



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 NOVEMBRE 2021

bérolstat
ORLADEYO 150 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement comme traitement de 2^{ème} intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge préventive de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure préventive des crises chez tous les patients (traumatisme mécanique, stress psychique et infections des voies aériennes principalement). Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent aussi être un facteur déclenchant. L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises. En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600 mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1 g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Le danazol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes et son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique le rendent inadapté chez la femme. 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 (BERINERT ou CINRYZE) est recommandé.

Le traitement de fond en cas de crises récurrentes repose, en plus de l'éviction des facteurs déclenchants, sur une prophylaxie à long terme et régulière. Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, le traitement préventif fait principalement appel aux traitements oraux suivants : danazol chez l'homme, macroprogestatif chez la femme, acide tranexamique chez tous. En seconde intention, les alternatives sont CINRYZE, un inhibiteur de C1 plasmatique administrée par voie IV tous les 3 ou 4 jours chez les patients âgés d'au moins 6 ans, et TAKHZYRO (lanadelumab), un anticorps monoclonal administré par voie SC toutes les 2 semaines chez ceux âgés d'au moins 12 ans, notamment en cas de crises sévères récurrentes.

Place du médicament

ORLADEYO (béroltalstat) n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH comme traitement de 1^{ère} intention.

Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, ORLADEYO (béroltalstat) représente une alternative au traitement préventif de seconde intention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH), mais sa place par rapport à CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine) et à TAKHZYRO (lanadelumab par voie SC) ne peut être précisée en l'absence de donnée comparative directe et des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte disponible.

Le choix doit être guidé par la sévérité des crises (TAKHYRO ayant démontré la quantité d'effet la plus importante sur ce critère versus placebo), le profil de tolérance, les modalités d'administration (auto-administration possible par le patient après apprentissage par voie SC avec TAKHZYRO ou par voie orale avec ORLADEYO), et des préférences du patient.

Motif de l'examen	Inscription.
Indication concernée	« ORLADEYO est indiqué pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. ¹ »
SMR	MODERE comme traitement de 2^{ème} intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de supériorité du béroltralstat 150 mg uniquement par rapport au placebo dans une étude randomisée en groupes parallèles pour réduire le nombre de crises d'AOH, principalement chez des adultes, critère principal de jugement, - de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le critère de qualité de vie alors que c'était un critère secondaire analysé de façon robuste, - de l'absence de démonstration robuste sur la réduction de sévérité des crises d'AOH (critère secondaire exploratoire), critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie, - du besoin médical déjà couvert par l'existence d'alternatives, et de l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments utilisés comme traitement de 2^{ème} intention alors que ces comparaisons étaient possibles (sauf pour TAKHYZYRO (lanadelumab) pour cause de développement simultané), - du profil de tolérance du béroltralstat, avec des effets digestifs (douleurs abdominales également observées dans cette maladie), <p>la Commission de la transparence considère qu'ORLADEYO (béroltralstat) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, comme traitement de 2^{ème} intention dans la prise en charge pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH).</p>
ISP	ORLADEYO (béroltralstat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ORLADEYO (béroltralstat) n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH comme traitement de 1 ^{ère} intention. Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, ORLADEYO (béroltralstat) représente une alternative au traitement préventif de seconde intention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH), mais sa place par rapport à CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine) et à TAKHYZYRO (lanadelumab par voie SC) ne peut être précisée en l'absence de donnée comparative directe et des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte disponible. Le choix doit être guidé par la sévérité des crises (TAKHYZYRO ayant démontré la quantité d'effet la plus importante sur ce critère versus placebo), le profil de tolérance, les modalités d'administration (auto-administration possible par le patient après apprentissage par voie SC avec TAKHYZYRO ou par voie orale avec ORLADEYO), et des préférences du patient
Population cible	La population cible d'ORLADEYO estimée est de 150 à 300 patients.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez les patients ayant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), âgés de 12 ans et plus et intolérants, insuffisamment contrôlés ou ayant des contre-indications aux traitements préventifs de 1^{ère} intention (correspondant à une utilisation en seconde intention). la commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ORLADEYO 150 mg, gélule (bérolstat) dans la « prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus ». L'AMM a été obtenue (procédure européenne) le 30/04/2021.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM : « **le traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH) et qui sont intolérants ou insuffisamment contrôlés par les traitements préventifs de 1^{ère} intention disponibles** ». Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chaque indication dans l'entièreté de l'AMM,

En France, ce médicament était disponible depuis le 12/08/2020 dans le cadre d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative, et depuis le 10/03/2021 dans le cadre d'une ATU de cohorte mais dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées,
- ou pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement),
- ou lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. »

Douze patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte le 28/05/2021. Le premier rapport est attendu pour octobre 2021.

ORLADEYO (bérolstat) est le premier médicament par voie orale indiqué dans le traitement préventif des crises d'AOH. Le bérolstat (principe actif) agit en inhibant la kallikréine plasmatique, une protéase à sérine qui, en clivant le kininogène de haut poids moléculaire, libère la bradykinine, vasodilatateur qui accroît la perméabilité vasculaire. Chez les patients atteints d'AOH en raison d'une déficience ou d'un dysfonctionnement du C1-INH, la régulation normale de l'activité de la kallikréine plasmatique est altérée, ce qui entraîne des hausses non contrôlées de l'activité de la kallikréine plasmatique et la libération de bradykinine causant des crises d'AOH.

02 INDICATION

« ORLADEYO est indiqué pour la **prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.** »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée pour les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus est de 150 mg de bérolstat une fois par jour. Doses oubliées : en cas d'oubli d'une dose de bérolstat, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible, sans excéder une dose par jour. **ORLADEYO n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH.** ORLADEYO n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique pour les personnes âgées de plus de 65 ans n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il est préférable d'éviter l'utilisation de béroltralstat. Si un traitement est nécessaire, il convient d'envisager un suivi approprié (par ex. ECG). Il n'existe pas de données cliniques disponibles concernant l'utilisation de béroltralstat chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de béroltralstat chez les patients atteints d'IRT.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

L'utilisation de béroltralstat devrait être évitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B ou C de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du béroltralstat chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. » Cf. RCP.

04 BESOIN MEDICAL²

L'angioœdème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux imprévisibles (en termes de sévérité et de fréquence), transitoires (durée de 48 à 72 heures sans traitement approprié) et récurrents. La maladie peut se déclarer à tout âge mais plus souvent au cours de l'enfance et l'adolescence. Les gonflements et œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et provoquer un syndrome subocclusif responsable de douleurs abdominales importantes voire plus rarement d'un choc hypovolémique. **L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital. Chez l'enfant, les premières crises peuvent apparaître dès la petite enfance avec une fréquence et une intensité variable des crises. Leur répétition peut provoquer des difficultés scolaires liées à l'absentéisme scolaire.**

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.

► **Prise en charge**

La stratégie thérapeutique chez l'enfant comme chez l'adulte repose sur la prise en charge rapide des crises aiguës, la prophylaxie à court terme avant intervention chirurgicale ou soin dentaire, **et une prophylaxie à long terme chez les patients ayant des crises fréquentes et/ou sévères.**

La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure préventive des crises chez tous les patients. Les éléments déclenchant les plus fréquemment rapportés sont un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes. Les poussées dentaires et certains médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent aussi être un facteur déclenchant.

Pour le traitement à court terme des crises modérées, l'acide tranexamique (EXACYL) est recommandé et utilisé hors AMM. L'administration IV de concentré d'inhibiteurs de la C1 estérase (BERINERT, CINRYZE (inhibiteurs de la C1 estérase humaine) ou RUCONEST (conestat alpha))

² Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angio-œdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase du 25 juillet 2018.

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

- Avant une intervention nécessitant un geste invasif mineur. L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises. En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600 mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1 g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Le danazol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes et son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique le rendent inadapté chez la femme.
- 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 (BERINERT ou CINRYZE) est recommandé.

Le traitement de fond est une prophylaxie à long terme et régulière, reposant sur l'administration d'un des traitements suivants, en plus de l'éviction des facteurs déclenchants :

- en 1^{ère} intention : **un macroprogestatif** chez la femme, le **danazol** chez l'homme (DANATROL, non recommandé chez l'enfant et la femme, compte tenu des effets androgéniques), **et l'acide tranexamique** (antithrombotique hors AMM).
- en 2^{ème} intention : **un inhibiteur de la C1 estérase humaine** (CINRYZE par voie IV tous les 3 ou 4 jours) et en alternative, notamment en cas de crises sévères, le **lanadelumab** (TAKHZYRO, par voie SC toutes les 2 semaines).

Pour rappel :

- CINRYZE 500 U, sol. inj. (inhibiteur plasmatique de la C1-estérase d'origine humaine) a l'AMM dans le traitement et la prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus ayant un angioœdème héréditaire (AOH), ainsi que pour la prévention systématique des crises d'angioœdème chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus ayant des crises sévères et récidivantes, 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. En prévention systématique des crises d'angioœdème, **la posologie est de 1 000 UI tous les 3 ou 4 jours**, l'intervalle entre deux administrations pouvant ensuite être ajustée selon la réponse du patient. **Le produit reconstitué est administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute.**
- TAKHZYRO 300 mg, sol. inj. (lanadelumab) est un anticorps monoclonal humain inhibant l'activité protéolytique de la kallikréine plasmatique active. **La posologie recommandée est de 300 mg toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée (SC)**. Chez les patients ayant une absence stable de crise sous traitement, une réduction de la dose toutes les 4 semaines peut être envisagée, en particulier chez les patients de faible poids. La Commission avait, dans son avis du 5 juin 2019, estimé que le SMR était important et que ce médicament apportait un progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) comme traitement préventif de fond uniquement chez les patients ≥ 12 ans ayant des crises sévères et récidivantes et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs bien conduits de 1^{ère} intention. Pour rappel, TAKHZYRO n'avait pas été comparé à un comparateur actif alors qu'une telle comparaison était envisageable. Son efficacité supérieure à celle du placebo en termes de diminution du taux mensuel de crises confirmées par les investigateurs avait été établie pour une durée de 26 semaines. Les données de qualité de vie, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge, étaient exploratoires et de portée limitée. La Commission a souligné un recul d'administration inférieur à 1 an. Le SMR a été jugé insuffisant pour justifier son remboursement chez les patients naïfs de traitements préventifs de 1^{ère} intention.

Le besoin médical n'est actuellement que partiellement couvert par les alternatives dont CINRYZE (inhibiteur de C1 humain) par voie IV et TAKHZYRO (lanadelumab) par voie SC en 2^{ème} intention. Il persiste un besoin médical à disposer de traitement efficace, bien toléré, l'AOH étant grave et pouvant entraîner le décès du patient ; CINRYZE comme TAKHZYRO peuvent être à l'origine de réactions liées à leur administration par voie parentérale. Les

risques de rupture d'approvisionnement avec des conséquences sur la morbi-mortalité existent notamment avec les médicaments inhibiteurs de la C1 estérase. Les alternatives restent limitées.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement.

Les CCP de ORLADEYO (bérotalstat) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1^{ère} ou 2^{ème} intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et chez les adolescents de 12 ans et plus.

05.1 Médicaments

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose en 1^{ère} intention sur l'administration de macroprogestatif chez la femme, de danazol (DANATROL³ lequel est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les patients ayant un cancer) et l'acide tranexamique⁴ (hors AMM).

En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements préventifs précédents, les traitements possibles sont CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) par voie intraveineuse et en alternative TAKHZYRO (lanadelumab) par voie sous-cutanée.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

⁴ Site Orphanet. L'angio-oedème héréditaire. Mise à jour août 2011.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
CINRYZE, IV (C1-INH) TAKEDA	Non	Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-oedème chez les adultes, les adolescents présentant un angio-oedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angio-oedème chez les adultes, les adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), 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.	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'angio-oedème, de la prévention avant une intervention de la crise d'angio-oedème et dans la prévention systématique de la crise sévère et récidivante d'angio-oedème héréditaire.	Oui (Coll)
		« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-oedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angio-oedème héréditaire (AEH). Prévention systématique des crises d'angio-oedème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème 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)	ASMR V dans la prise en charge des crises d'angio-oedème et la prévention avant une intervention des crises d'angio-oedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angio-oedème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angio-oedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AEH).	Oui (Coll)
TAKHZYRO, SC (lanadelumab) TAKEDA	Non	« TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus. »	05/07/2019 (inscription)	Important (pas d'ISP)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de TAKHZYRO (lanadelumab) par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines, exprimé en taux mensuel de crises (critère de jugement principal), - de l'absence de donnée comparative robuste <i>versus</i> un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison était envisageable, - de la portée limitée, compte tenu de leur caractère exploratoire, des résultats observés en termes de qualité de vie, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge,	Oui (Coll)

					<ul style="list-style-type: none"> - du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparaît favorable, avec toutefois un recul d'administration inférieur à 1 an, - de la praticité de son mode d'administration en sous-cutanée, <p>la Commission estime que TAKHZYRO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits par voie orale (seconde intention).</p>
--	--	--	--	--	---

*classe pharmaco-thérapeutique

NB. TAKHZYRO est actuellement agréé aux Collectivités, inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS, et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65 % dans l'indication : « Traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de première intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en seconde intention) »

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La suppression des facteurs déclenchants identifiables fait partie de la prise en charge de cette maladie.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ORLADEYO (bérotalstat) sont :

- en 1^{ère} intention : l'administration de macroprogestatif chez la femme, de danazol (DANATROL lequel est contre indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les patients ayant un cancer) et l'acide tranexamique (hors AMM).
- En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de 1^{ère} intention précédents, CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) par voie intraveineuse ou en alternative TAKHZYRO (lanadelumab) par voie sous-cutanée. L'indication AMM de CINRYZE (inhibiteur de C1 humain) est limitée aux patients présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), 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, est plus restreinte que celle de TAKHZYRO (lanadelumab). Par ailleurs, CINRYZE peut être administré dès l'âge de 6 ans dans la prévention à long terme des crises d'AOH, contre l'âge de 12 ans pour TAKHZYRO⁵.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ORLADEYO (bérotalstat) dispose d'une AMM depuis le 12/03/2020 aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'indication AMM européenne : « *ORLADEYO is a plasma kallikrein inhibitor indicated for prophylaxis to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults and pediatric patients 12 years and older.* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune instruction n'était en cours dans les autres pays européens. Le NICE (Royaume-Uni) a rendu un avis favorable à la prise en charge par le NHS en relevant des incertitudes sur la quantité d'effet en l'absence de comparaison à un traitement actif et l'absence d'effet préventif établi sur la sévérité des crises⁶.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ORLADEYO (bérotalstat) dans le traitement préventif de routine des crises récurrentes d'AOH repose principalement sur une étude clinique de phase 3 (APeX-2 ; BCX7353-302), contrôlée versus placebo, randomisée et multicentrique réalisée en Europe et aux Etats-Unis chez des patients adultes ou adolescents de 12 ans et plus.

L'étude comprend trois parties :

⁵ Cf. Avis de la Commission du 5/06/1019 rendu pour TAKHZYRO.

⁶ Berotralstat for preventing acute attacks of hereditary angioedema. Final scope. National Institute for Health and care excellence.

- de l'inclusion à la semaine 24 (**partie 1**) : les patients ont reçu bérotalstat à deux doses possibles (110 mg ou 150 mg par jour) ou le placebo, la posologie validée par l'AMM étant de 150 mg/j) ;
- puis, l'étude s'est poursuivie sans groupe contrôle :
 - des semaines 24 à 48 (**partie 2**) : les patients ont reçu bérotalstat (110 mg ou 150 mg par jour) ;
 - des semaines 48 à 96 (**partie 3 en cours**) : les patients ont reçu bérotalstat 150 mg/j.

Les données d'efficacité et de qualité de vie analysées sont issues des parties 1 et 2 ainsi que des premières données disponibles de la partie 3 (en cours). Le rapport d'étude clinique final est attendu au premier trimestre 2022.

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une méta-analyse et comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer l'efficacité, le profil de tolérance et la qualité de vie du bérotalstat par rapport à ceux d'autres traitements utilisés dans l'AOH, notamment TAKHZYRO et CINRYZE.

Les résultats d'une autre étude de phase 3 (APeX-J ; BCX7353-301) ne sont pas présentés par le laboratoire du fait de l'origine ethnique japonaise des patients inclus et du très faible nombre de patients inclus.

ORLADEYO est disponible dans le cadre d'une ATU nominative depuis le 12/08/2020 et dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis le 10/03/2021 (cf. chapitre Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude APeX-2 (BCX7353-302)

Référence	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects with Hereditary Angioedema
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03485911
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du bérotalstat administré par voie orale à la posologie de 110 mg/j ou de 150 mg/j (seule posologie validée par l'AMM) par rapport au placebo en termes de prévention des crises d'angio-oedème héréditaire sur une période de 24 jours chez des patients de 12 ans et plus. (partie 1 de l'étude). L'étude comporte également une évaluation de la tolérance du bérotalstat à ses deux posologies qui s'est poursuivie de la semaine 24 à la semaine 48 (partie 2 de l'étude) et jusqu'à la semaine 96 (partie 3 de l'étude, en cours).
Type de l'étude	Pour la phase 1 (comparative versus placebo) de l'étude : étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo, stratifiée selon le pourcentage de crises d'AOH survenue entre la sélection des patients et la randomisation (plus de 2 crises par mois ou moins). Partie 2 et 3 de l'étude : Etude de tolérance tous les patients recevant le bérotalstat (phases non comparatives).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{ère} patient inclus - dernier patient inclus, date non connue) : 14/03/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 09/05/2019 En cas d'analyse intermédiaire, préciser la date de l'analyse finale prévue : ? Étude conduite dans 40 centres dans 11 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 3 patients.)

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de ≥ 12 ans et un poids ≥ 40 kg ; - Possibilité d'accès à un traitement des crises aiguës d'AOH approuvés par l'autorité compétente (icatibant, C1-INH dérivé du plasma, écallantide ou C1-INH recombinant). CINRYZE pouvait être utilisé comme traitement des crises aiguës d'AOH. - Patients atteints d'AOH (type I ou II) défini par un niveau de C1-INH fonctionnel $< 50\%$ et un niveau de complément 4 (C4) inférieur à la limite inférieure de la normale. <p>NB.</p> <p>En cas de valeur de C4 faible constatée alors qu'aucune crise d'AOH n'était en cours, l'un des critères suivants permettait de confirmer le diagnostic d'AOH :</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutation du gène SERPING-1 connue ou susceptible d'être associée à l'AOH de type 1 ou 2 lors de l'évaluation faite pendant de la période de screening ; • Antécédents familiaux confirmés de déficit en C1-INH ; • Un niveau de C4 retesté au cours d'une crise d'AOH pendant la période de screening qui est inférieur à la limite inférieure de la normale. <p>Pour les patients ayant un niveau de C1-INH fonctionnel $\geq 50\%$ mais à la limite inférieure de la normale, une mutation du gène SERPING-1 connue ou susceptible d'être associée à l'AOH de type I ou II lors de l'évaluation faite pendant de la période de screening OU un niveau de C1-INH fonctionnel testé une deuxième fois $< 50\%$ a été considéré comme acceptable pour l'inclusion.</p> <p>Si un patient avait un niveau C4 normal lors de sa sélection et qu'il fallait prendre en compte les antécédents familiaux de déficit en C1-INH pour établir un diagnostic d'AOH, l'investigateur devait le documenter comme une note du dossier source basée soit sur ses connaissances personnelles (si un parent du patient était également un patient de l'investigateur ou du centre) ou sur une confirmation du diagnostic en communiquant avec le personnel médical de l'établissement où les parents ont reçu des soins pour leur AOH.</p> <p>Si un patient avait un niveau de C4 normal lors de sa sélection et avait réalisé une nouvelle mesure du C4 au cours d'une crise d'AOH, le niveau du C4 devait être $<$ à la limite inférieure de la normale afin de pouvoir établir le diagnostic d'AOH.</p> <p>Pour les patients avec un C4 normal lors de la visite de sélection, l'historique des analyses de la mutation du gène SERPING-1 n'a pas pu être utilisé. Les mutations connues pour être associées à l'AOH ou celles probablement associées à l'AOH (mutation non identifiée dans le site actif de liaison de la C1-INH) ont été acceptées.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant eu au moins 2 crises d'AOH confirmées par l'investigateur pendant la période de pré-inclusion au cours des 56 jours suivant la sélection et répondant aux critères ci-dessous (les patients étaient contactés dans les 2 jours ouvrables suivant leur crise) : <ul style="list-style-type: none"> • crise unique espacée de 48h00 de la fin de la précédente crise ou ayant nécessité un traitement et des soins médicaux ou documentée comme ayant causé une déficience fonctionnelle (le patient notant au minimum une légère limitation dans ses activités quotidiennes au cours de la crise d'AOH) ; • crise accompagnée d'un œdème. Les gonflements pouvaient être visibles mais aussi internes avec une localisation dans les régions oropharyngées ou abdominales. <p>Les patients ayant eu 2 de ces crises pouvaient être randomisés dans l'étude à partir du jour 28 ou après la période de pré-inclusion ; les patients ayant subi ≥ 3 crises pouvaient être randomisés à partir du jour 14 ou après la période de pré-inclusion.</p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance au C1-INH suspectée selon l'investigateur ou le promoteur ; - Exposition à des androgènes ou à l'acide tranexamique pour la prophylaxie des crises d'AOH au cours des 28 jours précédant la visite de sélection ou le début de l'étude ; - Utilisation concomitante de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite au cours des 7 jours suivant la visite d'inclusion ou le début de l'étude ; - Utilisation d'un médicament cliniquement connu pour allonger l'intervalle QT et dont on sait qu'il est métabolisé par le CYPD6, le CYP2C9, le CYP2C9, le

	<p>CYP2C19 et / ou le CYP3A4 au cours des 7 jours avant la visite d'inclusion ou le début prévu de l'étude ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation d'un médicament qui est transporté par la pompe d'efflux glycoprotéine P et dont la marge thérapeutique est étroite au cours des 7 jours suivant la visite de sélection ou le début de l'étude ; - Utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours des 7 jours suivant la visite de sélection ou le début de l'étude. - Diagnostic concomitant d'une autre forme d'angio-oedème récidivante.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comprend 3 parties dont une est toujours en cours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Partie 1 : les patients sont randomisés pour recevoir un placebo ou béroltralstat selon doses possibles (110 ou 150 mg/j (posologie retenue par l'AMM)) ; - Partie 2 : à partir de la semaine 24, tous les patients ont reçu le béroltralstat : ceux le recevant déjà l'ont poursuivi à la même dose que celle du bras dans lequel ils avaient été randomisé (110 ou 150 mg) et ceux du bras placebo ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir béroltralstat à raison de 110 ou 150 mg/j ; - Partie 3 : à partir de la semaine 48, les patients ont poursuivi l'étude en recevant le béroltralstat à la même dose que celle du bras dans lequel ils avaient été randomisé, l'étude étant désormais conduite en ouvert. À la suite de l'analyse des résultats de la partie 1, il a été décidé que les patients recevraient tous 150 mg/j de béroltralstat. <p>Figure 1 : Étude APeX-2 - Schéma de l'étude</p> <p>Le schéma de l'étude est divisé en trois parties principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Partie 1 : Jour 1 à semaine 24 Partie 2 : Semaine 24 à 48 Partie 3 : Semaine 48 à 96+ <p>Le processus de sélection des patients se déroule de la semaine 14 à la semaine 56, avec un ratio d'allocation de 1:1:1. La période de screening est de moins de 10 semaines entre la sélection et la visite du jour 1. Les bras de traitement sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> Bras 1 : Béroltralstat 110 mg pendant 24 semaines. Bras 2 : Béroltralstat 150 mg pendant 24 semaines. Bras 3 : Placebo pendant 24 semaines. <p>À la semaine 24, les patients du bras 1 et 2 poursuivent leur traitement à la même dose. Les patients du bras 3 sont randomisés à nouveau à un ratio 1:1 pour recevoir soit du Béroltralstat 110 mg (Bras 3a) ou du Béroltralstat 150 mg (Bras 3b) pendant 24 semaines supplémentaires. À la semaine 48, tous les patients (y compris ceux du bras 3a et 3b) poursuivent leur traitement à la même dose (110 mg ou 150 mg) jusqu'à la semaine 96+.</p> <p>La période de traitement s'étend de jour 1 à la semaine 96+. L'enregistrement et la confirmation des crises d'AOH par l'investigateur sont effectués tout au long de l'étude.</p> <p>L'analyse principale d'efficacité a eu lieu lorsque le dernier patient a réalisé la visite de la semaine 24. Seule la partie 1 de l'étude a été faite en double-aveugle.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) dans l'un des trois bras suivants pour recevoir pendant 24 semaines (partie 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bras 1 : béroltralstat : 2 gélules de 55 mg (110 mg/j ; hors AMM) ;

	<ul style="list-style-type: none"> - bras 2 : bérolstatat : 2 gélules de 75 mg (150 mg/j ; posologie retenue par l'AMM). - bras 3 : placebo : 2 gélules/j. <p><u>Traitements concomitants non autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Androgènes ou acide tranexamique pour la prophylaxie des crises d'AOH au cours des 28 jours précédant la visite de sélection ou le début de l'étude. Les androgènes ne devaient être utilisés en aucun cas au cours de l'étude ; - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours des 7 jours suivant la visite de sélection ou le début de l'étude ; - Instauration d'une contraception hormonale contenant des œstrogènes au cours des 56 jours suivant la visite de sélection ou le début de l'étude. - C1-INH en prophylaxie des crises d'AOH dans les 14 jours précédant la visite de sélection ou le début de l'étude. Mais l'utilisation d'un traitement par C1-INH pour le traitement des crises n'a pas été exclue et, de la même manière, l'utilisation du C1-INH en prophylaxie pré-procédure lors de procédures non planifiées/imprévues été autorisée. <p>Et au cours des 7 jours suivant la visite de sélection ou le début de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médicament transporté par la pompe d'efflux glycoprotéine P dont la marge thérapeutique est étroite (aliskiren, digoxine, posaconazole, talinolol ...) ; - médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP) 2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4, et ayant une marge thérapeutique étroite (warfarine, phénytoïne, alfentanil, fentanyl, quinidine, ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, désogestrel ...) ; - Médicaments allongeant l'intervalle QT, et métabolisés par le CYPD6, le CYP2C9, le CYP2C9, le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 (donépézil, thioridazine, halopéridol, méthadone, amitriptyline ...).
Critère de jugement principal (phase comparative versus placebo)	<p>Pourcentage de crises d'AOH au cours des 24 semaines de traitement de la phase comparative versus placebo, évalué par l'investigateur (du jour 1 au jour de l'administration de la première dose du traitement de la partie 2 de l'étude), dans la population en intention de traiter (ITT). Ce critère a été évalué après que le dernier patient a eu finalisé la partie 1 de l'étude et reçu la première dose de traitement de la partie 2.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Partie 1 comparative de l'étude jusqu'à la semaine 24 :</p> <p><u>Critères secondaires avec gestion du risque alpha global par analyse séquentielle hiérarchisée :</u></p> <p>Ces critères de jugement secondaires étaient testés si le test portant sur le critère de jugement principal était statistiquement significatif. Quatre critères ont été testés selon cette procédure. Pour chacun, 2 doses de bérolstatat ont été testés contre placebo. Les 3 critères évalués ont été testés de manière hiérarchique, les 2 doses étant testées en utilisant la procédure de step-up Hochberg à chaque niveau de la hiérarchie.</p> <p>La hiérarchie des tests a été la suivante comme le confirme le rapport public européen (EPAR) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de crises d'AOH confirmées par l'investigateur pendant l'administration survenus jusqu'à 24 semaines (du jour 1 au jour 168) (critère principal de jugement) ; <p>Puis, si test significatif, les critères secondaires suivants testés séquentiellement dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Variation par rapport à la valeur de base du score total du questionnaire de qualité de vie AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) à la semaine 24 (score total). 3. Proportion de jours avec symptômes d'angioœdème au cours des 24 semaines.

	<p>4. Pourcentage mensuel de crises d'AOH confirmées par l'investigateur entre le jour 8 et l'administration de la première dose de traitement de la partie 2 de l'étude à la semaine 24).</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires</u> (sans gestion du risque global alpha donc exploratoires) : qualité de vie évaluées à l'aide des échelles suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score EQ-5D-5L (<i>EuroQoL 5-dimensional, 5-level</i>) ; - score TSQM (<i>treatment satisfaction questionnaire for medication</i>) ; - score WPAI (<i>work productivity and activity impairment questionnaire</i>). <p>Pour la phase non comparative de l'étude (parties 2 et 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil de tolérance du bérotralstat ; - arrêts de traitement dus à un manque d'efficacité ; - évolution au cours du temps du pourcentage mensuel de crises d'AOH et des scores de questionnaires AE-QoL.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une diminution de 50% du pourcentage mensuel de crises (différence entre les traitements de 0,5 crise/semaine) entre le bérotralstat et le placebo, avec une puissance de 94% et un risque alpha (test bilatéral) de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 32 patients.</p> <p>Afin de prendre en compte un taux d'abandon supposé de 20%, environ 40 patients devaient être randomisés dans chaque bras de traitement, soit un total de 120 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> L'analyse principale est prévue lorsque tous les patients ont terminé la partie 1 comparative de l'étude. Les données analysées sont celles recueillies avant la date du cut-off du 9/05/2019. L'analyse finale est prévue quand tous les patients ont terminé de l'étude (partie 1, 2 et 3).</p> <p><u>Séquence hiérarchique</u> Dans la partie 1 comparative de l'étude, deux doses de traitement ont été testées (bérotralstat 110 mg et 150 mg (posologie retenue par l'AMM)) versus le placebo pour chaque critère de jugement. Afin de contrôler le risque global α (test bilatéral), le critère de jugement principal (pourcentage mensuel de crises d'AOH au cours de la totalité des 24 semaines de traitement) et trois critères secondaires d'efficacité (changement du score AE-QoL, nombre et proportion de jours avec des symptômes d'angio-oedème, pourcentage mensuel de crises d'AOH au cours de la période de traitement efficace) ont été testés dans cet ordre, selon la séquence hiérarchique prévue au protocole. Si l'analyse d'un critère donnait aboutissant à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Les 4 critères de jugement (principal et secondaires hiérarchisés) ont été testés de manière hiérarchique et les 2 doses de traitement ont été testées à l'aide de la procédure de Hochberg à chaque niveau hiérarchique. Ainsi, chacune des 2 doses de traitement était testée avec un niveau $\alpha = 0,05$ à l'aide de la procédure Hochberg, comparant le traitement par bérotralstat au placebo et :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si la plus grande des deux valeurs de p était $<0,05$, l'hypothèse nulle de l'absence de différence entre le bras bérotralstat et le bras placebo était rejetée pour les deux doses et l'analyse du critère de jugement suivant dans la hiérarchie était conduite avec $\alpha=0,05$; - si la plus grande des deux valeurs de p était $>0,05$ mais que la plus petite des 2 valeurs de p était $<0,025$, l'hypothèse nulle pour la dose avec $p<0,025$ était rejetée et les analyses pour cette dose étaient poursuivies avec le critère de jugement suivant dans la hiérarchie et un $\alpha=0,025$. <p><u>Analyses en sous-groupes (résultats exploratoires)</u> Une analyse en sous-groupes a été faite pour le critère de jugement principal et le premier critère de jugement secondaire de la séquence hiérarchique (changement du score AE-QoL). Les sous-groupes ont été définis selon les critères suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - région (Amérique du Nord versus Europe) ;

- sexe (femme versus homme) ;
- origine ethnique (caucasien versus autres) ;
- pourcentage mensuel de crises à l'inclusion (≥ 2 crises par mois versus < 2 attaques par mois) ;
- groupe d'âge (18 ans, 18 à 65 ans et >65 ans).

Détermination du pourcentage mensuel de crises à l'inclusion

Au cours de la période de pré-inclusion, entre la sélection des patients et le jour 56, le nombre de crises présentées par les patients a été noté. Une fois que 2 crises étaient survenues, les patients pouvaient être randomisés à partir du jour 28 ou après la période de pré-inclusion. Les patients qui avaient enregistré ≥ 3 crises pouvaient être randomisés à partir du jour 14 ou après la période de pré-inclusion.

Le pourcentage mensuel de crises d'AOH utilisé pour la stratification a été calculé à l'aide du système IXRS et était présenté sous forme de nombre de crises par mois (28 jours) comme suit : (nombre de crises d'AOH répondant aux critères de base survenues entre la sélection et la randomisation $\times 28$) / (Date de randomisation - Date de la sélection).

Le pourcentage mensuel de crises à l'inclusion a été calculé en utilisant une période plus longue que celle pour le calcul du pourcentage mensuel de crises de la randomisation : période entre la date de sélection et la date de la première dose du traitement de l'étude.

Population d'analyse

- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les caractéristiques des patients à l'inclusion et les données de tolérance ont été recueillies dans cette population.
- Population ITT : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude quel que soit le traitement réellement reçu. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité et de qualité de vie. Les données ont été analysées en prenant en compte le traitement attribué lors de la randomisation.
- Population PP (per-protocol population) : patients de la population de tolérance ayant terminé la partie 1 de l'étude, à l'exception des patients concernés par une déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour conduire une analyse de sensibilité pour les critères d'efficacité.
- Population finalisant la partie 1 : sous-ensemble des patients de la population ITT ayant terminé la partie 1 de l'étude. Cette population a été utilisée pour une analyse de sensibilité des critères d'efficacité pour la partie 1 de l'étude uniquement. Les données ont été analysées en prenant en compte le traitement attribué lors de la randomisation.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1, version 2.0 du protocole, 11/10/2018 :

Principaux points d'intérêt

- Ajout des objectifs et des critères de jugement de la partie 3 de l'étude ;
- Ajout de nouvelles données reconfirmant le profil bénéfice-risque suite à l'examen des données de tolérance des patients en cours de suivi à la fois pour l'étude APeX-2 (en aveugle) et l'étude BCX7353-204 (une étude de sécurité à long terme conduite en ouvert et menée aux mêmes doses que cette étude) ;
- Ajout d'informations sur les analyses de sensibilité prévues et de détails sur la mise en œuvre de l'objectif principal à la semaine 24 ;
- Ajout d'un libellé définissant une population finalisant la partie 1 de l'étude utilisée pour l'analyse de sensibilité de l'analyse d'efficacité principale.

Résultats :

Effectifs

Un total de 121 patients sur les 160 patients sélectionnés a été randomisé (population ITT) sachant que 120 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance). La majorité des patients ont été recrutés dans des centres en Amérique du Nord (78%).

- **Pour la phase comparative (partie 1) de l'étude (date de cut-off du 9/05/2019) :**

Les 121 patients ont été randomisés comme suit :

- 41 patients dans le bras bérotralstat 110 mg ;
- 40 patients dans le bras bérotralstat 150 mg ;
- 40 patients dans le bras placebo.

Le pourcentage de patients ayant interrompu l'étude a été plus important dans le bras placebo (12,5%) que dans les bras bérotralstat 110 mg (9,8%) et 150 mg (7,5%). Les raisons principales d'interruption dans les trois bras ont été : anomalies de résultats de laboratoire et EI (7,3% et 2,5% *versus* 2,5%), manque d'efficacité (2,4% et 2,5% *versus* 5,0%), retrait du consentement (0% et 2,5% *versus* 2,5%), autres raisons (0% et 0% *versus* 2,5%). (tableau 1)

Tableau 1 : Répartition des patients au cours de la partie 1 de l'étude APeX-2 (population ITT)

Partie 1 : répartition de la population, n (%)	bérotralstat		placebo (N=40)	Total (N=160)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)		
Patients sélectionnés				160
Patients randomisés (population ITT)	41 (100)	40 (100)	40 (100)	121 (100)
Patients randomisés, n'ayant pas reçu de dose de traitement, sortis de l'étude	0	0	1 (2,5)	1 (0,8)
Payant ayant reçu ≥1 dose de traitement (population de tolérance)	41 (100)	40 (100)	39 (97,5)	120 (99,2)
Patients Sortis de l'étude dans la partie 1	1 (2,4)	2 (5,0)	4 (10)	7 (5,8)
Retrait de consentement	0	2 (5,0)	2 (5,0)	4 (3,3)
Perdus de vue	0	0	0	0
Décès	0	0	0	0
Autre	1 (2,4)	0	2 (5,0)	3 (2,5)
Patients ayant finalisé la partie 1	40 (97,6)	38 (95,0)	36 (90,0)	114 (94,2)
Interruption du traitement	4 (9,8)	3 (7,5)	5 (12,5)	12 (9,9)
Anomalies des résultats de laboratoire ou EI	3 (7,3)	1 (2,5)	1 (2,5)	5 (4,1)
Perte d'efficacité perçue	1 (2,4)	1 (2,5)	2 (5,0)	4 (3,3)
Retrait du consentement	0	1 (2,5)	1 (2,5)	2 (1,7)
Autre	0	0	1 (2,5)	1 (0,8)
Patients ayant arrêté le traitement prématurément mais ayant finalisé les évaluations de la partie 1	3 (7,3)	1 (2,5)	2 (5,0)	6 (5,0)
Administration du traitement réalisée au cours de la partie 1	37 (90,2)	37 (92,5)	34 (85,0)	108 (89,3)
Patients poursuivant l'étude (débutant la partie 2)	37 (90,2)	37 (92,5)	34 (85,0)	108 (89,3)

La répartition des patients selon la population d'analyse est décrite tableau 2 :

Tableau 2 : Populations d'analyse dans l'étude APeX-2

Populations d'analyse, n (%)	bérotralstat		Total (N=81)	Placebo (N=40)	Total (N=121)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)			
ITT	41 (100,0)	40 (100,0)	81 (100,0)	40 (100,0)	121 (100,0)
Tolérance	41 (100,0)	40 (100,0)	81 (100,0)	39 (97,5)	120 (99,2)
PP	38 (92,7)	37 (92,5)	75 (92,6)	33 (82,5)	108 (89,3)
Finalisant la partie 1	40 (97,6)	38 (95,0)	78 (96,3)	36 (90,0)	114 (94,2)

Les patients sont considérés comme ayant terminé la partie 1 de l'étude s'ils ont débuté la partie 2 ou s'ils ont reçu au moins 168 jours de traitement ; 108 sur 120 patients ont terminé la phase de l'étude randomisée versus placebo : 37 patients dans le bras bérotralstat 110 mg ; 37 patients dans le bras bérotralstat 150 mg et 34 patients dans le bras placebo.

- **Partie 2 de l'étude, cut-off du 20/08/2019 :**

Au démarrage de la partie 2 de l'étude, les 34 patients ayant été randomisés dans le bras placebo ont été randomisés de nouveau pour recevoir tous le bérotalstat à deux doses possibles : 17 patients dans le bras bérotalstat 110 mg et 17 patients dans le bras bérotalstat 150 mg.

Un total de 115 patients a donc reçu une dose de bérotalstat au cours de la partie 2 de l'étude (N=81 pour les bras bérotalstat 110 et 150 mg + N=34 pour les patients ayant débuté un placebo et recevant désormais le bérotalstat). Parmi eux, 5,2% des patients poursuivaient toujours le traitement par bérotalstat mais n'avaient pas encore atteint la semaine 48 de l'étude ; 23,5% avaient arrêté leur traitement avant la semaine 48 pour causes d'anomalies dans les résultats de laboratoire et EI (6,1%), décision de l'investigateur (0,9%), perception d'un manque d'efficacité (10,4%), retrait du consentement (4,3%) et d'autres raisons (1,7%) et 71,3% des patients ont reçu le bérotalstat au cours des 48 semaines d'étude et 5,2% des patients avaient interrompu leur traitement par bérotalstat lors de la consultation de la semaine 48 pour les raisons suivantes : perception d'un manque d'efficacité (1,7%), retrait du consentement (0,9%) et d'autres raisons (2,6%) (cf. tableau 3)

Tableau 3 : Répartition des patients au cours de la partie 2 de l'étude APeX-2 (population ITT)

Partie 2 : répartition de la population, n (%)	bérotalstat				Total (N=115)
	110 mg (N=41)	110 mg après placebo (N=17)	150 mg (N=40)	150 mg après placebo (N=17)	
Patients poursuivant le traitement par bérotalstat mais n'ayant pas atteint la semaine 48	3 (7,3)	1 (5,9)	1 (2,5)	1 (5,9)	6 (5,2)
Arrêt du bérotalstat avant la semaine 48	13 (31,7)	2 (11,8)	9 (22,5)	3 (17,6)	27 (23,5)
Anomalies du laboratoire ou EI	4 (9,8)	0	3 (7,5)	0	7 (6,1)
Décision de l'investigateur	1 (2,4)	0	0	0	1 (0,9)
Manque d'efficacité perçu	6 (14,6)	0	4 (10,0)	2 (11,8)	12 (10,4)
Retrait du consentement	1 (2,4)	2 (11,8)	1 (2,5)	1 (5,9)	5 (4,3)
Autres	1 (2,4)	0	1 (2,5)	0	2 (1,7)
Finalisation des 48 semaines de traitement	25 (61,0)	14 (82,4)	30 (75,0)	13 (76,5)	82 (71,3)
Patients ayant arrêté leur traitement lors de la visite de la semaine 48	1 (2,4)	0	5 (12,5)	0	6 (5,2)
Manque d'efficacité perçu	0	0	2 (5,0)	0	2 (1,7)
Retrait du consentement	0	0	1 (2,5)	0	1 (0,9)
Autres	1 (2,4)	0	2 (5,0)	0	3 (2,6)

- **Partie 3 de l'étude :**

Lorsque les résultats de la partie 1 ont été disponibles, il a été décidé que l'ensemble des patients de la partie 3 de l'étude recevraient la dose de 150 mg de bérotalstat. A la date du 20/08/2019, 24 patients recevant du bérotalstat 110 mg ont reçu ensuite la dose de 150 mg.

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été homogènes entre les bras de traitement. Le pourcentage de femmes incluses a été de 66% (versus 34% d'hommes). **L'âge médian était de 40 ans avec 9 patients de 65 ans ou plus ; 95% des patients inclus sont des adultes (115/121) ; l'étude n'a inclus que 6 adolescents (12 à 17 ans). Le poids médian des patients était de 79 kg.**

Les caractéristiques des patients sont représentatives de celles des patients atteints d'AOH en termes d'âge médian d'apparition des symptômes d'AOH (11 ans), d'âge médian au diagnostic (18 ans) et de pourcentage de patients ayant des antécédents familiaux d'AOH (84%). Au cours de l'année précédant le début de la sélection, 30% des patients avaient eu au moins une crise laryngée (nombre médian de 1 crise laryngée). Les patients ont rapporté un nombre médian de 2 visites aux urgences du fait de symptômes d'AOH (avec un nombre médian de 1 hospitalisation dans la dernière année).

A l'inclusion, le pourcentage médian de crises d'angio-oedème confirmées par l'investigateur a été de 3 crises par mois (min-max : 0,9 à 6,7). Un total de 75% des patients inclus avaient reçu antérieurement un traitement prophylactique des crises d'AOH principalement par androgènes (54% des patients) et CINRYZE (29% des patients). (cf. tableau 4)

Tableau 4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude APeX-2 (population ITT)

Caractéristiques à l'inclusion	bérotalstat		Placebo (N=40)	Total (N=160)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)		
Age médian (min-max), années	39,0 (12-74)	39,0 (12-69)	43,5 (14-72)	40,0 (12-74)
Tranches d'âge, n (%)				
12-17 ans	2 (4,9)	2 (5,0)	2 (5,0)	6 (5,0)
18-64 ans	34 (82,9)	37 (92,5)	35 (87,5)	106 (87,6)
≥65 ans	5 (12,2)	1 (2,5)	3 (7,5)	9 (7,4)
Sexe féminin, n (%)	30 (73,2)	23 (57,5)	27 (67,5)	80 (66,1)
Région, n (%)				
Amérique du Nord	32 (78,0)	27 (67,5)	28 (70,0)	87 (71,9)
Europe	9 (22,0)	13 (32,5)	12 (30,0)	34 (28,1)
Poids médian (min-max), kg	72,50 (52,6-136,7)	82,05 (57,5-149,7)	77,00 (57,3-134,7)	78,96 (52,6-149,7)
Nombre médian de crises d'AOH (min-max), crises/mois	2,9 (0,9-6,1)	2,7 (0,9-6,7)	3,0 (1,3-6,2)	2,9 (0,9-6,7)
≥2 crises/mois, n (%)	28 (68,3)	30 (75,0)	27 (67,5)	85 (70,2)
<2 crises/mois, n (%)	13 (31,7)	10 (25,0)	12 (30,0)	35 (28,9)
Antécédents familiaux d'AOH, n (%)	35 (85,4)	33 (82,5)	34 (85,0)	102 (84,3)
Age médian (min-max) d'apparition des symptômes d'AOH, années	9,0 (1,0- 35,0)	12,0 (0,5-21,0)	10,5 (1,0-55,0)	11,0 (0,5-55,0)
Age médian (min-max) au diagnostic, années	19,00 (0,5-66,0)	18,00 (0,5-67,0)	21,00 (1,0-57,0)	18,00 (0,5-67,0)
Crises laryngées survenues dans la dernière année, n (%)	10 (24,4)	9 (22,5)	17 (42,5)	36 (29,8)
Nombre médian de crises laryngées dans la dernière année, n (min-max)	1,0 (1-5)	1,0 (1-8)	2,0 (1-7)	1,0 (1-8)
Nombre médian de visite aux urgences dans la dernière année pour des symptômes d'AOH, n (min-max)	2,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-50,0)	2,0 (1,0-30,0)	2,0 (1,0-50,0)
Nombre médian d'hospitalisations liée à l'AOH dans la dernière année, n (min-max)	8,0 (1,0-15,0)	1,0 (1,0-2,0)	4,0 (1,0-7,0)	1,0 (1,0-15,0)
Traitement antérieur prophylactique des crises d'AOH	32 (78,0)	30 (75,0)	29 (72,5)	91 (75,2)
BERINERT	5 (12,2)	6 (15,0)	5 (12,5)	16 (13,2)
CINRYZE	8 (19,5)	17 (42,5)	10 (25,0)	35 (28,9)
HAEGARDA	7 (17,1)	6 (15,0)	5 (12,5)	18 (14,9)
Acide tranexamique	6 (14,6)	5 (12,5)	3 (7,5)	14 (11,6)
Autres	1 (2,4)	1 (2,5)	0	2 (1,7)
Prise antérieure de C1-INH	16 (39,0)	21 (52,5)	16 (40,0)	53 (43,8)
Prise antérieure d'androgènes	19 (46,3)	21 (52,5)	25 (62,5)	65 (53,7)

■ Critère de jugement principal (évalué par investigateurs ; population ITT)

Le nombre et le pourcentage de crises d'AOH confirmées par l'investigateur au cours des 24 semaines d'administration du traitement de l'étude (Jour 1 au début de la phase 2) a été de 1,31 crises/28 jours dans le bras bérotalstat 150 mg et de 2,35 crises/28 jours dans le bras placebo, soit une réduction des crises sous bérotalstat de - 44,2% (IC95% : [- 59,5 ; - 23,0], p<0,001) par rapport au placebo

Tableau 5 : Résultats du pourcentage de crises d'AOH évaluées par l'investigateur au cours des 24 semaines de traitement de l'étude APeX-2 (population ITT ; date de *cut-off* du 9/09/2019)

Critère de jugement principal	bérotralstat						Placebo (N=40) Taux par 28 jours
	Taux par 28 jours	110 mg (N=41)	p	Taux par 28 jours	150 mg (N=40)	p	
		bérotralstat versus placebo, % [IC95%]			bérotralstat versus placebo, % [IC95%]		
pourcentage mensuel de crises d'AOH confirmées par l'investigateur	1,65	-30,0% [-48,7 ; -4,6]	0,024	1,31	-44,2 [-59,5 ; -23,0]	< 0,001	2,35

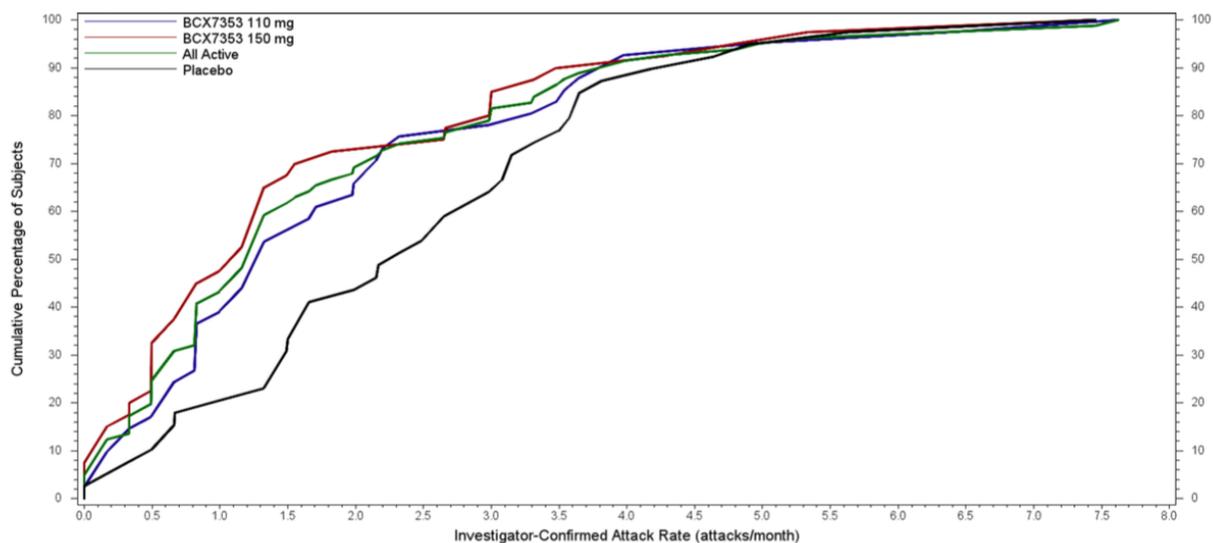


Figure 2 : Diagramme de distribution cumulative du pourcentage individuel de crises d'AOH confirmées par l'investigateur au cours des 24 semaines de traitement (étude APeX-2 ; population ITT ; *cut-off* du 9 mai 2019)

Le nombre mensuel moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur est présenté pour information figure 3. La réduction du pourcentage de crises s'est maintenue pendant 24 semaines.

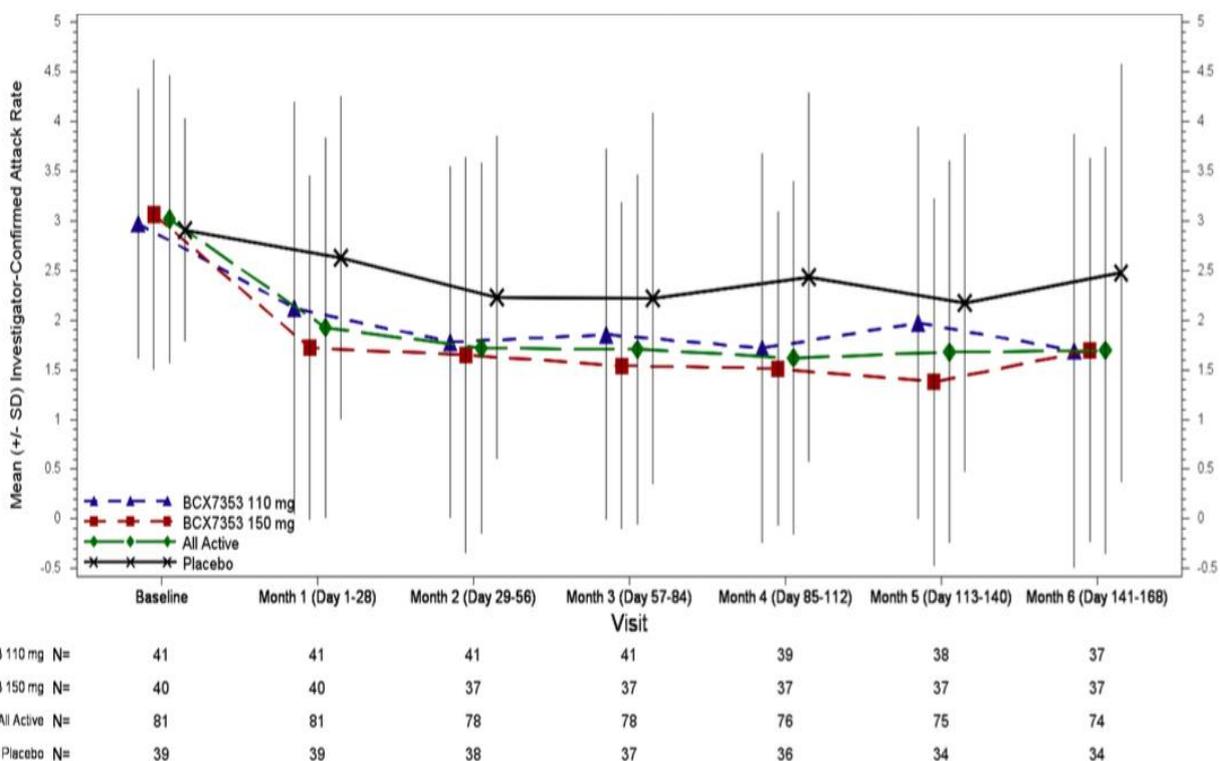


Figure 3 : Evolution du pourcentage moyen de crises d'AOH confirmées par l'investigateur mensuellement (étude APeX-2 ; population ITT ; cut-off du 9 mai 2019)

Résultats des analyses en sous-groupes

Les analyses en sous-groupes ont été cohérentes avec l'analyse principale.

Résultats des analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité qui ont estimé l'impact potentiel des variations au protocole sur le résultat, aboutissent à des résultats similaires aux résultats de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (analyse séquentielle hiérarchisée)

Pour rappel, les critères de jugement ont été testés selon une séquence hiérarchique prévue au protocole dans l'ordre suivant :

1. critère de jugement principal : taux mensuel de crises d'angio-oedème au cours des 24 semaines de traitement.

Critères de jugement secondaires (cf. tableau 6) :

2. changement à la semaine 24 par rapport à l'inclusion du score total du questionnaire de qualité de vie AE-QoL ;
3. proportion de jours avec des symptômes d'angio-oedème au cours des 24 semaines de traitement ;
4. pourcentage mensuel de crises d'AOH confirmées par l'investigateur du jour 8 à l'administration de la première dose de traitement de la partie 2 de l'étude.

Tableau 6 : Critères secondaires d'efficacité selon l'analyse séquentielle hiérarchisée dans l'étude APeX-2 (Partie 1 ; population ITT ; date de cut-off du 9/05/2019)

Bras de traitement	pourcentage de réduction / différence versus placebo	IC95%	p	Limite de significativité	Significativité statistique
Critères de jugement secondaires					
Changement à la semaine 24 par rapport à l'inclusion du score AE-QoL					
béroltralstat 110 mg	- 2,77	[- 10,08 ; 4,53]	0,453	0,050	NS

(N=41) béroltralstat 150 mg (N=40)	- 4,90	[- 12,23 ; 2,43]	0,188	0,025	NS
Proportion de jour avec des symptômes d'AOH					
béroltralstat 110 mg (N=41)	- 0,062	[- 0,117 ; -0,008]	0,025	NA	NA
béroltralstat 150 mg (N=40)	- 0,078	[- 0,133 ; -0,023]	0,006	NA	NA
Taux mensuel de crises d'AOH confirmées par l'investigateur au cours de la période de traitement efficace					
béroltralstat 110 mg (N=41)	30,4%	[4,3 ; 49,3]	0,026	NA	NA
béroltralstat 150 mg (N=40)	46,5%	[25,6 ; 61,5]	< 0,001	NA	NA

NS : non significatif, NA : non applicable

Le test appliqué pour le second critère (changement du score AE-QoL) a abouti à un résultat non statistiquement significatif pour chacune des 2 doses de béroltralstat. Les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient donc pas valeur de démonstration statistique et restaient descriptifs. Les deux derniers critères de jugement de la séquence hiérarchique ont été analysés dans le groupe béroltralstat 150 mg par rapport au groupe placebo et sont présentés avec des valeurs p nominales. Aucune conclusion ne peut être tirée de l'évaluation des trois critères secondaires.

► **Autres résultats d'efficacité, exploratoires en l'absence de groupe contrôle et sans gestion de la multiplicité des analyses**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats d'efficacité au-delà de la semaine 24 ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

Ces données concernent les phase 2 et 3 (en cours) de l'étude dans lesquelles tous les patients ayant terminé la partie 1 de l'étude recevaient le béroltralstat.

Résultats à 48 semaines (partie 2 de l'étude)

Au cours de la partie 2 de l'étude, à 12 mois, le changement moyen (\pm ET) du pourcentage mensuel de crises d'AOH par rapport à l'inclusion a été de - 1,9 (\pm 1,53) crises par mois (pourcentage mensuel de 1,1 [\pm 1,43] crises par mois) dans le bras béroltralstat 150 mg.

Pour les patients randomisés 6 mois dans le bras placebo avant de recevoir le traitement par béroltralstat (crossover), la diminution du nombre de crises d'AOH a été observée dès le mois 1 et s'est maintenue au cours des 5 mois suivants. Au mois 1 après ajustement, le changement moyen (\pm ET) du pourcentage mensuel de crises d'AOH par rapport à l'inclusion a été de - 1,5 (\pm 1,53) crises par mois (taux de 1,3 [\pm 1,69] crises par mois) dans le bras béroltralstat 150 mg. Au mois 6 et après ajustement, le changement moyen (\pm ET) du taux mensuel de crises d'AOH par rapport à l'inclusion était de - 1,9 (\pm 1,38) crises par mois (taux de 0,6 [\pm 0,84] crises par mois) dans le bras béroltralstat 150 mg.

Résultats (préliminaires) d'évaluation à 96 semaines (partie 3 de l'étude)

Une analyse ad hoc de l'efficacité à 96 semaines du bras béroltralstat 150 mg a été faite. La date de cut-off des données correspond à octobre 2020. A la semaine 96, 21 patients avaient terminé leur dernière visite. Le changement moyen (\pm ET) du pourcentage mensuel ajusté de crises d'AOH par rapport à l'inclusion a été de - 2,5 (\pm 1,59) crises par mois (taux mensuel ajusté de 0,29 [\pm 0,56] crises par mois) dans le bras béroltralstat 150 mg.

Le rapport final de l'étude incluant l'ensemble des résultats de l'étude APeX-2 devrait être disponible au premier trimestre 2022. Ce calendrier peut être amené à changer en fonction de l'évolution de la crise sanitaire (informations du laboratoire).

7.1.2 Méta-analyse en réseau pour comparaison indirecte

Référence	Etude non publiée Rapport d'étude : Berotralstat for the treatment of hereditary angioedema : network méta-analysis Report. Floortje Van Nooten, European Market Access Lead, BioCryst.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : non enregistré.
Objectif principal de l'étude	L'objectif était de comparer de manière indirecte le bénéfice clinique (efficacité et tolérance) du bérotalstat à celui du placebo et d'autres traitements disponibles dans le traitement prophylactique des crises d'AOH de type I ou II.
Type de l'étude	Méta-analyse en réseaux utilisant une approche bayésienne.
Date et durée de l'étude	Dates du rapport final : 01/07/2020.
Principaux critères d'inclusion des études	<p>La méta-analyse a été réalisée pour mettre en perspective les données cliniques des études pivots du bérotalstat et des autres traitements disponibles ; les traitements de 1^{ère} intention n'ont pas été inclus dans l'analyse, conformément à l'indication sollicitée pour le remboursement du bérotalstat.</p> <p>Pour être prises en compte dans la méta-analyse, les études devaient répondre aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 12 ans et plus ayant des crises récurrentes d'angioœdème (AOH de type I ou 2) ; <ul style="list-style-type: none"> o études ayant évaluées l'efficacité, la tolérance ou la qualité de vie des traitements suivants* : bérotalstat (ORLADEYO) ; lanadelumab (TAKZHERO) ; androgènes atténués ; C1-INH ; antifibrinolytiques ; conestat alfa (hors AMM : en France RUCONEST a l'AMM dans le traitement des crises aiguës d'angioœdème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) ayant un angioœdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase). - Etudes ayant réalisées une comparaison avec un des traitements cités précédemment ou un placebo. - Pour les études avec des résultats d'efficacité, les critères suivants ont été sélectionnés : pourcentage de crises d'AOH et de crises modérées à sévères d'AOH, durée des crises d'AOH et réduction ≥ 90% de la fréquence des crises d'AOH par rapport à l'inclusion. <p>La recherche des données cliniques a été faite principalement à partir des bases de données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plateforme Ovid sans limite géographique ou linguistique : <ul style="list-style-type: none"> - Embase™ (à partir de 1974) - MEDLINE™; MEDLINE™ In-Process & Other Non-Indexed Citations et MEDLINE™ Epub Ahead of Print (à partir de 1946) ; - Cochrane Library, incluant : <ul style="list-style-type: none"> • The Cochrane Central Register of Controlled Trials, 10/2019 • The Cochrane Database of Systematic Reviews (de 2005 au 10/10/2019) ; - la plateforme Centre for Reviews and Dissemination (CRD), sans limite géographique ou linguistique : <ul style="list-style-type: none"> - Health Technology Assessments (HTA) ; - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) ; - National Institute of Health Research Economic Evaluation Database (NHS EED). <p>En dehors des études contrôlées et randomisés (ECR), les études suivantes ont été recherchées : essais cliniques non contrôlés, études observationnelles</p>

	(prospectives non randomisées, rétrospectives, transversales) ainsi que les modèles économiques et études basées sur des essais d'analyse économique.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - études ayant concernées les traitements de 1^{ère} intention ; - études de cas, lettres et éditoriaux ; - études chez l'animal, in vitro/ex vivo.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - bérotralstat (ORLADEYO), - lanadelumab (TAKHZYRO), - androgènes : danazol (DANATROL), OXANDROLONE (ATUc), stanozolol, (danocrine, danol, ladogal, winstrol : pas d'AMM en France). - Antifibrinolytiques : acide aminocaproïque (AMICAR, pas d'AMM en France), acide tranexamique. - conestat alfa (RUCONEST) hors AMM en prévention des crises d'AOH) - inhibiteurs de la C1 estérase : BERINERT hors AMM en prévention des crises d'AOH au long cours ; HAEGARDA sans AMM.
Critères de jugement	<p>Critères d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de crises d'AOH, de crises modérées à sévères d'AOH, - durée des crises d'AOH, - réduction $\geq 90\%$ de la fréquence des crises d'AOH par rapport à l'inclusion (selon la note d'intérêt thérapeutique du laboratoire). <p>(rappel : ORLADEYO (bérotralstat) n'est pas indiqué pour le traitement des crises d'AOH)</p> <p>Autres critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - événements et effets indésirables, - amélioration d'au moins 6 points au score du questionnaire de qualité de vie AE-QoL.
Méthode d'analyse des résultats	<p>La méta-analyse a été réalisée selon une approche bayésienne. Les distributions des données pour les paramètres du modèle ont été déterminées par simulations de Monte Carlo à chaîne de Markov, méthodes aussi utilisées pour générer les comparaisons par rapport au placebo pour chaque traitement.</p> <p>Pour chaque critère de jugement, les études cliniques sélectionnées lors de la revue de littérature ont été intégrées dans le réseau si elles permettaient de disposer de données pour le critère concerné et de relier le traitement évalué à un comparateur du réseau. Dans les réseaux de la méta-analyse, chaque comparaison entre deux traitements était représentée par un essai clinique.</p> <p>Pour chaque critère de jugement, les effets relatifs des traitements obtenus lors de la méta-analyse sont résumés à l'aide de médianes postérieures et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%). Les effets relatifs des traitements sont également représentés sous forme de forêts plots, incluant les risques relatifs (RR) et les intervalles de confiance à 95% correspondants. Un RR > à 1 indique une probabilité supérieure de survenue de l'événement versus le traitement de référence en termes de crise d'angioœdème.</p>

Résultats :

A partir de la revue de la littérature, 106 études ont été sélectionnées :

- 22 essais contrôlés randomisés (ECR), N = 70 ; 67 publications et 3 rapports d'études cliniques. Selon le rapport d'étude, **12 ECR (56 publications + 3 compte-rendu d'essais CSR) ont été considérés comme éligibles et 5 d'entre eux ont été inclus pour la méta-analyse (NMA base case analysis).**
- 30 études autres que des ECR (N = 36 ; 36 publications). Parmi elles, 17 de ces études (23 publications) ont été incluses pour l'extraction des données. Les études non contrôlées n'ont pas été considérées pour la réalisation de la NMA.

Données des études et motif de rejet pour la méta-analyse

Cinq des 12 études ont été incluses dans la NMA. Un résumé de chaque étude et les raisons des non-considérations sont fournis ci-dessous :

- **APeX-2 (N = 121)** : étude pivot déjà décrite, cf. 7.1.1.

- **APeX-1 (N = 77) : essai de phase II de recherche de dose**, randomisé, contrôlé versus placebo, ayant évalué quatre doses orales de bérotralstat (62,5 mg, 125 mg, 250 mg et 350 mg) pendant 4 semaines ; ces doses ne sont pas validées et la durée de l'étude n'a été que de 54 semaines. L'étude APeX-1 n'a pas été retenue pour la NMA. (réf. 7)
- **COMPACT (CSL8303001) (N = 90) : essai de phase III contrôlé, randomisé versus placebo, de recherche de dose.** L'étude a évalué quatre séquences de traitement dans un schéma d'étude croisée, chaque séquence impliquant deux périodes de traitement de 16 semaines pour les doses de C1-INH (voie SC) non commercialisées (40 UI) et commercialisées (60 UI) par kilogramme de poids corporel deux fois hebdomadaire suivi d'un placebo, ou vice versa (réf. 8).
- **CHANGE (N = 22) : essai de phase III contrôlé, randomisé ayant comparé des injections IV de concentré de C1-INH nanofiltré (1 000 UI) au placebo pendant deux périodes de 12 semaines** (réf. 10).
- **HELP (DX-2930-03) (N=125) : essai de phase III contrôlé, randomisé en groupes parallèles, versus placebo.** L'étude a comparé les doses sous-cutanées non commercialisées (150 mg toutes les 4 semaines (Q4S)) et commercialisées (300 mg toutes les 4 semaines (Q4W) et 300 mg toutes les 2 semaines (Q2W)) de lanadelumab (TAKHZYRO) au placebo pendant **26 semaines** (réf. 11).
- **APeX-J (N = 24) : essai en cours au Japon** de phase III contrôlé, randomisé versus placebo. Semblable à APeX-2, cette étude a évalué des doses orales non validées (110 mg) et validées (150 mg) de bérotralstat en prévention des crises d'AOH par rapport au placebo. (réf. 3)
- **CSL8303002 : phase d'extension ouverte non comparative** de l'étude COMPACT (N=126) : étude à long terme visant à étudier la sécurité et l'effet prophylactique des doses sous-cutanées non commercialisées (40 UI/kg x2/semaine) et commercialisées (60 UI/kg x2/semaine) de C1-INH chez les patients ayant des crises fréquentes d'AOH [9]. Du fait de la non-disponibilité d'un bras de comparaison commun (comme le placebo), l'étude CSL8303002 n'a pas été retenue.
- **DX-2930-02 (N = 37) : essai de phase I/II**, contrôlé, randomisé, double-aveugle. Les patients ont été randomisés dans le bras lanadelumab (TAKHZYRO voie SC) dans des groupes de doses séquentielles de 30 mg, 100 mg, 300 mg ou 400 mg (réf. 6). En raison d'une courte période de suivi de seulement **15 jours** avec un objectif principal sur l'innocuité et le profil pharmacocinétique du lanadelumab, l'étude DX-2930-02 n'a pas été retenue.
- **C1 3201 (N = 35) : essai contrôlé croisé de phase II**, randomisé, double-aveugle, versus placebo, dans lequel les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des six séquences de traitement possible, durant trois périodes de traitement de 4 semaines (réf. 12). Au cours de chaque séquence, les patients ont reçu du C1-INH humain recombinant par voie IV (50 UI/kg ; maximum 4 200 UI) deux fois par semaine, C1-INH humain recombinant une fois par semaine et placebo une fois par semaine, et placebo deux fois par semaine, pendant 4 semaines à chaque fois et avec une période de sevrage d'une semaine entre les croisements. La conception complexe à double croisement et la présentation agrégée des résultats avant et après le croisement peut entraîner un biais dans l'analyse. L'étude C1 3201 n'a pas été retenue.
- **Etude SAHARA (N = 75) : essai contrôlé partiellement croisé, randomisé, double aveugle, versus placebo** comprenant deux périodes et trois séquences de traitement pour comparer 2 000 UI par voie SC de C1-INH au placebo sur **deux périodes de 14 semaines** (réf. 13). Les séquences croisées partielles d'une durée de traitement de deux fois 14 semaines ont

consisté en l'administration de C1-INH en période 1, puis d'un placebo (cross-over de la période 2) ; administration d'un placebo en période 1 puis de C1-INH en période 2 ; ou administration de C1-INH continu durant 28 semaines. Du fait du schéma d'étude croisée, les résultats après le croisement dans le groupe C1-INH sont rapportés avec une plus longue durée de traitement que pour le groupe placebo ce qui entrainer un biais lors de l'analyse des résultats. L'étude SAHARA n'a pas été retenue.

- **Etude 0624-206 (N = 47) : essai de phase II de recherche de dose**, croisé, contrôlé, randomisé, double-aveugle, dans lequel les patients ont tous reçu des injections sous-cutanées de C1-INH (1 000/2 000 UI) en association avec de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) (24 000/48 000 UI) tous les 3 ou 4 jours pendant 8 semaines, puis croisés les 8 semaines suivantes (réf. 14). Comme le médicament a été administré en association avec le rHuPH20 (en tant qu'agent dispersant), le traitement n'a pas été connecté au réseau. De plus, l'étude a été arrêtée prématurément par mesure de précaution du fait de la non-neutralisation des anticorps anti-rHuPH20 chez 45 % des patients. L'étude 0624-206 n'a pas été retenue.
- **OPuS-2 (N=110) : essai de phase III contrôlé, randomisé en groupe-parallèle, versus placebo ayant comparé par voie orale 300 mg et 500 mg d'avoralstat au placebo pendant 12 semaines (réf. 15). L'avoralstat n'étant pas commercialisé en prévention des crises d'AOH, l'étude OPuS-2 n'a pas été retenue.**

Résultats

Les études éligibles pour la méta-analyse ont concerné surtout des adultes, ont une durée de 4 à 52 semaines et des effectifs variant de 26 à 126 patients. La définition du nombre de crises à l'inclusion n'a pas été la même selon les études.

Les résultats des comparaisons indirectes selon la méthode de Bucher ont donné des résultats similaires à ceux de la méta-analyse en réseau (cf. rapport NMA_report_Berotrastat_HAE_v2.0).

Tableau 7 : résultats de méta-analyse en réseau

béroltrastat vs.	Placebo	Lanadelumab 300 mg toutes les deux semaines (TAKHYRO)	Lanadelumab 300 mg toutes les quatre semaines (TAKHYRO)	C1-INH 1000 UI (CINRYZE)
pourcentage de crises	0,46 (0,24 ; 0,84)	5,06 (0,72 ; 149,90)	1,42 (0,36 ; 7,40)	0,94 (0,30 ; 3,27)
pourcentage de crises modéré à sévère	0,75 (0,28 ; 1,92)	4,85 (0,55 ; 155 ; 71)	2,14 (0,55 ; 20,57)	-
Durée des crises (heure)	-1,09 (-17,19 ; 15,09)	6,33 (- 13,68 ; 26,42)	5,66 (-15,48 ; 27,03)	29,37* (4,36 ; 54,20)
Réduction ≥ 90% de la fréquence des crises d'AOH par rapport à l'inclusion	3,06 (0,95 ; 11,95)	0,19* (0,05 ; 0,69)	0,23* (0,05 ; 0,97)	-

Les pourcentages de crises et de crises modérées à sévères sont exprimés avec un HR. Un HR < 1 (IC95%) signifie en faveur de béroltrastat. La durée des crises est exprimée en heure. La réduction de fréquence est exprimée en risque relatif (RR). Un RR > 1 (IC95%) signifie en faveur de béroltrastat.

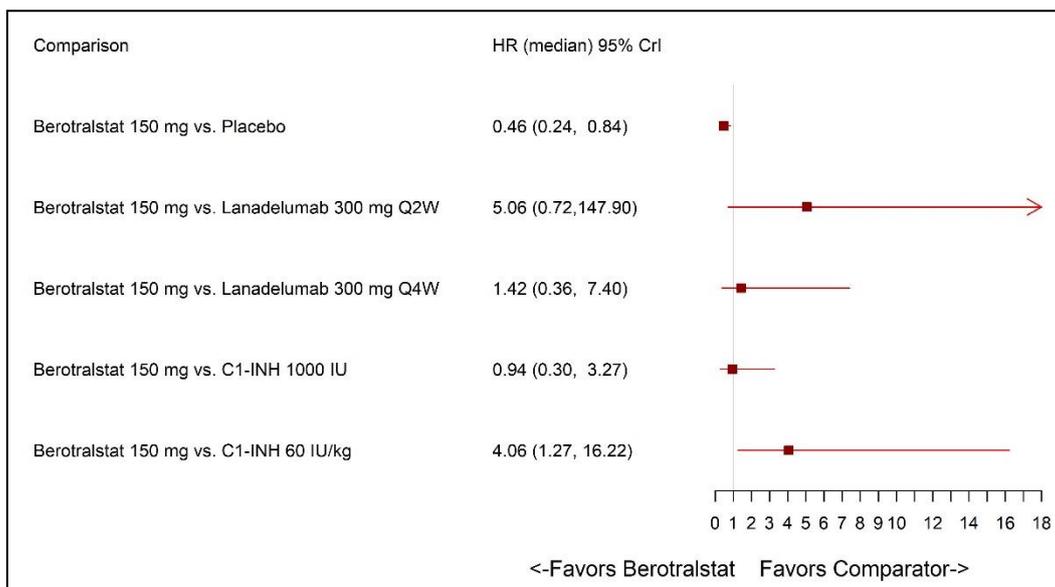
* Résultats statistiquement significatifs. Ne sont pas présentés dans le tableau les résultats C1-INH 60 IU/ kg qui n'a pas d'AMM en Europe et n'est pas utilisé en pratique.

Source : Rapport NMA – d'après les figures 13 p35, 15 p36, 17 p37, et 19 p39

De manière générale, la présentation des résultats dans le rapport est celle des résultats de chaque essai retenu selon le critère évalué.

A titre informatif sont présentés les graphiques (funnel plot) suivants extraits du rapport d'étude pour les critères suivants :

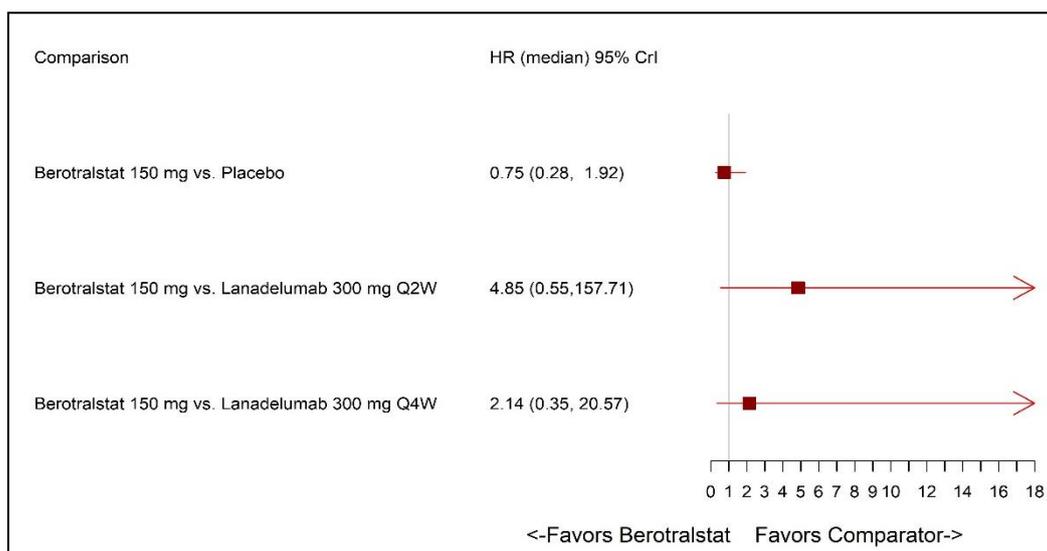
- pourcentage de crises d'AOH :



C1-INH: C1-inhibitor, FEM: Fixed effect model, HAEs: Hereditary Angioedema, HR: Hazard ratio, Q4W every 4 weeks, Q2W every 2 weeks

Figure 2 du rapport Base case forest plot – Rate of confirmed HAE attacks (FEM)

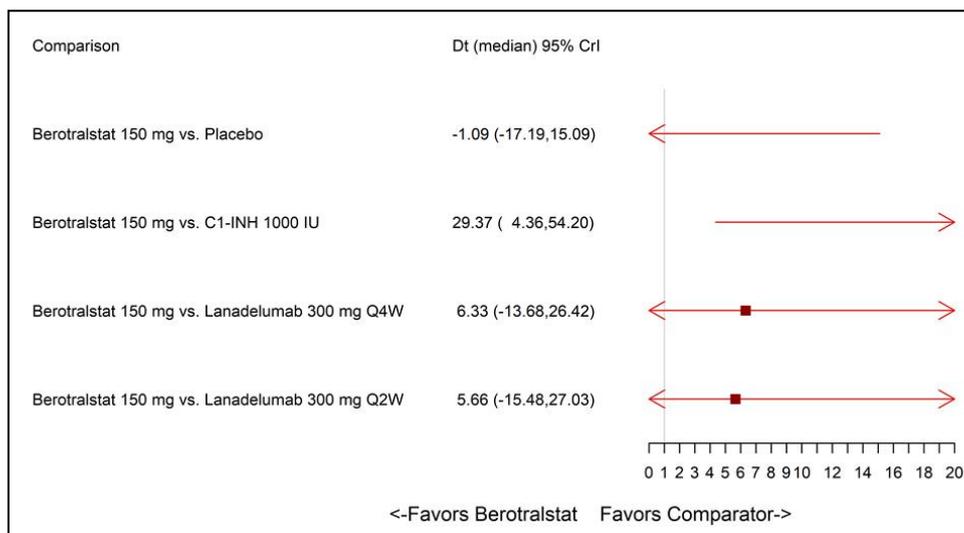
- pourcentage de crises modérées à sévères d'AOH :



FEM: Fixed effect model, HAEs: Hereditary Angioedema, HR: Hazard ratio, Q4W: every 4 weeks, Q2W: every 2 weeks

Figure 3 du rapport : Base case forest plot – Rate of moderate or severe HAE attacks (FEM)

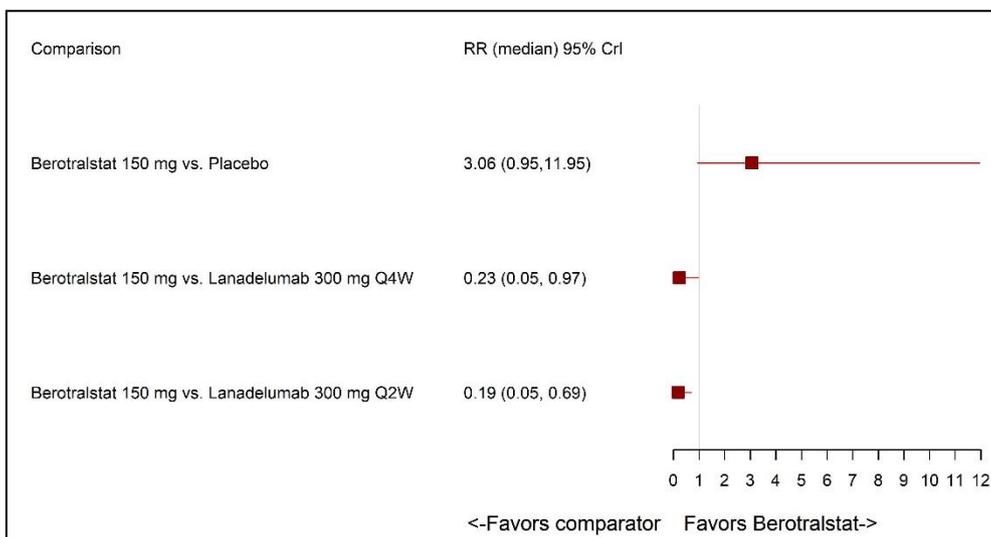
- durée de la crise d'AOH :



C1-INH: C1-inhibitor; FEM (fixed effect model) HAEs: Hereditary Angioedema, DT: Difference, Q4W: every 4 weeks, Q2W: every 2 weeks

Figure 4 du rapport: Base case forest plot – Duration of HAE attacks (hours, FEM)

- réduction de 90% au plus de la fréquence des crises d'AOH par rapport à l'inclusion :



FEM: Fixed effect model, HAE: Hereditary Angioedema, RR: Risk ratio, Q4W: every 4 weeks, Q2W: every 2 weeks

Figure 5 du rapport : Base case forest plot – ≥90% reduction in HAE attack frequency from baseline (FEM)

Au total, il est suggéré dans le rapport de l'étude qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents traitements concernant le pourcentage de crises d'AOH et le pourcentage de crises modérée à sévère. Pour autant, la non-infériorité (ou équivalence) entre les traitements n'est pas établie sur ces critères.

Une différence en défaveur du bérotalstat a été cependant suggérée :

- versus C1-INH 1000 UI en termes de durée des crises d'AOH,
- versus lanadelumab (TAKZHYRO) en termes de réduction d'au moins 90% de la fréquence des crises d'AOH par rapport à l'inclusion.

Les résultats de cette méta-analyse en réseau doivent être interprétés en tenant compte des limites suivantes :

- peu d'essais ont rapporté la définition de l'attaque d'AOH, la principale différence étant le délai entre les attaques pour les définir comme des attaques distinctes ou uniques. L'essai APeX-2 a utilisé 48 heures, l'essai HELP 24 heures et l'essai CHANGE n'a pas rapporté d'intervalles d'attaque.

- en termes de taux d'attaque d'AOH modéré ou sévère, une approche non structurée a été utilisée par la majorité des études incluses pour classer les attaques, à l'exception de l'essai HELP qui a utilisé une approche structurée avec quatre niveaux de sévérité (léger/modéré/sévère /menaçant le pronostic vital) sur la base de trois dimensions (limitation d'activité, assistance requise, traitement médical requis).
- **un manque de données rapportées a été observé dans les ECR inclus pour les modificateurs potentiels de l'effet du traitement.**
- des niveaux d'hétérogénéité ont été détectés dans les réseaux en termes de pays d'étude, et surtout de durée de suivi et de conception croisée dans deux essais.
- d'une manière générale, la rareté des réseaux de preuves entraîne une incertitude élevée et de larges intervalles de crédibilité associés ; tous les résultats sont à interpréter avec prudence, en particulier ceux d'un modèle à effets aléatoires, qui dans l'ensemble ne génèrent pas de résultats stables.

07.2 Qualité de vie

7.2.1 Etude APeX-2

La qualité de vie des patients a été analysée avec l'échelle AE-QoL en tant que critère secondaire (inclus dans l'analyse hiérarchisée) : ce questionnaire comprend 17 items regroupés en 4 grands domaines : fonctionnement, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition. Pour chaque item, une note est attribuée entre 0 et 4 points. Les questions de qualité de vie portaient sur les 28 derniers jours passés par les patients. Les rapports de la somme de l'ensemble des items complétés sur la note maximale possible (68 points pour le score total et 24 points maximal par exemple pour le domaine peur/honte) sont multipliés par 100. Ainsi, les scores bruts sont transformés en une échelle linéaire de 0 à 100, les scores les plus élevés correspondant à une dégradation de la qualité de vie plus importante. Une différence de score négative par rapport à l'inclusion correspond à une amélioration de la qualité de vie. La différence minimale cliniquement pertinente pour le questionnaire AE-QoL retenue a été de 6 points⁷.

La valeur initiale du score de qualité de vie a été définie par la dernière valeur non manquante recueillie avant l'instauration du traitement de l'étude.

En ce qui concerne les patients du *crossover*, la valeur initiale a été définie comme la dernière valeur non manquante recueillie avant la première dose de bérotralstat à la semaine 24 (jour 1 ajusté). Le questionnaire n'est pas validé chez les enfants.

Résultats

- Partie 1 de l'étude versus placebo, date de *cut-off* du 9/05/2019 :

Tableau 8 : Scores de qualité de vie de l'échelle AE-QoL à la semaine 24 dans l'étude APeX-2 (population ITT ; date de *cut-off* du 9/05/2019)

Scores lors de la visite de la semaine 24	Évolution par rapport à l'inclusion bérotralstat		
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
N	40	38	36
Score AE-QoL total			
Moyenne des moindres carrés	- 12,46	- 14,59	-9,69
Écart-type	2,530	2,592	2,643
Différence entre les moyennes des moindres carrés par rapport au placebo	- 2,77	- 4,90	-
IC95%	[- 10,08 ; 4,53]	[- 12,23 ; 2,43]	-
p-valeur	0,453	0,188	-

⁷ Weller, K., M. Magerl, A. Peveling-Oberhag, P. Martus, P. Staubach and M. Maurer (2016). "The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference." *Allergy* 71(8):1203-09.

A la semaine 24, la différence des moyennes des moindres carrés des scores totaux AE-QoL entre les bras béroltralstat 150 mg et placebo n'a pas différé selon le test exploratoire de supériorité effectué [- 4,9 (IC95% : [-12,2 ; 2,4]) ; p = 0,188, NS].

De même, le pourcentage de patients ayant eu une amélioration du score AE-QoL d'au moins 6 points par rapport à la différence minimale cliniquement pertinente a été de 63% dans le bras béroltralstat 150 mg et de 58% dans le bras placebo (NS).

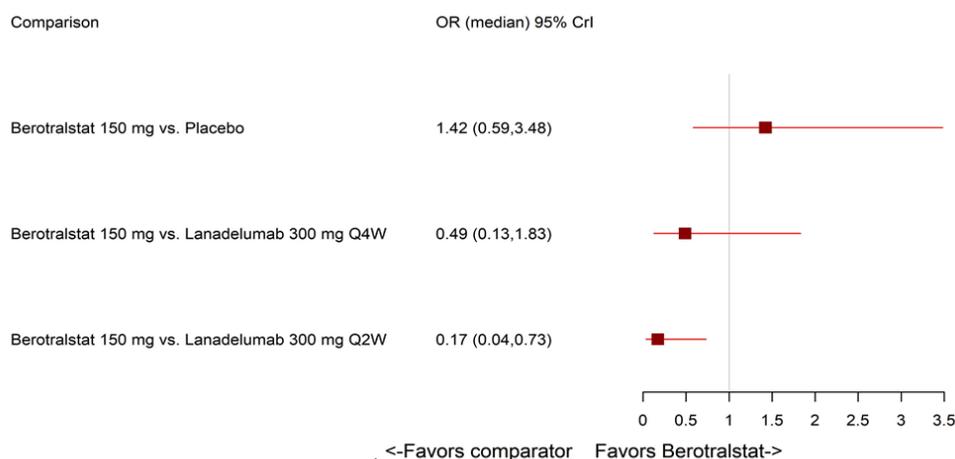
Au total, ces résultats démontrent que le béroltralstat n'est pas à l'origine d'une évolution de la qualité de la vie au questionnaire AE-QoL différente de celle observée sous placebo.

- **Partie 2 de l'étude, cut-off du 20 août 2019 :**

Dans la suite de l'étude, la qualité de vie était un critère secondaire exploratoire : les résultats ne sont pas interprétables et d'intérêt limité en l'absence de groupe contrôle.

7.2.2 Résultats de la qualité de vie dans la méta-analyse en réseau

Pour rappel, cette méta-analyse avait pour objectif de comparer de manière indirecte l'efficacité et la tolérance du béroltralstat par rapport au placebo et aux autres traitements disponibles dans le traitement prophylactique des crises d'AOH. Pour l'évaluation de la qualité de vie, les études cliniques prises en compte devaient rapporter l'amélioration de 6 points du score du questionnaire AE-QoL par rapport à l'inclusion. Selon les résultats, béroltralstat 150 mg/j a été moins efficace que le lanadelumab 300 mg Q2W. Toutefois les limites de cette méta-analyse décrites dans la rubrique 7.2.1 ne permettent pas de conclure formellement sur la base de ces résultats.



AE-QoL: Angioedema Quality of Life, FEM: Fixed effect model, OR: Odds ratio, Q4W: every 4 weeks, Q2W: every 2 weeks
Figure 6 dans le rapport : Base case forest plot – Six-point improvement from baseline in AE-QoL instrument

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude APeX-2

Les données présentées sont celles de la partie 1 de l'étude randomisée versus placebo, à la date de cut-off du 10/04/2019.

► Exposition aux traitements

La durée moyenne d'exposition a été de 159,0 jours dans le groupe béroltralstat et de 154,8 jours sous placebo, avec une exposition totale de 18,1 patients-années d'exposition à 110 mg et 17,2 patients-années à 150 mg, 10% des patients ayant arrêté le traitement avant la fin de la partie 1.

Tableau 9 : Exposition des patients au traitement de l'étude APeX-2 (population de tolérance ; date de cut-off du 10/04/2019)

Exposition au traitement	bérotalstat		Total (N=81)	Placebo (N=39)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)		
Durée de l'administration du traitement de l'étude (jours)				
N	41	40	81	39
Moyenne (ET)	161,2 (22,54)	156,7 (40,29)	159,0 (32,41)	154,8 (36,46)
Médiane	168,0	168,0	168,0	168,0
Min-max	81,0 - 171,0	14,0 - 170,0	14,0 - 171,0	23,0 - 168,0
Durée de l'exposition, n (%)				
≤84 jours	2 (4,9)	3 (7,5)	5 (6,2)	3 (7,7)
85-168 jours	36 (87,8)	34 (85,0)	70 (86,4)	36 (92,3)
169-252 jours	3 (7,3)	3 (7,5)	6 (7,4)	0
Exposition en patients-années	18,1	17,2	35,3	16,5

► Résumé des événements indésirables (EI)

Respectivement 83% des patients ayant reçu le dosage de 110 mg de bérotalstat, 85% de ceux ayant reçu le dosage de 150 mg et 77% des patients sous placebo ont eu un EI au cours de la première partie de l'étude ; 40% des patients traités par bérotalstat ont eu un EI jugé lié au traitement par l'investigateur, d'intensité légère à modérée.

Cinq patients ont arrêté le traitement de l'étude en raison d'EI : 3 patients du groupe bérotalstat 110 mg (7%), 1 patient du groupe bérotalstat 150 mg (3%) et 1 patient sous placebo (3%).

Tableau 10 : Evénements indésirables apparus au cours du traitement dans l'étude APeX-2 (population de tolérance ; date de cut-off du 10/04/2019)

	bérotalstat		Total (N=81)	Placebo (N=39)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)		
Nombre de patients présentant des EI, n (%)				
EI apparu au cours du traitement	34 (82,9)	34 (85,0)	68 (84,0)	30 (76,9)
EI jugé comme liés au traitement	17 (41,5)	15 (37,5)	32 (39,5)	13 (33,3)
EI grave	1 (2,4)	0	1 (1,2)	3 (7,7)
EI grave jugé comme liés au traitement	0	0	0	0
EI de grade 3 ou 4	5 (12,2)	1 (2,5)	6 (7,4)	4 (10,3)
EI de grade 3 ou 4 jugé comme liés au traitement	3 (7,3)	0	3 (3,7)	0
EI conduisant à l'interruption du traitement	0	0	0	2 (5,1)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	3 (7,3)	1 (2,5)	4 (4,9)	1 (2,6)

► Evénements indésirables les plus fréquents

Les troubles gastro-intestinaux ont été les EI les plus fréquents. Il s'agissait majoritairement de nausées rapportées pour une proportion similaire de patients entre les groupes bérotalstat à 110 et 150 mg (15% dans les deux groupes) et placebo (18%). Les vomissements, la dyspepsie, la diarrhée, les douleurs abdominales, les flatulences, le reflux gastro-œsophagien et les douleurs abdominales hautes ont été plus fréquents dans les groupes bérotalstat que sous placebo.

► Evénements indésirables jugés liés au traitement par l'investigateur

Les plus fréquents ont été les suivants : nausées, dyspepsie et diarrhées (rapportés par 9% des patients dans chacun des groupes bérotalstat).

Tableau 11 : Résumé des évènements indésirables jugés liés au traitement survenus chez au moins 5% des patients dans l'étude APeX-2 (population de tolérance ; date de *cut-off* du 10/04/2019)

EI jugés comme liés au traitement par l'investigateur, n (%)	bérotalstat			Placebo (N=39)
	110 mg (N=41)	150 mg (N=40)	Total (N=81)	
Tout type d'EI jugé comme lié au traitement	17 (41,5)	15 (37,5)	32 (39,5)	13 (33,3)
Troubles gastro-intestinaux	15 (36,6)	14 (35,0)	29 (35,8)	11 (28,2)
Nausée	4 (9,8)	3 (7,5)	7 (8,6)	6 (15,4)
Dyspepsie	4 (9,8)	3 (7,5)	7 (8,6)	2 (5,1)
Diarrhée	3 (7,3)	4 (10,0)	7 (8,6)	0
Flatulence	1 (2,4)	3 (7,5)	4 (4,9)	1 (2,6)
Inconfort abdominal	1 (2,4)	1 (2,5)	2 (2,5)	2 (5,1)
Douleur abdominale	2 (4,9)	2 (5,0)	4 (4,9)	0
Douleur abdominale haute	1 (2,4)	2 (5,0)	3 (3,7)	1 (2,6)
Reflux gastro-œsophagien	3 (7,3)	1 (2,5)	4 (4,9)	0
Vomissements	3 (7,3)	1 (2,5)	4 (4,9)	0

► Événements indésirables de grade 3 ou 4 survenus au cours du traitement

Six patients sous bérotalstat (7%) et 4 patients sous placebo (10%) ont eu des EI de grade 3. Chez les patients recevant le bérotalstat, une douleur abdominale a été rapportée par 2 patients sous bérotalstat 110 mg. L'EI « mal de dos » a été le seul événement de grade 3 signalé par un patient traité par bérotalstat 150 mg, événement résolu en 4 jours et ayant nécessité une prise en charge médicamenteuse.

► Événements indésirables gastro-intestinaux d'intérêt particulier

Des symptômes gastro-intestinaux pour la plupart bénins, notamment des diarrhées, douleurs abdominales et nausées, ont été rapportés avec le bérotalstat dans des études antérieures, principalement à des doses supérieures à celles administrées dans cette étude.

Respectivement 42% des patients du groupe bérotalstat à 110 et 50% des patients du groupe bérotalstat 150 mg, ont eu des EI d'intérêt particulier gastro-intestinaux versus 36% des patients sous placebo. Parmi eux, 12,2% des patients du groupe bérotalstat 110 mg, 10,0% des patients du groupe bérotalstat 150 mg et 7,7% des patients sous placebo ont eu des événements nécessitant l'utilisation de médicaments concomitants. **Un patient du groupe bérotalstat à 110 mg a arrêté son traitement en raison des EI de dyspepsie modérée, de nausées et de vomissements.**

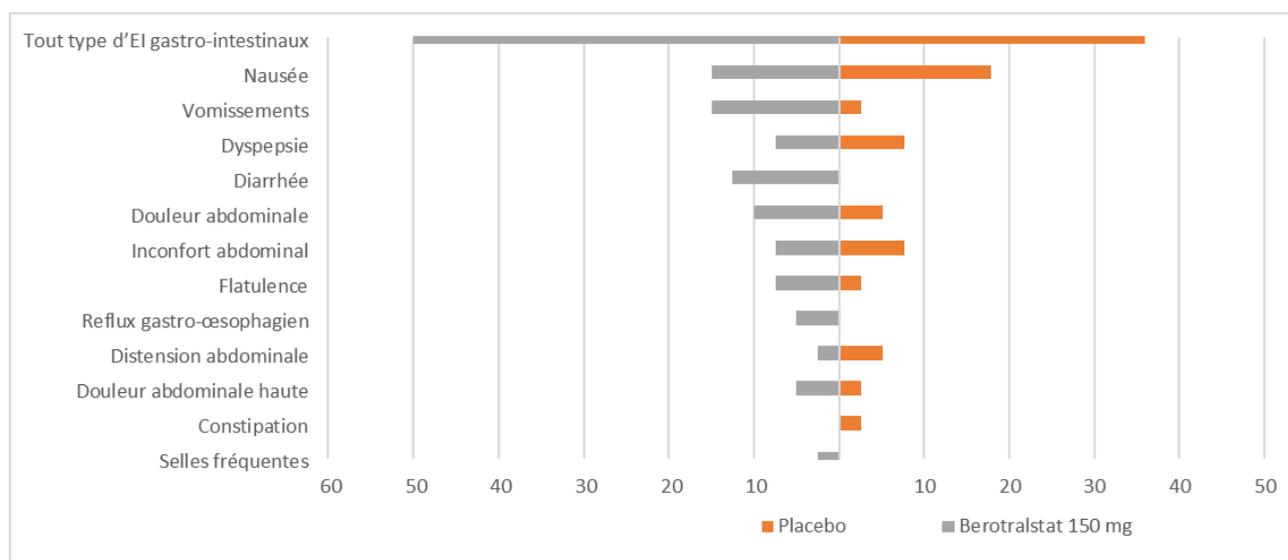


Figure 4 : Événements indésirables gastro-intestinaux survenus dans l'étude APeX-2 (population de tolérance ; date du *cut-off* du 10/04/2019)

La durée médiane des EI abdominaux gastro-intestinaux a été 19,0 jours (IC95% [3,0 ; 80,0]) dans le groupe béroltralstat 110 mg, 3,0 jours (IC95% [1,5 ; 13,0]) dans le groupe béroltralstat 150 mg et 2,0 jours (IC95% [1,0 ; 16,0]) dans le groupe placebo.

► Événements indésirables de grade 3 ou 4 jugés liés au traitement par l'investigateur

Tous étaient de grade 3 et sont survenus dans le groupe de traitement béroltralstat 110 mg. Il s'est agi de douleurs abdominales (2 patients [4,9%]) et d'un purpura (1 patient [2,4%]). Il n'y a pas eu d'EI de grade 4 lié au traitement de l'étude. Le seul EI gastro-intestinal sévère (classé de grade 3) considéré comme lié au traitement de l'étude a été la douleur abdominale rapportée chez 2 patients (4,9%) du groupe béroltralstat 110 mg. Un événement a duré 2 jours et l'autre 4 jours ; les deux événements se sont résolus sans traitement pendant la poursuite du traitement de l'étude. Un patient recevant 110 mg de béroltralstat a eu simultanément des EI abdominaux gastro-intestinaux de grade 2 (dyspepsie, nausées et vomissements) qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement.

► Événements indésirables graves (EIG)

Quatre patients (8%) ont eu des EIG, aucun n'étant considéré comme lié au traitement de l'étude.

► Événements indésirables conduisant à l'arrêt prématuré et définitif du traitement

Ils ont concerné 4 patients du groupe béroltralstat (5%) et 1 patient du groupe placebo (3%).

► Décès

Aucun décès n'était survenu chez les patients inclus dans l'étude APeX-2 à la date de cut-off.

7.3.1.2 Données groupées issues de l'étude de tolérance de phase II APeX-S et de l'étude pivot de phase III APeX-2

Les données de tolérance de l'étude pivot APeX-2 et de l'étude APeX-S faites chez des patients japonais ont été regroupées (analyse groupée) à la demande des autorités japonaises. Les données vont jusqu'à 48 semaines. L'exposition médiane (min-max) au béroltralstat 150 mg a été de 341,0 jours (11-540). Les résultats tendent à confirmer les données de l'étude pivot :

- les EI entraînant l'arrêt prématuré du traitement sont survenus chez 9,8% des patients du groupe béroltralstat 150 mg versus 2,6% des patients sous placebo.
- les EI les plus fréquents chez les patients du groupe béroltralstat 150 mg ont été l'augmentation de l'alanine aminotransférase (1,6%), des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et un test de la fonction hépatique anormal (1,1%).
- les troubles gastro-intestinaux liés au traitement sont survenus chez 35,3% des patients du groupe béroltralstat 150 mg et chez 28,2% des patients du groupe placebo. Les plus fréquents chez les patients du bras béroltralstat 150 mg ont été les douleurs abdominales (8,7%), les diarrhées (8,2%) et les nausées (8,2%).

Tableau 12 : Evénements indésirables selon l'analyse groupée des études APeX-S et APeX-2 (population de tolérance ; date de cut-off du 20/08/2019)

Exposition au traitement	béroltralstat			Placebo (N=39)
	110 mg (N=158)	150 mg (N=184)	Total (N=342)	
Nombre de patients présentant des EI, n (%)				
EI apparu au cours du traitement	142 (89,9)	167 (90,8)	309 (90,4)	30 (76,9)
EI jugé comme liés au traitement	77 (48,7)	83 (45,1)	160 (46,8)	13 (33,3)
EI de grade 3 ou 4	20 (12,7)	25 (13,6)	45 (13,2)	3 (7,7)
EI grave	20 (12,7)	14 (7,6)	34 (9,9)	2 (5,1)
EI ayant conduit au décès	0	0	0	0
EI conduisant à l'arrêt du traitement	8 (5,1)	25 (13,6)	33 (9,6)	2 (5,1)
EI conduisant à l'interruption du traitement	10 (6,3)	18 (9,8)	28 (8,2)	1 (2,6)
Hypersensibilité/rash jugé comme lié au traitement	6 (3,8)	4 (2,2)	10 (2,9)	0
Trouble hépatique (potentiellement lié au traitement)	11 (7,0)	14 (7,6)	25 (7,3)	1 (2,6)

7.3.1.3 Données de tolérance issues de la méta-analyse en réseau

Pour l'évaluation de la tolérance, les études cliniques prises en compte devaient rapporter le nombre d'arrêts de traitement, les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, et les EI graves liés au traitement. Aucune différence entre les différents traitements n'a été mise en évidence pour les arrêts de traitement et EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement. Une différence statistique a été mise en évidence en faveur du béroltralstat pour le nombre d'EI graves liés au traitement comparativement aux autres traitements.

Tableau 13 : Résumé des résultats de tolérance issues de la méta-analyse

béroltralstat vs.	Placebo	Lanadelumab 300 mg toutes les deux semaines (TAKHZYRO)	Lanadelumab 300 mg toutes les quatre semaines (TAKHZYRO)	C1-INH 1000 UI (CINRYZE)
Arrêt de traitement	0,48 (0,11 ; 1,65)	1,08 (0,13 ; 11,84)	0,72 (0,10 ; 5,50)	0,48 (0,05 ; 6,07)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0,47 (0,03 ; 4,12)	1,69 (0,02 ; 1127,00)	0,33 (0,01 ; 10,83)	-
EI graves liés au traitement	0,12* (0,00 ; 0,94)	0,02* (0,00 ; 0,87)	0,01* (0,00 ; 0,23)	-

Source : Rapport NMA – Un HR < 1 (IC95%) signifie en faveur de béroltralstat.

* Résultats statistiquement significatifs. Ne sont pas présentés dans le tableau les résultats C1-INH 60 IU/ kg qui n'a pas d'AMM en Europe et n'est pas utilisé en pratique

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques identifié dans le PGR de ORLADEYO (béroltralstat) (version 0.5 en date du 20/08/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques identifiés	importants	Aucun
Risques potentiels	importants	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité - Hypersensibilité - Allongement de l'intervalle QT - Interaction médicamenteuse avec des médicaments à index thérapeutique étroit métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4 - Phospholipidose - Cancérogénicité
Informations manquantes		<ul style="list-style-type: none"> - Profil de tolérance pendant la grossesse et l'allaitement - Sécurité à long terme chez les patients pédiatriques

7.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, « les effets indésirables les plus fréquents sont les **douleurs abdominales** (de toute localisation, rapportés par 21 % des patients), la **diarrhée** (rapportée par 15 % des patients) et les **céphalées** (rapportés par 13 % des patients). Les événements gastrointestinaux ont principalement été rapportés au cours de la première période de 1 à 3 mois d'utilisation (le jour médian d'apparition correspondait au 66^{ème} jour pour les douleurs abdominales et au 45^{ème} jour pour la diarrhée) et se sont résolus sans médicament malgré la poursuite du traitement. La quasi-totalité (99 %) des événements de douleur abdominale était léger ou modéré, avec une durée médiane de 3,5 jours (IC à 95 % : 2-8 jours). La quasi-totalité (98 %) des événements de diarrhée était léger ou modéré, avec une durée médiane de 3,2 jours (IC à 95 % : 2-8 jours). »

La sécurité d'ORLADEYO a été évaluée dans le cadre d'études cliniques à long terme portant sur 381 patients atteints d'AOH (études non contrôlées et études contrôlées contre placebo en aveugle).

Tableau 14 : Effets indésirables de ORLADEYO (bérotalstat) dans les études cliniques (RCP)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ⁸	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale ^b , diarrhées ^c
	Fréquent	Vomissements, reflux gastro-oesophagien, flatulences
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Investigations ^d	Fréquent	Hausse des ALAT, hausse des ASAT.

a : inclut les événements de céphalées et de céphalées d'origine sinusale. b : inclut les événements de douleur abdominale, de gêne abdominale, de douleur abdominale haute, de douleur abdominale basse, de gêne épigastrique, d'abdomen sensible. c : inclut les événements de diarrhée, de selles molles, de selles fréquentes. d : Des élévations des tests de la fonction hépatique, qui ont généralement connu une amélioration avec ou sans interruption du bérotalstat, ont été observées chez certains patients, principalement ceux ayant interrompu une androgénothérapie dans les 14 jours précédant le début du traitement par ORLADEYO. Il convient d'éviter l'arrêt brutal d'une androgénothérapie immédiatement avant de commencer à prendre ORLADEYO.

La rubrique « Mises en garde spéciales et autres précautions d'emploi » précise par ailleurs que :

- « **ORLADEYO n'est pas indiqué pour traiter les crises aiguës d'AOH.**
- **Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de bérotalstat chez les patients pesant moins de 40 kg et il convient donc d'éviter d'utiliser le bérotalstat chez ces patients. »**

Le RCP précise qu'il est préférable d'éviter d'utiliser le bérotalstat (sinon un suivi approprié est recommandé, par ex. ECG) en raison d'un risque **d'allongement de l'intervalle QT** dans les situations suivantes : insuffisance hépatique modérée ou sévère ; insuffisance rénale sévère ; chez les patients ayant des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QT (troubles électrolytiques, allongement de l'intervalle QT préexistant connu (acquis ou héréditaire), âge avancé ou utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT).

Chez l'enfant : « la sécurité d'ORLADEYO a été évaluée dans le cadre d'études cliniques portant **sur un sous-groupe de 28 patients adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg**. Le profil de sécurité était comparable à celui observé chez les adultes. »

07.4 Données d'utilisation

ORLADEYO est disponible dans le cadre d'une ATU nominative depuis le 12/08/2020 et dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis le 10/03/2021 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM actuelle : « la prévention de routine des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées,
- OU pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement),
- OU lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. »

Au 28/05/2021, 12 patients avaient été inclus dans l'ATU de cohorte. Le premier rapport sera disponible en octobre 2021.

⁸ Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée sur la base des données disponibles.

07.5 Résumé & discussion

Le bérotalstat est un inhibiteur de la kallikréine plasmatique. ORLADEYO (bérotalstat) est indiqué par voie orale chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans pour prévenir les crises d'angio-oedème héréditaire (AOH par déficit congénital en C1-inhibiteur). Son efficacité du bérotalstat a été évaluée dans une étude multicentrique contrôlée, randomisée en groupes parallèles, double-aveugle, en comparaison au placebo (étude APeX-2, NCT 03485911).

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude a concerné 120 patients (114 adultes et 6 enfants âgés de 12 ans et plus) atteints d'AOH de type I ou II ayant connu au moins deux crises confirmées par l'investigateur dans les 8 premières semaines de la période de pré-inclusion et ayant pris au moins une dose du traitement faisant l'objet de l'étude. Neuf des patients avaient 65 ans ou plus.

L'étude s'est déroulée en 3 parties. Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement, stratifiés selon le pourcentage de crises à l'inclusion selon un ratio de 1/1/1 (bérotalstat 110 mg, bérotalstat 150 mg ou placebo, par voie orale, une prise par jour, avec de la nourriture) pour cette période d'évaluation (partie 1 de l'étude) d'une durée de 24 semaines. Puis, les patients pouvaient poursuivre le traitement par bérotalstat (en aveugle concernant la posologie), intégrant la partie 2 de l'étude de 48 semaines. Les patients sous placebo dans la partie 1 ont alors été randomisés pour recevoir 110 ou 150 mg/j de bérotalstat. Au cours de la partie 3 de l'étude, les patients pouvaient poursuivre le traitement par bérotalstat à raison de 150 mg/j.

Au total, 81 patients ont reçu au moins une dose de bérotalstat dans la partie 1 ; 66 % des patients étaient des femmes avec un âge moyen de 41,6 ans ; 74 % des patients avaient des antécédents de crise d'angio-oedème laryngé et 75 % ont signalé une utilisation antérieure de traitement prophylactique à long terme. Le pourcentage médian de crises au cours de la période prospective de pré-inclusion était de 2,9 par mois. Parmi les patients inclus, 70 % avaient un pourcentage de crises de référence ≥ 2 crises par mois. Chez les patients traités par bérotalstat, 51,4 % des crises ont été traitées par C1-INH. L'utilisation concomitante de C1-INH et de bérotalstat n'a pas entraîné d'effet indésirable identifiable.

Résultats d'efficacité : ORLADEYO 150 mg a réduit davantage le nombre et le pourcentage de survenue des crises d'AOH (1,31 crises/28j) qu'un placebo (2,35 crises/28j) pendant les 24 semaines de traitement, quel que soit le pourcentage de crises à l'inclusion, dans la population en intention de traiter (ITT), avec une différence relative sur le pourcentage de crises par 28 jours et au cours des 24 semaines entre les groupes bérotalstat et placebo (critère principal de jugement) de -44,2% IC95% [- 59, 5% ; - 23,0%], $p < 0,001$, correspondant à environ une crise mensuelle en moins. La réduction du pourcentage de crises s'est maintenue pendant 24 semaines. Les résultats du suivi non comparatif de l'étude suggèrent le maintien de l'efficacité jusqu'à 96 semaines (N = 21/121 inclus).

Qualité de vie : aucune démonstration d'un impact sur la qualité n'a été établie. Après 24 semaines de traitement, la réduction de 6 points du score global, considérée comme le seuil définissant une amélioration cliniquement significative, n'a pas différé entre les groupes bérotalstat et placebo.

L'analyse des critères d'efficacité était séquentielle (hiérarchisée). Le test appliqué pour le second critère (changement du score AE-QoL) a abouti à un résultat non statistiquement significatif pour chacune des 2 doses de bérotalstat. Les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient donc pas valeur de démonstration statistique et restaient descriptifs. Il n'est pas possible de tirer de conclusion pour les deux derniers critères de jugement de la séquence hiérarchique.

► Tolérance

Les données de tolérance de l'étude pivot APeX-2 et de l'étude APeX-S ayant inclus des patients japonais ont été regroupées (analyse groupée) à la demande des autorités japonaises. Les données vont jusqu'à 48 semaines. L'exposition médiane (min-max) au bérotalstat 150 mg a été de 341,0 jours (11-540). Les résultats tendent à confirmer les données de l'étude pivot :

- les EI ayant entraîné l'arrêt prématuré du traitement sont survenus chez 9,8% des patients du groupe bérotalstat 150 mg versus 2,6% des patients sous placebo.
- les EI les plus fréquents chez les patients du groupe bérotalstat 150 mg ont été l'augmentation de l'alanine aminotransférase (1,6%), des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et un test de la fonction hépatique anormal (1,1%).
- les troubles gastro-intestinaux liés au traitement sont survenus chez 35,3% des patients du groupe bérotalstat 150 mg et chez 28,2% des patients du groupe placebo. Les plus fréquents chez les patients du bras bérotalstat 150 mg ont été les douleurs abdominales (8,7%), les diarrhées (8,2%) et les nausées (8,2%) (événements de grade 1-2 survenant de manière transitoire à l'instauration du traitement).

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques sont les douleurs abdominales (de toute localisation, rapportés par 21 % des patients), la diarrhée (rapportée par 15 % des patients) et les céphalées (rapportés par 13 % des patients). Les événements gastro-intestinaux ont principalement été rapportés au cours de la première période de 1 à 3 mois d'utilisation (le jour médian d'apparition correspondait au 66ème jour pour les douleurs abdominales et au 45ème jour pour la diarrhée) et se sont résolus sans médicament malgré la poursuite du traitement. La quasi-totalité (99 %) des événements de douleur abdominale étaient légers ou modérés, avec une durée médiane de 3,5 jours (IC à 95 % : 2-8 jours). La quasi-totalité (98 %) des événements de diarrhée étaient légers ou modérés, avec une durée médiane de 3,2 jours (IC à 95 % : 2-8 jours).

Le profil de tolérance et le pourcentage de crises d'AOH ont été similaires à ceux observés chez les adultes. Néanmoins, la sécurité et l'efficacité du bérotalstat (ORLADEYO) ont été évaluées chez un nombre très limité d'enfants (28 adolescents âgés de 12 à 18 ans dont 6 seulement dans l'étude pivot).

► Discussion

Le bérotalstat 150 mg/j est plus efficace qu'un placebo pour éviter la survenue de crises d'AOH sur une période de 24 semaines. Cet effet a été établi dans une étude qui a inclus une majorité de patients adultes ayant des crises d'AOH récurrentes.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- un nombre de patients évalués limité notamment s'agissant des adolescents et une taille d'effet modeste en comparaison au placebo ;
- l'absence de bénéfice clinique établi du bérotalstat par rapport au placebo en termes de réduction de la sévérité des crises. Or l'hospitalisation des patients est essentiellement liée à la sévérité des crises plutôt qu'à leur fréquence.

La mise à disposition d'un traitement préventif des crises d'AOH par voie orale peut représenter un intérêt pour les patients en facilitant l'observance de ce traitement au long cours. Mais, on ne dispose pas de donnée robuste permettant de comparer l'efficacité ou la qualité de vie du bérotalstat par rapport aux autres traitements actifs disponibles, notamment avec les traitements de seconde intention CINRYZE par voie IV et TAKHZYRO par voie SC (cf. comparateurs cliniquement pertinents au chapitre 05) chez l'adulte comme chez l'enfant.

Par ailleurs la survenue d'effets indésirables digestifs (douleurs abdominales notamment) peut compliquer le diagnostic et compromettre la qualité de vie. Aucun bénéfice sur celle-ci n'a été établi en comparaison au placebo sur la base d'une analyse robuste de qualité de vie.

Compte tenu des données disponibles d'efficacité et de tolérance du bérotalstat (ORLADEYO) par rapport au placebo, des limites en termes de transposabilité des résultats (faible nombre de patients inclus, absence de bénéfice sur la qualité de vie, absence de comparaison avec un traitement actif) pour cette maladie rare, il n'est pas attendu d'impact de ORLADEYO sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

Un impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré faute de donnée.

En conséquence, il n'est pas établi qu'ORLADEYO (bérotralstat) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié. L'impact sur l'organisation des soins reste à établir.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▮ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
APEX-J	Phase 3 , multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of oral BCX7353 in preventing acute angioedema attacks in patients with Type I and Type II HAE who live in Japan .	Données disponibles
APEX-2	Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (APEX-2)	Rapport d'étude clinique final incluant la partie 3 disponible au premier trimestre 2022

7.6.2 Dans d'autre(s) indication(s)

Néant.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge de l'angio-oedème héréditaire (AOH) chez l'enfant comme chez l'adulte repose sur la prise en charge des crises aiguës, la prophylaxie à court terme avant intervention chirurgicale ou soin dentaire, et sur la prophylaxie à long terme chez les patients ayant des crises fréquentes et/ou graves. L'International World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology Guideline for the Management of HAE recommande que « tous les patients soient évalués pour la prophylaxie à long terme à chaque visite, aient suffisamment de médicaments pour le traitement à la demande de deux crises et aient un traitement à la demande en permanence à disposition (Maurer, Magerl et al. 2018). »

La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure préventive des crises chez tous les patients (traumatisme mécanique, stress psychique et infections des voies aériennes principalement). Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent aussi être un facteur déclenchant. L'éducation thérapeutique a un rôle important dans la prophylaxie des crises.

En cas d'intervention mineure, sont envisageables : l'administration de danazol 600 mg/j per os 5 jours avant le geste et 5 jours après, en association à l'acide tranexamique 1 g x3/j per os à commencer la veille et à poursuivre le lendemain. Le danazol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes et son utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. De plus, ses effets indésirables en lien avec son effet androgénique le rendent inadapté chez la femme. 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 (BERINERT ou CINRYZE) est recommandé.

Le traitement de fond en cas de crises récurrentes repose, en plus de l'éviction des facteurs déclenchants, sur une prophylaxie à long terme et régulière. Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, le traitement préventif fait principalement appel aux traitements oraux suivants : danazol chez l'homme, macroprogestatif chez la femme, acide tranéxamique chez tous. En seconde intention, les alternatives sont CINRYZE, un inhibiteur de C1 plasmatique administrée par voie IV tous les 3 ou 4 jours chez les patients âgés d'au moins 6 ans, et TAKHZYRO (lanadelumab), un anticorps monoclonal administré par voie SC toutes les 2 semaines chez ceux âgés d'au moins 12 ans, notamment en cas de crises sévères récurrentes.

Place d'ORLADEYO (bérotalstat) dans la stratégie thérapeutique :

ORLADEYO (bérotalstat) n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH comme traitement de 1^{ère} intention.

Chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, ORLADEYO (bérotalstat) représente une alternative au traitement préventif de seconde intention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH), mais sa place par rapport à CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine) et à TAKHZYRO (lanadelumab par voie SC) ne peut être précisée en l'absence de donnée comparative directe et des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte disponible.

Le choix doit être guidé par la fréquence et la sévérité des crises (TAKHZYRO ayant démontré la quantité d'effet la plus importante sur ce critère versus placebo), le profil de tolérance, les modalités d'administration (auto-administration possible par le patient après apprentissage par voie SC avec TAKHZYRO ou par voie orale avec ORLADEYO), et des préférences du patient.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr>). Le RCP précise notamment que le bérotalstat n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, le bérotalstat n'est pas recommandé pendant la grossesse et qu'une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec ORLADEYO (berotralstat) en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'angio-oedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires et récidivants, de sévérité et 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 avec risque d'asphyxie. Le retentissement sur la qualité de vie peut être important selon la symptomatologie, et la répétition des crises d'AOH chez l'enfant peut être à l'origine de difficultés scolaires.

► ORLADEYO (bérotalstat) est un médicament à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du bérotalstat en prévention de routine des crises récurrentes d'AOH est moyen chez l'adulte et est chez l'adolescent de plus de 12 ans. L'efficacité a été établie en comparaison au placebo avec en termes de réduction du nombre de crises (critère principal de jugement) mais pas en termes de qualité de vie ou de sévérité des crises.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, comme traitement de 2^{ème} intention : CINRYZE (voie IV) et TAKHZYRO (voie SC).

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention. ORLADEYO (bérotalstat) n'a pas de place en traitement préventif de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des crises d'angio-oedème héréditaire (AOH) pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée,
- du fait que l'AOH est une maladie rare ;
- du besoin médical partiellement couvert ;

mais au regard :

- de la non réponse au besoin identifié avec notamment :
 - o l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbidité et la mortalité par la réduction des crises d'AOH avec des données d'efficacité uniquement versus placebo, sans que l'on dispose de données comparatives aux alternatives médicamenteuses disponibles, et sachant que l'effet sur la prévention des crises sévères est mal établi,
 - o l'absence d'impact supplémentaire sur la qualité de vie au regard des résultats de qualité de vie versus placebo non concluant,
 - o d'un impact sur l'organisation de soins et le parcours du patient restant à établir : une possible meilleure adhésion au traitement au long cours est possible du fait des prises par voie orale, mais aucune données permettant de le quantifier notamment versus TAKHZYRO (lanadelumab) n'est disponible,

ORLADEYO (béroltralstat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ORLADEYO 150 mg, gélule (béroltralstat) est modéré uniquement comme traitement de 2^{ème} intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités comme traitement de 2^{ème} intention et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 35 %.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités comme traitement de 1^{ère} intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du béroltralstat 150 mg uniquement par rapport au placebo dans une étude randomisée en groupes parallèles pour réduire le nombre de crises d'AOH, principalement chez des adultes, critère principal de jugement,
- de l'absence de démonstration d'une supériorité sur le critère de qualité de vie alors que c'était un critère secondaire analysé de façon robuste,
- de l'absence de démonstration robuste sur la réduction de sévérité des crises d'AOH (critère secondaire exploratoire), critère de jugement clinique pertinent dans cette maladie,
- du besoin médical déjà couvert par l'existence d'alternatives, et de l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments utilisés comme traitement de 2^{ème} intention alors que ces comparaisons étaient possibles (sauf pour TAKHZYRO (lanadelumab) pour cause de développement simultané),
- du profil de tolérance du béroltralstat, avec des effets digestifs (douleurs abdominales également observées dans cette maladie),

la Commission de la transparence considère **qu'ORLADEYO (bérolstat) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes et les adolescents de 12 ans, comme traitement de 2^{ème} intention dans la prise en charge pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH).**

09.3 Population cible

La population cible de ORLADEYO (bérolstat) correspond aux adultes et adolescents de 12 ans et plus ayant des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH), traités en 2^{ème} intention.

Une étude, menée en 2016 par l'unité UMR 1153 de l'INSERM au CHU Saint-Louis à Paris, 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 rapportés à 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. Environ 1 500 patients seraient donc atteints d'AOH en France. Aucune donnée n'a été identifiée pour estimer le nombre de ces patients éligibles à un traitement par prophylaxie au long cours. Il a été estimé que les patients nécessitant une administration en prévention au long cours par CINRYZE représenteraient une très faible proportion (10% maximum) selon avis d'expert, soit environ 150 patients. Selon un autre avis d'expert, la population cible des patients relevant d'un traitement de fond représenterait une proportion de 20%, soit 300 patients. Le nombre de patients nécessitant un traitement préventif au long cours serait compris entre 150 et 300 patients. Au sein de cette population, on ne dispose pas de données permettant d'estimer le nombre de patients âgés de plus de 12 ans présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs par voie orale, relevant d'une administration d'un traitement par TAKHZYRO (lanadelumab) ou CINRYZE (inhibiteur de C1 humain).⁹

La population cible de ORLADEYO (bérolstat) est estimée entre 150 et 300 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Le conditionnement par 28 gélules n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et sachant que la dose recommandée chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus pesant 40 kg ou plus est de 150 mg de bérolstat une fois par jour.

⁹ Cf. Avis de la Commission du 5/06/2019 rendu pour TAKZYRO

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28/05/2021 Date d'examen : 8/09/2021 Date d'adoption : 22/09/2021 Date d'audition : 03/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (AMSAO)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ORLADEYO 150 mg, gélule Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 302 273 8 1)
Demandeur	BIOCRYST (INTSEL CHIMOS)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 30/04/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative (depuis le 12/08/2020) puis de cohorte (depuis le 10/03/2021) dans l'indication : « prévention de routine des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus : - pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées, - OU pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement), - OU lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. » Médicament à prescription hospitalière (PH)
Code ATC	B06AC

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire