

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 11 juillet 2018

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 juillet 2018 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 19 septembre 2018.

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

BERINERT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

B/1 flacon en verre de 10 ml avec dispositif de transfert avec seringue, tampons alcoolisés (2) et pansement (CIP : 34009 574 596 3 5)

BERINERT 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion

B/1 flacon en verre de 3 ml avec dispositif de transfert avec seringue, tampons alcoolisés (2) et pansement (CIP : 34009 550 047 2 1)

Laboratoire CSL BEHRING

Code ATC	B06AC01 (Médicament indiqué dans l'angioedème héréditaire)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire suite à une saisine en date du 17 janvier 2018 de la Direction Générale de l'Offre de Soins, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Angioedème héréditaire de type I et II (AEH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Le service médical rendu par BERINERT reste important dans les indications de l'AMM, faisant l'objet de la présente réévaluation.
ASMR	Compte tenu : - des nouvelles données cliniques disponibles, à savoir les résultats définitifs de l'étude de suivi qui confirment l'efficacité de BERINERT sur une durée médiane de 24 mois [0-51 mois] pour un nombre médian de 7 crises [1-184 crises], - et en l'absence de nouveau signal de tolérance, la Commission estime que son appréciation précédente n'est pas modifiée, et que : - BERINERT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant, au même titre que FIRAZYR chez l'adulte, - BERINERT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au traitement disponible dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention.
ISP	BERINERT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'angioedème héréditaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	- Traitement de la crise chez l'adulte et l'adolescent La prise en charge de la crise d'AOH repose sur l'administration soit d'icatibant (FIRAZYR) en sous cutané, soit de concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatique humaine (BERINERT, CINRYZE) ou d'origine recombinante (RUCONEST) en intraveineuse lente. Leur efficacité est d'autant plus importante qu'ils sont administrés rapidement après la survenue des 1ers symptômes de la crise. L'administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de FIRAZYR présente un intérêt par rapport à l'administration I.V., en particulier dans un contexte d'urgence. La demi-vie terminale plasmatique de FIRAZYR étant d'environ 1 à 2 heures, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire. BERINERT et CINRYZE administrés sous forme I.V. ont une demi-vie beaucoup plus longue respectivement, de 36 heures et 56 heures, que FIRAZYR et RUCONEST. Les caractéristiques du conestat alfa (RUCONEST), extrait du lait de lapines transgéniques et pouvant contenir des traces de protéines de lapin, nécessite que les patients soient interrogés à propos d'une exposition préalable aux protéines de lapin et informés des signes et des symptômes évoquant une réaction allergique. Ceci est à prendre en compte dans le contexte d'une administration en urgence et n'en fait pas un traitement de 1^{ère} intention, si une alternative est disponible. - Traitement de la crise chez l'enfant Les inhibiteurs de la C1 estérase pouvant être utilisés chez l'enfant dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont BERINERT, CINRYZE (à partir de l'âge de 2 ans) et FIRAZYR (à partir de l'âge de 2 ans). - Traitement préventif à court terme En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires, ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé : BERINERT ou CINRYZE.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	BERINERT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion Date initiale (procédure reconnaissance mutuelle) : 19/03/2009 BERINERT 1 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion Date initiale (procédure décentralisée) : 03/06/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	ATU : 16/08/2004 jusqu'au 07/07/2009 Médicament soumis à prescription hospitalière. Liste en sus	
Classification ATC	2018 B B06 B06A B06AC B06AC01	Sang et organes hématopoïétiques Autres médicaments utilisés en hématologie Autres médicaments utilisés en hématologie Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire Inhibiteur de C1, dérivé plasmique

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :

02.1 Service Médical Rendu

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

► Il s'agit d'un traitement symptomatique ou préventif selon les indications.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BERINERT est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BERINERT est un traitement de 1^{ère} intention de la crise d'angioedème héréditaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant.

En cas d'intervention touchant les voies aériennes supérieures, notamment les soins dentaires, ou pouvant conduire à un traumatisme tissulaire et provoquer un œdème, le recours préventif à un inhibiteur de la C1 estérase est recommandé : BERINERT ou CINRYZE.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : BERINERT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'angioedème héréditaire.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BERINERT est important dans les indications de l'AMM, objet de la présente réévaluation.

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques disponibles, à savoir les résultats définitifs de l'étude de suivi qui confirment l'efficacité de BERINERT sur une durée médiane de 24 mois [0-51 mois] pour un nombre médian de 7 crises [1-184 crises],
- et en l'absence de nouveau signal de tolérance,

la Commission estime que son appréciation précédente n'est pas modifiée, et que :

- BERINERT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant, au même titre que FIRAZYR chez l'adulte,
- BERINERT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au traitement disponible dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention.

02.3 Population cible

Le nombre de patients présentant des crises d'angioœdème héréditaire avec déficit en C1-estérase avait été estimé à 850 patients en 2007¹.

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris², a estimé le nombre de patients français atteints d'AOH de type I et II sur la base d'une extrapolation des cas observés et recensés sur Paris. Cette étude est une enquête de prévalence, réalisée par une approche multi-sources (médecins hospitaliers, médecins libéraux, Assurance Maladie, laboratoires d'analyse médicale, associations de patients) des cas patients rapportés sur Paris sur l'année 2016 dont les dossiers médicaux ont été étudiés afin de confirmer leur éligibilité. Des estimations de prévalences ont ensuite été réalisées permettant une extrapolation du nombre total de cas sur le territoire français. Les premiers résultats présentés lors de la 12^{ème} Journée Scientifique et Médicale du CREAK en mars 2018 ont permis d'estimer à 1 565 le nombre de personnes atteintes d'AOH de type I ou II en France.

A la date de clôture du dernier rapport disponible sur le registre international IOS (28/02/2017), un nombre total de 1 006 patients étaient inclus, dont 982 adultes. Selon les données du registre, 40% des patients inclus l'ont été en France, soit près de 400 patients ayant reçu au moins une administration de FIRAZYR à la date du 28/02/2017. La répartition des patients par type d'angioœdème fait état d'une proportion de 66,1% d'AOH de type I et de 5,3% d'AOH de type II.

Estimation

La population cible de BERINERT, CINRYZE, FIRAZYR, RUCONEST est estimée à 1 500 patients en France. Les patients nécessitant une administration en prévention au long cours par CINRYZE représenteraient une très faible proportion (10% maximum) selon avis d'expert.

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

Le rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase figure en annexe.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 8/07/2009. BERINERT 500 U.

² A. Mahr, «Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM,» chez 12^{ème} Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.