

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018

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

conestat alpha**RUCONEST 2 100 U, poudre pour solution injectable¹**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 498 941 0 9)

Laboratoire PHARMING

Code ATC	B06AC04 (Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. »

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

¹ Le laboratoire envisage la commercialisation d'un kit d'auto administration de RUCONEST.

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - des données cliniques disponibles, à savoir une étude versus placebo sans analyse statistique prévue, ayant inclus des adultes et des adolescents, avec une phase d'extension, et de 3 analyses groupées d'études versus placebo ne permettant pas de quantifier spécifiquement l'efficacité de RUCONEST chez l'adolescent avec robustesse, - des caractéristiques du conestat alfa, pouvant contenir des traces de protéines de lapin, ce qui induit des précautions à prendre préalablement à son administration dans un contexte d'urgence, la Commission considère que RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles chez l'adolescent.
ISP	RUCONEST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28/10/2010 31/03/2016 : extension d'indication Registre de suivi européen. Remise de notices aux professionnels de santé et aux patients et mise en place d'une post-approval safety study (PASS)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription hospitalière. Liste en sus	
Classification ATC	2018 B B06 B06A B06AC B06AC04	Sang et organes hématopoïétiques Autres médicaments utilisés en hématologie Autres médicaments utilisés en hématologie Médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire Conestat alfa

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de RUCONEST, dans une extension d'indication chez l'adolescent dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH).

Le conestat alfa, inhibiteur de l'estérase du composant C1 du complément humain recombinant (rhC1INH) est un analogue du C1INH humain et est extrait de lait de lapines exprimant le gène codant le C1INH humain. La séquence d'acides aminés du conestat alfa est identique à celle du C1INH endogène.

Dans son avis d'inscription en date du 09/03/2011 dans le traitement symptomatique de la crise aiguë d'angioedème héréditaire chez l'adulte, la Commission avait estimé que le service médical rendu par RUCONEST était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT). Cette évaluation a été confirmée dans l'avis de réévaluation du 25/07/2018.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RUCONEST est indiqué dans le traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adultes et **les adolescents** présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase². »

04 POSOLOGIE

« Poids corporel jusqu'à 84 kg

Une injection intraveineuse de 50 U/kg de poids corporel.

² Une extension d'indication pédiatrique (2 à 12 ans) est en cours d'évaluation auprès de l'EMA, ainsi qu'une extension d'indication dans le traitement prophylactique auprès de la FDA.

- Poids corporel de 84 kg ou plus

Une injection intraveineuse de 4200 U (deux flacons).

Dans la majorité des cas, une dose unique de Ruconest suffit à traiter une crise aiguë d'angioedème.

En cas de réponse clinique insuffisante, une dose supplémentaire (50 U/kg de poids corporel, jusqu'à 4200 U) peut être administrée (voir rubrique 5.1).

Il convient de ne pas administrer plus de deux doses en 24 heures.

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ruconest chez les enfants (âgés de 0 à 12 ans) n'ont pas encore été établies. »

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^{3,4}.

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^{5,6}. 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)⁷. Les inhibiteurs de la C1-estérase pouvant être utilisés chez l'adolescent dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées) sont BERINERT, CINRYZE et FIRAZYR.

Dans le traitement des crises sévères (notamment laryngées), le besoin médical en inhibiteur de la C1-estérase utilisable chez l'adolescent est couvert.

³ Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 12 :300-13.

⁴ Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 124.

⁵ Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 118.

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

⁷ Pagnier A. L'angioedème héréditaire en pédiatrie : enjeux diagnostique et thérapeutique. *Presse Médicale* 2015 ; 44 : 89-95.

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 ⁸) <i>CSL Behring SA</i>	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
CINRYZE (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) ⁹ <i>Shire</i>	Oui	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.	20/06/2012 (Inscription) 06/12/2017 (El chez l'enfant)	Important	Dans la stratégie de prise en charge de l'AOH, CINRYZE n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles. 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).	Oui

⁸ 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.

⁹ Plasma nanofiltré

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FIRAZYR (icatibant) Shire	Oui	Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.	29/10/2008 (Inscription) 04/01/2012 (Modif. RCP) 25/07/2018 (Réévaluation adulte. Et enfant, adolescent)	Important	29/10/2008 : ASMR IV dans la prise en charge des crises d'angioedème héréditaire chez l'adulte. 25/07/2018 : ASMR III dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte. 25/07/2018 : ASMR V dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans.	Oui (adulte, en cours chez enfant, adolescent)

*classe pharmaco-thérapeutique

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

Dans le traitement de la crise aiguë d'angioedème héréditaire chez l'adolescent, les médicaments figurant dans le tableau ci-dessus sont tous des comparateurs cliniquement pertinents de RUCONEST.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni	Oui	-
Belgique, Espagne	Non	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	09/03/2011 (Inscription)
Indication	Traitement des crises aiguës d'angioedème chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
SMR	Important.
ASMR (libellé)	Chez l'adulte présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission chez l'adulte

Dans le traitement de la crise aiguë, les données disponibles étaient les études 1205 (phase II) et 1304 (phase III) ainsi que leurs phases d'extension en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE). Il s'agissait d'études de recherche de la dose optimale (50 U/kg versus 100 U/kg).

Dans l'étude 1205, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec RUCONEST 50 et 100U/kg par rapport au placebo : 122 minutes [72 – 136] sous RUCONEST 50 U/kg, 68 minutes [62 – 132] sous RUCONEST 100 U/kg versus 258 minutes [240 – 495] sous placebo, p=0,001.

Dans l'étude 1304, après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec RUCONEST 100 U/kg par rapport au placebo : 61,5 minutes [40-75] versus 508 minutes [70 -720], p=0,003.

Le délai d'amélioration sous placebo a été significativement plus long dans l'étude 1304 que dans l'étude 1205 ; le laboratoire interrogé par l'EMA a justifié ce point par le fait que les patients inclus dans l'étude 1205 avaient des symptômes plus anciens.

Les études de suivi en ouvert (1205 OLE et 1304 OLE) semblent démontrer un maintien de l'efficacité de RUCONEST jusqu'à la 3^{ème} crise ; à partir de la 4^{ème} crise, les résultats sont discordants entre les deux études mais le faible nombre de patients suivis rend l'interprétation des résultats difficile.

Ces études ont été réalisées sur de faibles effectifs (n=70 au total) et peu de données relatives aux patients de plus de 65 ans sont disponibles. Du fait de la comparaison au placebo, aucun patient avec œdème laryngé (forme sévère) n'a été inclus dans les études. L'efficacité de RUCONEST dans ces formes sévères n'est donc pas établie.

09.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a fourni les mêmes données que celles fournies dans le dossier de réévaluation du SMR et de l'ASMR chez l'adulte, à savoir :

- une étude clinique de phase III (1310) à la posologie de 50 U/kg versus placebo chez des patients âgés de plus de 13 ans¹⁰, suivie d'une phase d'extension en ouvert¹¹
- une analyse groupée des études 1304 et 1310¹²
- une analyse groupée des études 1205 et 1304¹³
- une analyse groupée des études 1205, 1304 et 1310¹⁴

9.2.1 Etude 1310 versus placebo et sa phase d'extension

Référence	Etude 1310 ¹⁰
Type de l'étude	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Janvier 2011 – Mars 2013
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du rhC1INH (50 U/kg, maximum 4 200 U/traitement) versus placebo chez des patients souffrant de crises d'angioedème héréditaire.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - ≥13 ans - Poussées périphériques, abdominales, faciales et ou oropharyngées/orolaryngées. - Une installation de la crise dans les 5 heures avant l'admission - Score sur l'Echelle Visuelle Analogue de Sévérité Globale (EVA) ≥50mm à

¹⁰ Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112:163-9.

¹¹ Li HH, Moldovan D, Bernstein JA et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 417-23.

¹² Bernstein JA, Relan A, Harper JR et al. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118: 452-5.

¹³ Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010;126:821-7.

¹⁴ Riedl MA, Li HH, Cicardi M et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. Allergy Asthma Proc 2017; 38: 462-6.

	l'osculation et juste avant le dosage. - Sans preuve de régression des symptômes (pas de diminution ≥ 20 mm du score EVA de sévérité globale). Critères de non inclusion : - Historique médical d'allergie aux produits dérivés du lapin (incluant rhC1INH) ou test aux IgE contre les squames de lapin positif (>0.35 Ku/L) - Diagnostic de déficience C1INH acquise (AAE)
Cadre et lieu de l'étude	Afrique du Sud, Canada, Etats-Unis, Europe, Israël.
Produits étudiés	Groupe rhC1INH (RUCONEST) : une injection en intraveineuse : o de 50 U/kg pour un poids jusqu'à 84 kg o de 4200 U pour un poids > 84 kg Groupe placebo : solution saline (NaCl 0.9%) 1 injection équivalente en volume au traitement actif
Critère de jugement principal	Questionnaire d'effet du traitement par le « Treatment Effect Questionnaire » (TEQ) comportant 3 questions appréciant la sévérité des symptômes sur une échelle de 7 points (Q1 : effet sur le soulagement, Q2 : diminution des symptômes, Q3 : intensité du soulagement) rempli par le patient. Délai d'apparition d'un soulagement soutenu des symptômes au 1 ^{er} site de la crise. Les mesures (formulaires TEQ, VAS et IS - <i>Investigation Score</i>) après administration ont été réalisées à des intervalles de 15 minutes pendant 2 heures après l'administration, puis de 30 minutes entre 2 et 6 heures. Les patients rentraient ensuite à leur domicile, et devaient compléter les formulaires à 8, 12 et 24 heures de l'administration.
Critères de jugement secondaires	Délai d'atteinte des symptômes minimaux défini comme le temps écoulé entre le dosage et le moment où le patient répond « Oui » à la question 3 du TEQ. Score de douleur sur l'échelle visuelle analogique (EVA) Score Investigateur (IS) de 0 à 5.
Taille de l'échantillon	N=75
Méthode de randomisation	Randomisation 3 : 2, stratifiée par sexe et localisation de la première poussée.
Méthode d'analyse des résultats	Aucune analyse statistique n'était précisée au protocole

Résultats

Un total de 75 patients a été inclus et analysé pour l'efficacité. Un patient randomisé n'a pas été traité par le produit actif et n'a donc pas été inclus dans l'analyse de tolérance.

L'âge moyen des patients du groupe rhC1INH était de 39,4 ans (17-67) et de 41,4 ans pour le groupe placebo (18-69). Les patients de sexe féminin représentaient 64% du groupe rhC1INH et 61% dans le groupe placebo. Le nombre moyen de poussée d'angioedème par an était de 24,9 pour les patients sous rhC1INH et de 30,6 pour les patients du groupe placebo.

L'utilisation de traitement prophylactique dans le groupe rhC1INH était de 50% versus 48% dans le groupe placebo.

► Critère de jugement principal

Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes au point de localisation de la première crise basé sur le TEQ a été plus court chez les patients traités par rhC1INH (90 minutes) que chez les patients traités par placebo (152 minutes), $p < 0,031$.

► Critère de jugement secondaire

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le délai d'atteinte des symptômes minimaux à tous les points de localisation des crises, basé sur le TEQ, chez les patients traités par rhC1INH (303 minutes) par rapport aux patients sous placebo (483 minutes).

Le délai d'amélioration basé sur le score EVA, a été significativement plus court chez les patients traités par rhC1INH que chez les patients sous placebo (240 versus 362 minutes), $p = 0,05$.

Le délai d'amélioration des symptômes a été plus court dans le bras rhC1INH versus placebo sur le critère EVA (75 versus 303 minutes) et sur le score investigateur (60 versus 105 minutes), $p < 0,001$.

La survenue de nouvelles crises dans les 24 heures a été de 3% dans le groupe rhC1INH versus 27% dans le groupe placebo.

► Etude de suivi

Un total de 44 patients a été inclus dans l'étude de suivi (dont 55% des patients provenaient du groupe rhC1INH et 45% du groupe placebo). Un total de 8 patients du groupe placebo avait reçu rhC1INH suite au placebo. Le nombre moyen de poussée d'angioedème par an était de 24,9 pour les patients issus du groupe rhC1INH et de 30,6 pour les patients issus du groupe placebo.

Le délai médian jusqu'à amélioration des symptômes sur le critère du TEQ pour les cinq 1^{ères} crises a été de 90, 76, 134, 76,5, et 62,5 pour les crises 1 à 5 respectivement, et de 75 min (IC 95%: 69, 89) sur l'ensemble des crises.

Les délais d'amélioration des symptômes étaient de 90,0 minutes sur la base de l'EVA et de 75,5 minutes sur la base du score investigateur. Le délai d'atteinte des symptômes minimaux était de 303 minutes (211 à 307 minutes) sur le critère du score TEQ, de 243 minutes sur le critère EVA et de 244 minutes sur le critère du score investigateur.

9.2.1.1 Analyses groupées

► Analyse groupée des études 1310 et 1304

Cette analyse groupée¹² (suivis en ouvert inclus) avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité du rhC1INH et la durabilité de la réponse dans les crises d'angioedème héréditaire et porte sur 127 patients (446 crises). Les données jusqu'à 24 heures et 72 heures après le traitement étaient disponibles respectivement pour 290 crises et 280 crises (68 patients). L'âge moyen des patients était de 36 ans (13-69), avec 62% de femmes. Les crises étaient majoritairement abdominales (43%) ou périphériques (38%).

Un taux de 93% des crises a été soulagé avec l'administration unique d'une dose de 50 U/kg. Le délai médian d'amélioration des symptômes était de 75 minutes. Parmi les 290 crises avec des données de suivi jusqu'à 24 heures, 263 (91%) ont répondu dans les 4 heures. Aucune récurrence des symptômes n'a été observée. Parmi les 280 crises avec des données jusqu'à 72 heures, une réponse durable (sans récurrence des symptômes ou survenue de nouvelle crise) a été rapportée pour 93%. Le délai d'atteinte des symptômes minimaux à tous les points de localisation des crises était de 240 minutes.

► Analyse groupée des études 1304 et 1205¹³

Au total, 70 patients ont été inclus dans l'étude (32 de l'essai Européen (1304) et 38 de l'essai Nord-américain (1205). Pour rappel, ces 2 essais avaient des modalités d'administration et des schémas posologiques différents : 50 U/kg dans l'étude 1205 avec possibilité d'une dose additionnelle (au choix de l'investigateur) et 100 U/kg dans l'étude 1304.

Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été de 66 minutes pour la dose de 50 UI/Kg, de 122 minutes pour la dose de 100 U/Kg, versus 495 minutes pour le groupe placebo.

Le délai d'atteinte des symptômes minimaux a été de 266 minutes pour la dose de 100 UI/Kg, 247 minutes pour la dose de 50 U/kg, versus 1210 minutes pour le groupe placebo.

► Analyse groupée des études 1310, 1304, et 1205 pour les crises localisées au niveau des voies aériennes supérieures¹⁴

Sur les 683 crises traitées par rhC1INH durant les études randomisées ou leurs extensions ouvertes, 45 crises (n=34 patients) localisées au niveau des voies aériennes supérieures ont été identifiées. L'âge moyen des patients du groupe rhC1INH était de 36 ans. Un taux de 82,4% des patients a été traité pour une seule crise. La plupart des crises localisées au niveau des voies aériennes supérieures ont été rapportées durant les phases de suivi ouvert des études (93,3%). La dose moyenne administrée était de 53,4 U/kg. Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 67 minutes (intervalle de confiance à 95% : 60-120 minutes). Un taux de 91,1% des crises a été soulagé dans les 4 heures après administration de rhC1INH.

Le délai d'atteinte des symptômes minimaux a été de 272,5 minutes (intervalle de confiance à 95% : 240-738 minutes).

09.3 Qualité de vie

Il n'a pas été identifié de données de qualité de vie.

09.4 Tolérance/Effets indésirables

9.4.1 Données issues des études cliniques

Des prélèvements sanguins de patients traités par RUCONEST dans les études 1205 (une injection en I. V. de 50 U/kg, 1 dose additionnelle de 50 U/kg pouvait être administrée au choix de l'investigateur) et 1304 (100 U/kg) collectés avant et après l'exposition au traitement ont montré :

- **sur le critère de l'immunogénicité** : les prélèvements sanguins de 155 patients ayant eu 424 crises ont mis en évidence que 1,7% des résultats étaient au-dessus de la valeur seuil du taux d'anticorps contre le traitement.
- **sur le critère de la coagulation¹⁵** : les prélèvements sanguins de 25 patients (7 du groupe placebo et 18 du groupe RUCONEST) ont montré que des niveaux élevés de C1N ont entraîné une baisse de la fibrinolyse. RUCONEST n'a pas eu d'effets mesurables sur les critères des niveaux de PAP et D-dimère. Les données suggèrent que RUCONEST n'inhibe pas l'activité de la plasmine.

9.4.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du couvrant la période du 29 octobre 2016 au 28 octobre 2017. Depuis la dernière version du plan de minimisation des risques de mai 2017, 19 hypersensibilités liées aux protéines de lapin ont été rapportées, 18 en utilisation hors-AMM, 109 cas présentant un manque d'efficacité de RUCONEST et 5 cas de complications thromboemboliques ont été recensées. Durant cette période, aucune donnée relative aux risques potentiels importants liés aux réactions allergiques n'a été rapportée.

9.4.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Un cas d'hypersensibilité a été observé dans les essais cliniques concernant RUCONEST. La réaction indésirable la plus commune observée après administration de RUCONEST est le mal de tête. »

9.4.4 Plan de gestion des risques

Risques importants identifiés : réactions allergiques liées aux protéines de lapin, utilisation hors indication, manque d'efficacité.

Risques potentiels importants : réaction allergique liée à la formation d'anticorps IgE contre des allergènes de lapin, réaction allergique croisée liée à des anticorps IgE dirigés contre le lait de vache, réaction allergique liée à la formation d'autres anticorps anti-impuretés (HRI), installation d'un angioedème acquis lié à la formation d'anticorps anti-C1NH, complications thromboemboliques, erreur médicamenteuse, événements indésirables liés à l'auto administration ou l'administration à domicile.

¹⁵ Relan A1, Bakhtiari K, van Amersfoort ES et al. Recombinant C1-inhibitor: effects on coagulation and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema. BioDrugs 2012; 26:43-52.

Données manquantes : données sur la population pédiatrique limitées, données sur les femmes enceintes et allaitantes limitées.

09.5 Données d'utilisation/de prescription

Au cours de l'année 2017, les deux concentrés d'inhibiteur de la C1-Estérase (BERINERT et CINRYZE) ont rencontré d'importantes difficultés d'approvisionnement à l'échelle internationale et à l'échelle française, ce qui a conduit l'ANSM à mettre en place un plan de contingentement pour ces 2 spécialités et à recommander en priorité l'utilisation, chez l'adulte, des spécialités FIRAZYR et RUCONEST en traitement des crises¹⁶.

09.6 Résumé & discussion

L'extension d'indication chez l'adolescent repose sur les données fournies dans le dossier de réévaluation du SMR et de l'ASMR chez l'adulte, à savoir :

- une étude clinique de phase III (1310) à la posologie de 50 U/kg versus placebo chez des patients âgés de plus de 13 ans¹⁰, suivie d'une phase d'extension en ouvert¹¹
- une analyse groupée des études 1304 et 1310¹²
- une analyse groupée des études 1205 et 1304¹³
- une analyse groupée des études 1205, 1304 et 1310.

Toutes ces études, excepté l'étude 1310, avaient déjà été examinées par la Commission lors de l'inscription de RUCONEST. Ces études, qui ont inclus à la fois des patients adolescents et adultes, montrent une efficacité de RUCONEST versus placebo dans le traitement de la crise.

On ne dispose pas d'étude spécifique de l'efficacité et de la tolérance de RUCONEST dans le traitement de la crise chez l'adolescent, ni de donnée comparative versus BERINERT et CINRYZE.

On ne dispose pas de données démonstratives sur l'impact du traitement par RUCONEST sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des adolescents. En conséquence, les données disponibles ne permettent pas de démontrer que RUCONEST soit en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé médical déjà couvert. RUCONEST est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, toutefois on ne dispose d'aucune donnée sur cet impact éventuel.

09.7 Programme d'études

Mise en place d'un registre de suivi au niveau Européen (PGR) et d'une PASS (Post-Authorization Safety Study), comme demandé dans le PGR.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 plasmatisque 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 1^{ers} symptômes de la crise.

¹⁶ 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.

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 que FIRAZYR, avec respectivement 36 heures et 56 heures.

Place de RUCONEST dans la stratégie thérapeutique

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.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans l'extension d'indication chez l'adolescent est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Dans le traitement de la crise d'angioedème héréditaire chez l'adolescent, RUCONEST n'est pas un traitement de 1^{ère} intention, si une alternative est disponible, compte tenu de ses caractéristiques qui nécessitent 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.

► 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 000¹⁷,
- du besoin médical couvert,
- l'absence de démonstration d'un impact de la spécialité RUCONEST en terme populationnel, sur la morbi-mortalité, la qualité de vie ainsi que sur l'organisation des soins, et donc l'absence de réponse supplémentaire au besoin,

RUCONEST n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans l'extension des indications chez les adolescents.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RUCONEST est important dans l'extension d'indication du « traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase. »

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques disponibles, à savoir une étude versus placebo sans analyse statistique prévue, ayant inclus des adultes et des adolescents, avec une phase d'extension, et de 3 analyses groupées d'études versus placebo ne permettant pas de quantifier spécifiquement l'efficacité de RUCONEST chez l'adolescent avec robustesse,

¹⁷ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Juillet 2017

- des caractéristiques du conestat alfa, pouvant contenir des traces de protéines de lait de lapine, ce qui induit des précautions à prendre préalablement à son administration dans un contexte d'urgence,

la Commission considère que RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles chez l'adolescent.

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 000¹⁷.

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, 7,5% de la population française serait âgée de 12 à 17 ans. On peut donc estimer qu'au maximum 64 adolescents seraient atteints d'angioedème héréditaire de type I et II.

Estimation

La population cible totale de RUCONEST dans son extension d'indication chez l'adolescent serait de l'ordre de 113 patients au maximum.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase » et aux posologies de l'AMM.