



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017

inhibiteur de la C1 estérase humaine

CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable

B/2 (CIP : 34009 218 563 0 9)

Laboratoire SHIRE

Code ATC	B02AB03 (Inhibiteur de C1)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AEH). 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.»

SMR	Important dans : - le traitement 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 angioedème héréditaire (AEH). - 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	Compte tenu : - du faible niveau de preuve de la démonstration d'efficacité en pédiatrie reposant sur des analyses post-hoc de sous-groupes ou des études non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, alors que la comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent était possible dans le traitement des crises d'angioedème et la prévention courte intermittente en cas de geste invasif (intervention chirurgicale, soins dentaires, - du profil de tolérance de CINRYZE, - du besoin médical identifié dans la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire impactant la qualité de vie et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, La commission estime que CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 angioedème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH).
ISP	CINRYZE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans ces extensions des indications en pédiatrie.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.
Recommandations	La commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15/06/2011 Extension d'indication : 26/01/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Liste en sus
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AB Inhibiteurs de protéinases B02AB03 Inhibiteur C1

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de CINRYZE, inhibiteur de la C1 estérase humaine d'origine plasmatique, dans une extension de ses indications chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème.

Dans le cadre de son inscription chez l'adulte et l'adolescent (Avis du 20/06/2012), la Commission avait estimé que le service médical rendu par CINRYZE était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles dans la stratégie de prise en charge de l'angioedème héréditaire (AEH).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement et prévention avant une intervention des crises 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par CINRYZE doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angioedème héréditaire.

[...]

Traitement des crises d'angioedème

2 à 11 ans, > 25 kg : 1 000 unités de CINRYZE au premier signe de survenue d'une crise aiguë.

Une deuxième dose de 1 000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.

2 à 11 ans, 10 à 25 kg : 500 unités de CINRYZE au premier signe de survenue d'une crise aiguë.

Une deuxième dose de 500 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.

Prévention des crises d'angioedème avant une intervention

2 à 11 ans, > 25 kg : 1 000 unités de CINRYZE dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

2 à 11 ans, 10 à 25 kg : 500 unités de CINRYZE dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Prévention systématique des crises d'angioedème

6 à 11 ans : La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 500 unités de CINRYZE tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par CINRYZE doit être réévaluée régulièrement.

[...]

Mode d'administration

Par voie intraveineuse.

[...]

Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute.»

05 BESOIN MEDICAL

L'angioedème héréditaire (AEH) 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.

Les AEH 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 AEH de type I et II repose sur le dosage du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH^{1,2}.

Chez les enfants, la plupart des crises apparaissent sans facteur déclenchant. Les éléments déclenchant les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes^{3,4}. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La suppression des facteurs déclenchant identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Chez les enfants, le traitement à court terme des crises modérées repose sur l'acide tranexamique (EXACYL, hors AMM)⁵. Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans) et BERINERT.

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 crise¹. 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 à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé. BERINERT (à administrer moins de 6 heures avant l'intervention) et à partir de l'âge

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

⁴ Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6 :19.

⁵ Pagnier A. L'angioedème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique. *Presse Médicale* 2015 ; 44 : 89-95.

de 2 ans, CINRYZE (à administrer dans les 24 heures précédant l'intervention) ont l'AMM dans cette indication.

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose sur l'administration d'acide tranexamique (hors AMM)¹. Le danazol (DANATROL) n'est pas utilisable chez l'enfant⁶. Lorsque l'utilisation de l'acide tranexamique ne permet pas de réduire significativement la fréquence des crises, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance, une prophylaxie au long cours avec un inhibiteur de la C1-estérase peut être envisagée. En prophylaxie à long terme, seul CINRYZE à l'AMM à partir de l'âge de 6 ans.

Dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) et dans la prévention des crises avant une intervention, le besoin médical en inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'enfant est couvert. Il existe un besoin médical de disposer d'inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'enfant en prophylaxie à long terme.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine ⁷) CSL Behring SA	Oui	Angioedème héréditaire de type I et II (AEH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.	08/07/2009 (Inscription) 19/02/2014 (extension d'indication en prévention)	Important	ASMR III en termes d'efficacité dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant. Dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AEH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'ASMR (ASMR V, inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

FIRAZYR (icatibant) et RUCONEST (conestat alfa) sont indiqués uniquement chez l'adulte dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème, ils ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

L'acide tranexamique est utilisé hors AMM dans le traitement à court terme des crises modérées et le traitement de fond (prophylaxie à long terme).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La suppression des facteurs déclenchant identifiables tels que certains aliments, certains médicaments (IEC...) fait partie de la prise en charge de cette pathologie.

► Conclusion

BERINERT est le comparateur cliniquement pertinent dans le traitement et la prévention des poussées aiguës avant une intervention chez l'enfant âgé de plus de 2 ans.

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à CINRYZE dans la prophylaxie au long cours des crises d'angioedème.

⁷ Les spécialités BERINERT et CINRYZE contiennent le même principe actif (inhibiteur de C1 estérase humaine) mais diffèrent par leur procédé de fabrication et leurs indications.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, Italie, Royaume-Uni, Suisse, Etats-Unis	Oui	-
Norvège	Oui	Prévention systématique des crises (traitement de fond)
Suède	Oui	Traitement des crises d'angioedème héréditaire

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	20 juin 2012 (Inscription Collectivités)
Indications	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AEH). Prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème 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.
SMR	Important
ASMR	Dans la stratégie de prise en charge de l'AEH, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité de CINRYZE dans son extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans (traitement et prévention des crises aiguës avant une intervention) ou de 6 ans (prévention systématique) sont issues de 2 études cliniques de phase III ayant inclus des patients pédiatriques et précédemment évaluées par la commission de la Transparence dans son avis d'inscription du 20 juin 2012. Il s'agit de :

- ✓ dans le traitement de la crise aiguë :

Rappel des résultats de l'étude CHANGE A : étude qui a comparé CINRYZE à un placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioedème. Cette étude a inclus 68 patients âgés de plus de 6 ans dont 15 âgés de 6 à 17 ans. Parmi ceux-ci, 12 patients ont été traités par CINRYZE. Pour rappel, dans la population globale de l'étude, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été observée avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] avec CINRYZE versus plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], p=0,017.

Etude CHANGE 2 : étude en ouvert, non comparative qui a évalué l'utilisation répétée de CINRYZE dans le traitement des crises d'angioedème chez 113 patients âgés de plus d'un an. Les résultats du sous-groupe de 24 patients âgés de 2 à 17 ans sont présentés au paragraphe 9.1.1.1.

- ✓ dans la prévention de la crise aiguë :

Rappel des résultats de l'étude CHANGE B : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, et cross over (2 périodes de 12 semaines) ayant inclus 22 patients âgés de plus de 6 ans avec AEH documenté et plus de deux crises par mois. Le critère principal était le nombre total de crises d'AEH au cours de chaque période de traitement. Dans la population globale de l'étude, au cours des deux périodes, 22 crises d'AOH ont été observées (11 au cours de chacune des périodes). Le nombre de crises a été significativement diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 ($\pm$ 5,43) crises versus 12,7 ($\pm$ 4,8) crises, $p < 0,001$. Les résultats du sous-groupe des patients âgés de 9 à 17 ans, ne comprenant que 4 patients, ne sont pas présentés dans le présent avis.

Etude CHANGE 3 : étude d'extension de CHANGE B, non comparative portant sur 146 patients âgés de plus de un an avec antécédents d'au moins une crise d'angioedème par mois ou avec au moins un antécédent de crise laryngée. Le critère principal était la fréquence moyenne des crises d'angioedème au cours du suivi. Les résultats du sous-groupe de 23 patients âgés de 3 à 17 ans sont présentés au paragraphe 9.1.2.1.

- ✓ de 2 nouvelles études pédiatriques dans la prévention et le traitement de la crise d'angioedème

Etude 0624-203 : en ouvert qui a évalué l'efficacité, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de différentes doses uniques de CINRYZE dans le traitement des crises d'angioedème chez des enfants âgés de 2 à 12 ans ayant un AEH.

Etude 0624-301 : randomisée, en simple aveugle, en cross over, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de 2 doses de CINRYZE pour la prévention systématique des crises d'angioedème chez des enfants âgés de 6 à 11 ans ayant un AEH.

09.1 Efficacité

9.1.1 Traitement de la crise

9.1.1.1 Résultats sur le sous-groupe de patients pédiatriques de l'étude CHANGE 2

Sur les 113 patients âgés de plus de 1 an inclus, 101 patients ont été traités par CINRYZE (1 000 unités pouvant être renouvelé au bout d'une heure) pour 609 crises [1 à 57 crises par patient]. Un total de 22 enfants et adolescents a été traité pour 121 crises aiguës d'angioedème.

Population ITT	N=101				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	1	9	12	74	5
Nombre de crises	1	76	44	474	14

Le critère principal était le délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AEH et le début de soulagement sans équivoque du patient après une seule dose de traitement. Dans la population globale de l'étude, sur les 609 crises, 67,7% ont été soulagées par CINRYZE dans l'heure suivant l'administration et 86,9% dans les 4 heures suivant l'administration.

Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	1	9	12	74	5
Nombre (%) de crises soulagées dans l'heure suivant l'administration de CINRYZE					
N (%)	0/1	61/76 (80,3%)	34/44 (77,3%)	312/474 (65,8%)	5/14 (35,7%)
Nombre (%) de crises soulagées dans les 4 heures suivant l'administration de CINRYZE					
N (%)	0/1	69/76 (90,8%)	39/44 (88,6%)	413/474 (77,1%)	8/14 (57,1%)

9.1.1.2 Etude dans le traitement de la crise chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans

Références	Etude 0624-203		
Type d'étude	Etude de phase II, à dose unique, ouverte.		
Date et durée de l'étude	02 juin 2010 au 17 avril 2012		
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (6 centres)		
Objectif de l'étude	Evaluer la réponse dose-dépendante et la pharmacocinétique/pharmacodynamie de CINRYZE pour le traitement des crises d'angioedème chez les enfants de poids inférieur à 25 kg et âgés de moins de 12 ans avec un angioedème héréditaire.		
METHODOLOGIE			
Déroulement de l'étude	Les patients recevaient le traitement pour une unique crise aiguë d'angioedème. La dose était déterminée par la catégorie de poids de l'enfant (10-25 kg et >25 kg). Les doses individuelles ne pouvaient excéder 100 U/kg.		
	Dans chacune des 2 catégories de poids, les 3 premiers patients étaient traités avec la dose la plus faible de la catégorie et les 3 patients suivants avec la dose la plus élevée de la catégorie. L'étude avait pour objectif d'inclure un total de 12 patients dont 6 devaient peser 25 kg ou moins.		
	Catégorie de poids	Groupe CINRYZE	Nombre de patients
	10 à 25 kg (inclus)	1 : 500 U (IV)	3
		2 : 1000 U (IV) ⁸	3
> 25 kg	3 : 1000 U (IV)	3	
	4 : 1500 U (IV) ⁸	3	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> :		
	- Enfants âgés entre 2 et 12 ans - Pesant au moins 10 kg - Ayant un angioedème héréditaire dont le diagnostic a été documenté par l'un ou l'autre des critères suivants : - Niveau d'antigène de la C1 estérase < normale ; - Niveau de C1 estérase fonctionnelle < normale. - En crise d'angioedème et capable de débiter le traitement à l'étude dans les 8 heures après le début des symptômes.		
	<u>Principaux critères de non inclusion</u> :		
	- Atteinte infectieuse active (grippe, infection du tractus respiratoire supérieur...) - Précédente crise d'angioedème antérieure dans les 7 jours précédant le traitement par le produit à l'étude et/ou ayant reçu un traitement par inhibiteur de C1 estérase pour le traitement ou la prévention d'une crise d'angioedème dans les 7 jours précédant le traitement par le produit à l'étude - Traitement par antifibrinolytique (acide tranexamique...), androgènes (danazol, oxandrolone, stanozolol ou testostérone), ecallantide (KALBITOR), ou icatibant (FIRAZYR) dans les 7 jours précédents le traitement avec le produit à l'étude		
	CINRYZE était administré par injection intraveineuse.		
Produit et dosages étudiés	Catégorie de poids	Groupe CINRYZE	Exposition potentielle à CINRYZE sur la base du poids corporel
	10 à 25 kg (inclus)	1 : 500 U (IV)	20 – 50 U/kg
		2 : 1000 U (IV) ⁸	40 – 100 U/kg
	> 25 kg	3 : 1000 U (IV)	< 40 U/kg
		4 : 1500 U (IV) ⁸	< 60 U/kg

⁸ Posologie hors AMM

Critères de jugement	Le soulagement manifeste du symptôme déterminant était déterminé par une réponse positive définie comme : ➤ 3 évaluations consécutives dans les 4 heures post-injection indiquant que les symptômes de la crise d'angioedème s'étaient améliorés depuis l'évaluation antérieure (soit l'un des scénarios suivants) : - o Amélioré, amélioré, amélioré - o Amélioré, amélioré, inchangé - o Amélioré, inchangé, amélioré - o Amélioré, inchangé, inchangé Ou ➤ Une évaluation « symptôme amélioré » (ou 2 évaluations « symptôme amélioré ») avec aucune autre évaluation ultérieure, et l'investigateur jugeait que le patient avait atteint un soulagement suffisant pour être libéré du centre d'étude avant les 4 heures post-injection. Le début du soulagement manifeste du symptôme déterminant correspondait au moment de la 1^{ère} évaluation « symptôme amélioré » qualifiée par l'un ou l'autre des 2 critères explicités ci-dessus. Critère principal d'évaluation défini comme la présence d'un début de soulagement manifeste du symptôme déterminant dans les 4 heures suivant le début du traitement par CINRYZE. Critères secondaires ➤ Délai jusqu'au début de soulagement manifeste du symptôme déterminant du patient ➤ Délai jusqu'à complète résolution de la crise d'angioedème
-----------------------------	--

Résultats :

Un total de 9 patients a été inclus et traité par une dose unique de CINRYZE par voie intraveineuse dont 3 patients (10-25 kg) ont reçu 500 unités de CINRYZE, 3 patients (> 25kg) ont reçu 1 000 unités de CINRYZE. L'âge médian était de 9 ans [6-11 ans] : 6 (n=1), 8 (n=1), 10 (n=1) et 11 ans (n=1), 7 ans (n=2) et 9 ans (n=3). L'âge médian des patients au moment du diagnostic de la maladie était de 1,0 an dans le groupe CINRYZE 500 U [min = 1 ; max = 6] et de 7,0 ans dans chacun des groupes 1000 U et 1500 U [min = 2 ; max = 10 dans chacun des groupes].

Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et l'inclusion dans l'étude était de 3,4 ans pour les 9 patients [min = 0,1 ; max = 7,4]. Le délai médian entre la dernière crise d'angioedème et l'inclusion dans l'étude était de 125 jours [36-465] dans le groupe 500 U, 73 jours [10-78] dans le groupe 1000 U.

Au cours de l'année précédant l'inclusion, les 9 patients rapportaient un nombre médian de 0,3 crise par mois [0-4 crises]. Le nombre moyen de visites aux urgences/à l'hôpital pour cause de crise d'angioedème au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude était faible dans les 3 groupes de traitement (moyenne de 0,3-1,0). La majorité des patients (7/9 ; 78%) n'avait jamais rapporté de crise laryngée.

Critère de jugement principal

Tous les patients (9/9 ; 100%) ont présenté un soulagement manifeste du symptôme dans les 4 heures suivant le début du traitement par CINRYZE (population ITT).

Critères de jugement secondaires

Pour les 9 patients, le délai médian jusqu'au début du soulagement manifeste du symptôme a été de 0,5 heures [0,25 – 2,5 heures], avec 1,25 heures dans le groupe 500 U, 0,25 heure dans le groupe 1000 U.

Le délai médian jusqu'à résolution complète (à partir du début de l'injection de CINRYZE) de la crise d'angioedème a été de 13,6 heures pour les 9 patients [1,6-102,3 heures], avec 13,6 heures dans le groupe 500 U, 10,0 heures dans le groupe 1000 U.

Tableau 1 : Résultats sur le critère principal et les critères secondaires de jugement – Population ITT

Critères	CINRYZE			
	500 U (10 – 25 kg)	1000 U	1500 U8	Tous les patients
		(> 25 kg)		
Population ITT-E, N	3	3	3	9
Critère principal d'évaluation				
Soulagement manifeste des symptômes du patient dans les 4h suivant l'initiation du traitement	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	9 (100%)
Critères secondaires d'évaluation				
Délai du soulagement ^a manifeste des symptômes du patient (heures)				
Moyenne (ET)	1,08 (0,76)	0,33 (0,14)	1,08 (1,23)	0,83 (0,82)
Médiane	1,25	0,25	0,50	0,50
Min ; Max	0,25 ; 1,75	0,25 ; 0,50	0,25 ; 2,50	0,25 ; 2,50
Délai jusqu'à complète résolution de la crise (heures)				
Moyenne (ET)	20,8 (14,37)	11,3 (10,44)	44,33 (52,08)	25,48 (31,21)
Médiane	13,58	10,00	29,07	13,58
Min : Max	11,48	1,57 ; 22,33	1,58 ; 102,33	1,57 ; 102,33

9.1.2 Prévention de la crise d'angioedème

9.1.2.1 Résultats sur le sous-groupe de patients pédiatriques de l'étude CHANGE 3

Cette étude a inclus un total de 146 patients âgés de plus de 1 an, dont 23 patients âgés de 3 à 17 ans.

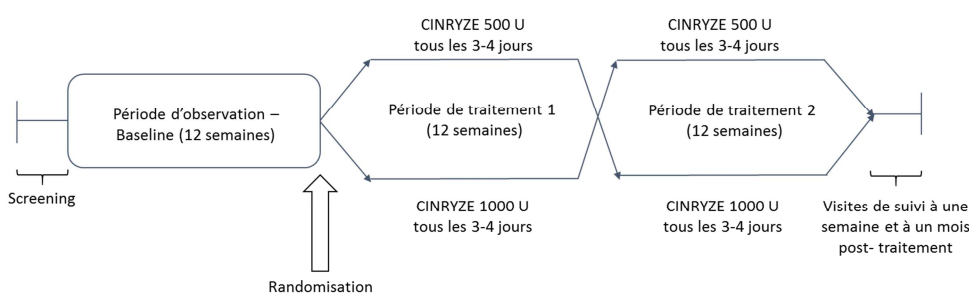
Population ITT	N=146				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N (%)	2 (1,4%)	9 (6,2%)	12 (8,2%)	114 (78,1%)	9 (6,2%)

A l'inclusion, les patients rapportaient un nombre moyen de 4,7 crises par mois (5,18) et une médiane de 3,0 crises par mois [0,08-28,0].

La durée moyenne de traitement par CINRYZE (1000 unités tous les 3 à 7 jours) a été de 339,0 jours [± 255,59]. Le nombre moyen de crises a été réduit de 4,7 par mois (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754) par mois avec le traitement par CINRYZE. Avant inclusion, les 23 enfants/adolescents signalaient un taux médian de 3,0 crises d'angioedème par mois [0,5 - 28,0]. Au cours de l'étude, alors qu'ils recevaient une prophylaxie par CINRYZE (1 000 unités tous les 3 à 7 jours, à l'exception d'un enfant de 3 ans recevant 500 unités tous les 3 à 7 jours), le taux médian de crise d'angioedème a été de 0,4 par mois [0 - 3,4] et 87% des enfants/adolescents ont rapporté en moyenne ≤ 1 crise par mois.

Population ITT	N=146				
Age (ans)	2-5	6-11	12-17	18-64	>64
N	2	9	12	114	9
Taux moyen de crise par mois et par patient sous CINRYZE	0,69 (0,977)	0,35 (0,456)	0,71 (0,897)	0,48 (0,762)	0,61 (0,751)

9.1.2.2 Etude dans la prévention systématique des crises chez l'enfant âgé de plus de 6 ans

Références	Etude 0624-301
Type d'étude	Etude de phase III, randomisée, en simple aveugle, en cross over.
Date et durée de l'étude	20 mars 2014 à la date de cut-off de l'analyse intermédiaire : 23 avril 2015 (dernière visite du 6 ^{ème} patient ayant terminé l'étude)
Cadre et lieu de l'étude	Etats-Unis (4 centres), Europe (3 centres)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité relative de 2 dosages différents de CINRYZE (500 U et 1000 U) administré par voie intraveineuse tous les 3 ou 4 jours pour prévenir des crises d'AEH chez des enfants âgés de 6 à 11 ans.
METHODOLOGIE	
Déroulement de l'étude	 Au cours de la période de la période d'observation, les patients étaient autorisés à rester sous le traitement de prévention qu'ils recevaient avant l'inclusion dans l'étude. Cependant, il était recommandé aux investigateurs de considérer l'interruption des traitements préventifs antifibrinolytiques ou à base d'androgènes au cours des 6 premières semaines de la période d'observation. Dans l'impossibilité d'interrompre de tels traitements, des doses stables devaient être utilisées au cours des périodes de traitement 1 et 2. Les patients traités par un inhibiteur de C1 estérase pour la prévention des crises d'angioedème devaient arrêter leur traitement au moins 3 jours avant le début du traitement par CINRYZE. Après la fin de la période d'observation, les patients toujours éligibles étaient randomisés dans l'une ou l'autre des séquences de traitement, chaque séquence consistant en une période de traitement de 12 semaines. Au cours de la période de traitement 1, les patients recevaient CINRYZE à une dose de 500 U ou 1000 U par voie intraveineuse deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) pendant 12 semaines, en fonction de leur affection à la randomisation. Après la fin de la première période de traitement, les patients devaient alterner le dosage de CINRYZE (cross-over) et commencer la période de traitement 2 sur la base du même intervalle d'administration (pas de wash-out).
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> : • Enfants âgés entre 6 ans et moins de 12 ans lors de la sélection • Diagnostic confirmé d'angioedème héréditaire de Type I ou de Type II et d'un taux d'inhibiteur de C1 estérase inférieur à 50% de la normale • Antécédent d'au moins 1 (au moins 2 pour les centres d'étude allemands) crise d'angioedème par mois (moyenne) d'intensité modérée ou sévère ou ayant nécessité un traitement de la crise au cours des 3 mois consécutifs précédant la sélection <u>Principaux critères de non inclusion</u> : • Antécédent médical d'hypercoagulabilité (coagulation sanguine anormale) • Diagnostic d'angioedème acquis ou présence avérée d'anticorps anti C1-INH • Atteinte infectieuse active • Signes ou symptômes de crises d'angioedème dans les deux jours précédents l'administration de la 1^{ère} dose du produit à l'étude dans la période de traitement 1

Produit et dosages étudiés	CINRYZE (500 U ou 1000 U) par injection intraveineuse 2 fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) pendant 12 semaines en 2 séquences de traitement (crossover). Les patients recevaient les 2 traitements (A= 500 U et B=1000 U), assignés au hasard (A/B ou B/A).
Critères de jugement	Critère principal d'efficacité : nombre de crises d'angioedème normalisé sur une période de traitement de 12 semaines. Il était évalué pour chaque patient dans chacune des périodes de traitement et résumé sur la base de statistique descriptive. Critères secondaires d'efficacité : - Sévérité cumulée des crises : ce score représentait la somme de la sévérité maximum des symptômes enregistrée pour chaque crise d'angioedème durant une période de traitement ; - Sévérité cumulée journalière : ce score était la somme des scores de sévérité enregistrés tous les jours pour les symptômes rapportés durant une période de traitement ; - Nombre de crises d'angioedème nécessitant un traitement aigu durant chaque période de traitement.
Méthode de randomisation	Randomisation (1 :1) dans l'une ou l'autre des 2 séquences de traitement (A/B ou B/A avec A=500 U et B=1000 U), chacune d'une durée de 12 semaines.

Résultats

Sur les 8 patients sélectionnés pour participer à l'étude, deux patients n'ont pas été inclus. Un total de 6 patients a été inclus et randomisés. L'âge médian était de 10,5 ans [7-11] avec 1 patient âgé de 7 ans, 1 patient âgé de 8 ans, 1 patient âgé de 10 ans et 3 patients âgés de 11 ans. Deux patients ont été randomisés dans la séquence de traitement A/B (CINRYZE 500 U / 1000 U) et 4 patients dans la séquence de traitement B/A (CINRYZE 1000 U / 500 U). Les 6 patients ont reçu les 2 doses de CINRYZE).

Critère de jugement principal :

La différence moyenne en termes de nombre de crises normalisées sur une période de traitement de 12 semaines entre la période d'observation et la période de traitement par CINRYZE a été de -1,89 ($\pm 1,31$) pour la dose 500 U et de -1,89 ($\pm 1,11$) pour la dose 1000 U.

Tableau 2 : Critères de jugement principal et secondaires - Population FAS

Critères de jugement	Période d'observation	Traitement A CINRYZE 500 U	Différence observation - traitement A	Traitement B CINRYZE 1000 U	Différence observation - traitement B
Nombre de patients – Population FAS	6	6	6	6	6
Nombre de crises d'angioedème					
Moyenne (ET)	2,262 (1,622)	0,372 (0,470)	-1,890 (1,310)	0,372 (0,573)	-1,890 (1,106)
Min ; Max	1,00 ; 5,44	0,00 ; 1,11	-4,33 ; -0,65	0,00 ; 1,48	-3,96 ; -1,00
Sévérité cumulée des crises					
Moyenne (ET)	4,090 (2,241)	0,622 (0,907)	-3,468 (2,040)	0,495 (0,727)	-3,595 (1,604)
Min ; Max	2,01 ; 8,32	0,00 ; 2,25	-7,21 ; -1,59	0,00 ; 1,85	-6,47 ; -2,01
Sévérité cumulée journalière					
Moyenne (ET)	7,510 (4,763)	1,997 (4,026)	-5,513 (2,570)	0,928 (1,190)	-6,582 (3,715)
Min ; Max	2,01 ; 15,03	0,00 ; 10,13	-9,72 ; -2,01	0,00 ; 2,60	-12,81 ; -2,01
Nombre de crises ayant nécessité un traitement d'urgence					
Moyenne (ET)	0,697 (0,783)	0,062 (0,151)	-0,635 (0,649)	0,00 (0,000)	-0,697 (0,783)
Min ; Max	0,00 ; 2,15	0,00 ; 0,37	-1,78 ; 0,00	0,00 ; 0,00	-2,15 ; 0,00

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Traitement de la crise (étude 0624-203)

Tableau 3 : Événements indésirables apparus en cours de traitement (EIAT) - Population ITT

Catégorie (n, %)	CINRYZE			
	500 U (10 – 25 kg)	1000 U (> 25 kg)	1500 U (> 25 kg)	Tous les patients
Population ITT, N	3	3	3	9
Nombre de patients (%) avec ≥ 1 EIAT				
Tous EIAT	1 (33%)	0	0	1 (11%)
EIAT liés au traitement à l'étude	1 (33%)	0	0	1 (11%)
Nombre total d'EIAT				
Tous EIAT	2	0	0	2
EIAT liés au traitement à l'étude	2	0	0	2

Pour une patiente âgée de 6 ans appartenant au groupe CINRYZE 500 U (28,3 U/kg ; crise gastro-intestinale/abdominale), 2 événements indésirables sont apparus en cours de traitement (EIAT) : des nausées d'intensité faible au jour 1 et un épisode de diarrhée d'intensité modérée au jour 2. Ces 2 événements se sont résolus sans traitement en moins d'un jour. L'investigateur a considéré ces 2 événements comme possiblement liés au traitement par CINRYZE et non liées à la crise d'angioedème.

9.2.1.2 Prévention des crises (étude 0624-301)

Au total, 55 événements indésirables émergents au traitement (EIAT) ont été rapportés chez 5/6 patients (83,3%). Vingt-cinq et 30 EIAT ont été rapportés chez 4/6 et 5/6 patients à la suite du traitement par CINRYZE 500 U et 1000 U, respectivement.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables par groupe de traitement - Population de tolérance

Catégorie (n, %)	Traitement A CINRYZE 500 U (N=6)	Traitement B CINRYZE 1000 U (N=6)	Total (N=6)
Tout EIAT	4 (66,7)	5 (83,3)	5 (83,3)
EIAT par sévérité maximum			
Faible	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)
Modérée	1 (16,7)	3 (50,0)	3 (50,0)
Sévère	1 (16,7)	0	1 (16,7)
EIAT liés au produit de l'étude	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,0)
EIAT ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0	0
EIG non fatals	0	0	0
EIG ayant conduit au décès	0	0	0

Au total, les EIAT les plus fréquents étaient les crises d'angioedème (n=4 patients ; 66,7%). Comme prévu au protocole, toutes les crises d'angioedème survenues après la 1^{ère} administration du traitement étaient considérées comme EIAT. Une fréquence similaire de crises d'angioedème était observée dans les 2 groupes de traitement par CINRYZE (3 patients dans chaque groupe rapportaient un total de 6 crises).

Les autres EIAT fréquemment rapportés (par au moins 2 patients au total) étaient du type rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, fatigue, irritabilité.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données internationales de pharmacovigilance couvrant la période du 10/10/2008 au 15/06/2016. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

9.2.3 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques, 61 patients différents de la population pédiatrique ont été inclus et ont reçu plus de 2 500 perfusions de CINRYZE (2 à 5 ans : n = 3 ; 6 à 11 ans : n = 32 ; 12 à 17 ans : n = 26). Chez ces enfants et adolescents, les seuls effets indésirables avec CINRYZE étaient des céphalées, des nausées, une pyrexie et un érythème au site de perfusion. Aucun de ces effets indésirables n'était grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Globalement, la tolérance et la sécurité de CINRYZE étaient comparables chez les enfants, les adolescents et les adultes. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication de CINRYZE chez l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement et la prévention des crises d'angioedème avant une intervention et chez l'enfant à partir de 6 ans en prévention systématique des crises d'angioedème repose sur :

- les résultats de sous-groupes post-hoc des études non comparatives CHANGE 2 et CHANGE 3 précédemment évaluées par la Commission,
- ainsi que sur 2 études de recherche de doses, non comparatives, réalisées sur de petits effectifs de patients pédiatriques.

Aucune étude versus le comparateur cliniquement pertinent, à savoir BERINERT, n'a été réalisée dans le traitement et la prévention de la crise avant une intervention, alors qu'une comparaison aurait été possible.

Les résultats dans les sous-groupes post-hoc des études CHANGE 2 (traitement de la crise) et CHANGE 3 (prévention de la crise avant une intervention) suggèrent une efficacité du même ordre chez l'enfant que chez l'adulte en termes de soulagement du symptôme déterminant de la crise dans les 4 heures suivant le traitement par CINRYZE et de diminution de la fréquence des crises.

Dans l'étude de recherche de dose dans le traitement de la crise, la totalité des patients (9/9 ; 100%) âgés de 2 à 11 ans ont présenté un soulagement manifeste du symptôme dans les 4 heures suivant le début du traitement par dose unique de CINRYZE (population ITT).

Dans l'étude de recherche de dose dans la prévention de la crise, ayant inclus 6 patients âgés entre 7 et 11 ans, le nombre moyen de crises à l'inclusion était de 2,262 ($\pm 1,622$). Après 12 semaines de traitement, le nombre moyen de crises était de 0,372 (0,470) pour la dose 500 U et de 0,372 (0,573) pour la dose 1000 U.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été du type nausée, diarrhée, rhinopharyngite, infection du tractus respiratoire supérieur, fatigue, irritabilité.

On ne dispose pas de données démonstratives sur l'impact du traitement par CINRYZE sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des enfants. En conséquence, les données disponibles ne permettent pas de démontrer avec un haut niveau de preuve que CINRYZE soit en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé médical. Dans le cadre de l'extension d'indication en

prophylaxie régulière, CINRYZE est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, toutefois on ne dispose d'aucune donnée sur cet impact éventuel.

09.4 Programme d'études

Dans l'angioedème héréditaire, une étude observationnelle (registre) chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (AEH) traités par CINRYZE dans la prise en charge ou la prévention des crises d'angioedème (NCT01541423) est en place.

CINRYZE fait l'objet d'études en transplantation d'organes solides :

- Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de CINRYZE dans le traitement du rejet aigu par médiation par un anticorps chez les patients transplantés rénaux (NCT02547220) ;
- Etude de phase I, monocentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer la tolérance de CINRYZE comme de prétraitement chez les donneurs en état de mort cérébrale, ayant un indice de risque de donneur rénal supérieur à 85% (NCT02435732).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

La Commission souligne l'importance de l'éducation thérapeutique dans la prophylaxie des crises.

Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.

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

011.1 Service Médical Rendu

► L'angioedème héréditaire (AEH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AEH 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 curative et préventive.

► Dans le traitement des crises d'angioedème héréditaire et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires), CINRYZE représente une alternative à BERINERT chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Chez l'enfant âgé de 6 ans et plus, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, CINRYZE a une place en prophylaxie à long terme.

► Dans le traitement et la prévention des poussées aiguës avant une intervention, il existe une alternative thérapeutique. Il n'existe pas d'alternative dans la prophylaxie au long cours des crises d'angioedème.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'extension d'indication est mal établi.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée,
- la prévalence estimée à 1,5/100 000⁹,
- du besoin médical non couvert chez l'enfant en prophylaxie à long terme,
- l'absence de démonstration d'un impact de la spécialité CINRYZE en terme populationnel, sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins,

CINRYZE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans l'extension des indications en pédiatrie.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CINRYZE est important dans :

- le traitement 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 angioedème héréditaire (AEH).
- 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.

⁹ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Juillet 2017

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indications pédiatriques et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve de la démonstration d'efficacité en pédiatrie reposant sur des analyses post-hoc de sous-groupes ou des études non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, alors que la comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent était possible dans le traitement des crises d'angioedème et la prévention courte intermittente en cas de geste invasif (intervention chirurgicale, soins dentaires,
 - du profil de tolérance de CINRYZE,
 - du besoin médical identifié dans la prévention systématique des crises d'angioedème héréditaire impactant la qualité de vie et susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital,
- la Commission estime que CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 angioedème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AEH).

011.3 Population cible

Selon le centre de référence français des angioedèmes non histaminiques, 1 000 patients présentaient un angioedème héréditaire, en 2007. Parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase. Le nombre de patients présentant des crises d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait ainsi été estimé à 850 patients en 2007.

La prévalence en Europe est actuellement estimée à 1,5/100 000⁹.

Sur la base de la population française actuelle (66,99 millions d'habitants en 2017), le nombre de patients atteints d'angioedème héréditaire avec déficit en C1-estérase serait d'environ 850 patients en 2017.

Selon les données de l'INSEE, 18,3% de la population française serait âgée de moins de 14 ans. On peut donc estimer qu'environ 150 enfants seraient atteints d'angioedème héréditaire de type I et II.

Estimation

La population cible totale de CINRYZE dans son extension d'indications pédiatriques serait de l'ordre de 150 enfants au maximum. Parmi ces patients, on ne dispose pas de données permettant d'estimer la proportion de patients relevant de la prévention au long cours.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Autres demandes

La Commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).