'ajustement de doses, le taux de rétention du traitement ;
 - d'évaluer la tolérance de TAKHZYRO (lanadelumab) ainsi que l'utilisation des ressources de soins.

Les résultats de trois études internationales observationnelles sont disponibles :

- ➔ Une étude (INTEGRATED) (France, Allemagne, Autriche, Grèce) chez 198 sujets âgés de plus de 12 ans avec un suivi d'au moins 38 mois. Le rapport final date d'avril 2023.
- ➔ Une étude (EMPOWER, NCT03845400) (Etats Unis et Canada) chez 168 patients de tous âges avec un suivi d'au moins 24 mois, le rapport final date d'octobre 2023.
- ➔ Une étude (ENABLE, NCT04130191) chez 140 patients européens (Allemagne, Autriche, Israël, Suisse) avec un suivi de 24 à 36 mois ; le rapport final de l'étude est attendu début 2025

3. Discussion

Le profil de tolérance de TAKHZYRO (lanadelumab) évalué chez 21 enfants âgés de 2 à 12 ans dans l'étude non comparative semble comparable à celui déjà évalué chez les patients âgés de 12 ans et plus dans le cadre de la première inscription. L'étude non comparative réalisée sur une durée significative de 52 semaines suggère une efficacité de TAKHZYRO (lanadelumab).

Aucun patient âgé de moins de 3,5 ans n'a été inclus dans cette étude, et la majorité des patients étaient âgés de 6 à 12 ans (17/21), ce qui semble cohérent avec la rareté de la pathologie.

Il n'a pas été réalisé de comparaison avec le comparateur cliniquement pertinent disponible uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus, à savoir le CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine).

Le schéma d'administration par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines ou toutes les 2 semaines est susceptible d'améliorer le parcours de soins et la qualité de vie des patients et de leur entourage, par rapport au comparateur cliniquement pertinent CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase), d'administration par voie IV tous les 3 à 4 jours.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de TAKHZYRO (lanadelumab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie et l'organisation des soins est attendu mais n'est, à ce jour, pas démontré.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie génétique caractérisée 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 à fort impact sur la qualité de vie et pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée. En France, il est estimé qu'environ 1 500 adultes et enfants sont concernés par cette maladie. Les études épidémiologiques rapportent qu'environ 10 à 28% de la population totale de patients atteints d'AOH seraient des enfants.

4.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée :

- chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent,
- chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans dans la mesure où l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase), nettement plus contraignante pour ces jeunes patients et leur entourage est susceptible d'impacter l'observance du traitement. De ce fait, CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase) ne peut être considéré comme un traitement approprié.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge des patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans. Il dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante qui ne comporte qu'une seule alternative utilisable uniquement par voie IV et uniquement pour les patients âgés de 6 ans et plus. En effet, les données disponibles réalisées dans la tranche d'âge pédiatrique concernée issues d'une étude non comparative sur une durée importante de 52 semaines, suggèrent une efficacité importante de TAKHZYRO (lanadelumab) avec un profil de tolérance acceptable. En l'absence de comparaison au comparateur cliniquement pertinent CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase) chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, il n'est pas possible

de hiérarchiser les deux traitements sur le plan de l'efficacité. Toutefois, les modalités d'administration de TAKHZYRO (lanadelumab) par voie sous cutanée toutes les 2 à 4 semaines, permettent une amélioration substantielle du parcours de soin des patients par rapport à l'administration par voie intraveineuse tous les 3 à 4 jours de CINZYRE (inhibiteur de C1 estérase),

– ;

4.5 et il comble un besoin médical partiellement couvert chez les patients âgés de 6 ans et plus, et non couvert chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TAKHZYRO (lanadelumab) dans l'indication de la « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.