

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

lanadelumab

TAKHZYRO 300 mg,

solution injectable en seringue préremplie et solution injectable

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Angioedème héréditaire
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au maintien du remboursement dans « la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus. »**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Compte tenu des limites de tolérance et d'efficacité des traitements historiques de première intention (danazol, acide tranexamique, progestatifs) qui restreignent leur utilisation, et malgré l'absence de données comparatives par rapport à ces traitements, la Commission considère que TAKHZYRO (lanadelumab) constitue un traitement préventif des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) qui peut être envisagé en première intention chez les patients âgés de 12 ans et plus.</p> <p>Cependant, les nouvelles données disponibles ne permettent pas de le situer de façon robuste par rapport aux alternatives disponibles, à savoir les spécialités CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) et ORLADEYO (berotralstat).</p> <p>Dans ces conditions, le choix doit être guidé par la fréquence et la sévérité des crises, le profil de tolérance, les modalités d'administration (auto-administration possible par le patient après apprentissage par voie SC avec le lanadelumab ou par voie orale avec le berotralstat ou par voie IV avec l'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) et les préférences du patient.</p> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>IMPORTANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Amélioration du Service</b>               | <b>Un progrès dans la prise en charge.</b><br>Compte tenu :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>médical rendu (ASMR)</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– du recul sur la tolérance du lanadelumab avec notamment les résultats finaux de l'étude d'extension après 30 mois de suivi et de l'absence de signal de tolérance identifié,</li> <li>– des nouvelles données d'efficacité de nature exploratoire, qui semblent conforter le bénéfice du lanadelumab utilisé en prévention, sur la réduction du nombre de crises,</li> <li>– de l'absence de donnée robuste de comparaison aux alternatives à base d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine ou de berotralstat, les données disponibles étant issues de comparaisons indirectes comportant de nombreuses limites méthodologiques ne permettant pas la prise en compte de leurs résultats,</li> <li>– de l'absence de nouvelle donnée clinique susceptible de modifier l'appréciation initiale,</li> </ul> <p>la Commission estime que TAHKZYRO (lanadelumab) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus.</p> |
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée à 600 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Demande de données</b>            | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Recommandations particulières</b> | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

# Sommaire

---

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                                                | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée                                           | 5         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                                                      | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                                                  | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                                                    | <b>9</b>  |
| 3.1 Données disponibles                                                                           | 9         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                                                             | 11        |
| 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15 mai 2019) | 11        |
| 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation                        | 12        |
| 3.3 Profil de tolérance                                                                           | 15        |
| 3.3.1 Résultats finaux de l'étude d'extension HELP-04                                             | 15        |
| 3.4 Synthèse des données d'utilisation                                                            | 19        |
| 3.4.1 Données issues de l'étude SERENITI                                                          | 19        |
| 3.5 Modification du parcours de soins                                                             | 20        |
| 3.6 Programme d'études                                                                            | 20        |
| <b>4. Discussion</b>                                                                              | <b>20</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                         | <b>21</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique                                           | 21        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu                                 | 22        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                                                         | 22        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                                                         | 23        |
| 5.5 Population cible                                                                              | 23        |
| 5.6 Demande de données                                                                            | 24        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                                                       | 24        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2025

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Réévaluation à la demande du laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                                 | <p>Le service médical rendu actuel de TAKHZYOR (lanadelumab) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– important uniquement dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1<sup>ère</sup> intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2<sup>de</sup> intention).</li> <li>– insuffisant en 1<sup>ère</sup> intention.</li> </ul> <p>Le laboratoire sollicite une réévaluation dans une indication plus large, à savoir la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.</p> |
| Indication concernée par l'évaluation      | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans et plus. »</p> <p><b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b> « TAKHZYRO est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de <b>12 ans et plus.</b> »</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>Lanadelumab (B06AC05)</p> <p><b>TAKHZYRO 300 mg, solution injectable en seringue préremplie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 2 ml (CIP : 34009 302 126 0 8)</li> </ul> <p><b>TAKHZYRO 300 mg, solution injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 flacon en verre de 2 ml + 1 seringue + 2 aiguilles (CIP : 34009 301 659 3 5)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Listes concernées                          | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) (sauf pour le 300 mg solution injectable)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Laboratoire                                | TAKEDA FRANCE SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018</p> <p>Plan de gestion des risques</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Conditions et statuts                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> </ul> </li> <li>– <b>Statut particulier</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicament orphelin (9/11/2018)</li> <li>• ATU de cohorte octroyée en 2018.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Posologie dans l'indication évaluée        | <p>La dose initiale recommandée est de 300 mg de lanadelumab toutes les 2 semaines. Chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement, une réduction de la dose de 300 mg de lanadelumab, toutes les 4 semaines peut être envisagée, en particulier chez les patients de faible poids. TAKHZYRO n'est pas destiné au traitement des crises aiguës d'AOH.</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Classe pharmacothérapeutique               | Il s'agit d'un autre médicament utilisé dans l'angioedème héréditaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | Inhibiteur de la kallikréine plasmatique, permettant à un kininogène d'approcher des niveaux proches de la normale, empêchant ainsi la libération ultérieure de bradykinine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Information au niveau international</b> | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En Europe, TAKHZYRO (lanadelumab) est majoritairement pris en charge dans la population de l'AMM, sauf au Royaume-Unis où les patients doivent subir <math>\geq 8</math> crises d'AOH/mois après les traitements oraux disponibles ; et en Italie, où le lanadelumab est pris en charge chez les patients subissant <math>\geq 4</math> crises d'AOH en 3 mois.</li> <li>– Aux Etats-Unis, le libellé d'indication est superposable à celui de l'Europe.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>La CT a déjà évalué TAKHZYRO (lanadelumab) et lui a octroyé un SMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– important dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1ère intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (correspondant à une utilisation en 2de intention),</li> <li>– insuffisant dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1ère intention,</li> </ul> <p>et une ASMR de niveau IV dans cette indication (Avis du 5/06/2019).</p> <p>Dans la prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 2 ans à moins de 12 ans, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR III chez les 2 à moins de 6 ans, une ASMR IV chez les 6 à moins de 12 ans (Avis du 14/02/2024).</p> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 22 octobre 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 5 novembre 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : Oui (contribution écrite : AMSAO Association des patients souffrant d'angio oedemes bradykiniques)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants. La maladie peut se déclarer à tout âge mais le plus souvent elle se déclare durant l'enfance et l'adolescence.

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-estérase. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le

dosage du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH<sup>1,2</sup>. L'angioedème héréditaire à C1-INH normal (type III), dû à une augmentation de l'activité kininogénase responsable d'une production accrue de bradykinine, touche essentiellement les femmes : il est favorisé par l'hyperoestrogénie due à la prise de contraceptifs oraux ou durant la grossesse. Il est associé à des mutations soit du gène codant pour le facteur 12, soit du gène codant pour le plasminogène<sup>3</sup>.

Il existe également des angioedèmes héréditaires à C1-inhibiteur normal. Ce type d'angioedème (ancien « type III »), correspond à des patients ayant des caractéristiques cliniques d'angioedème bradykinique, mais avec un dosage de C1-inhibiteur normal, d'où le nom actuel d'angioedème héréditaire à C1-inhibiteur normal. Depuis 2006, plusieurs mutations ont été mises en évidence : il s'agit essentiellement des mutations du gène du facteur XII. Récemment, d'autres mutations ont été identifiées notamment sur le gène du plasminogène (PLG) et celui du kininogène (KNG1). Le plus souvent, aucune mutation n'est cependant retrouvée malgré une histoire familiale évocatrice, n'excluant pas le diagnostic. Cependant, les AOH à C1-INH normal sont très rares et de nombreux patients initialement diagnostiqués AOH à C1-INH normal se sont avérés être atteints d'angioedème histaminique non allergique répondant au traitement antihistaminique et/ou à l'omalizumab<sup>4</sup>. L'étude ATHENEE (Angioedema Therapeutic Needs Estimation) a dénombré, sur 945 patients en file active atteints d'AOH, 714 patients présentant un diagnostic d'AOH avec déficit en C1-inhibiteur (59% étaient par ailleurs traités en prophylaxie à long terme) et 231 patients d'AOH à C1-INH normal en France<sup>5</sup>.

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

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

L'œdème sous-cutané est le premier symptôme le plus fréquent et il s'accompagne souvent d'un érythème marginé (érythème cutané non prurigineux), signe prodromique toutefois souvent confondu avec de l'urticaire, conduisant alors à une prise en charge incorrecte ou tardive. Les symptômes abdominaux peuvent toutefois être présents mais méconnus car souvent mal diagnostiqués chez les patients atteints d'AOH de type I ou II. Les symptômes respiratoires, souvent graves, peuvent survenir

<sup>1</sup> Farkas H. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 12 :300-13.

<sup>2</sup> Bowen T. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 124.

<sup>3</sup> Ophanet Inserm. Angioedème héréditaire. Encyclopédie Orphanet du Handicap. Septembre 2018.

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

<sup>5</sup> L. Bouillet, O. Fain, I. Boccon-Gibod, D. Launay, Angioedeme hereditaire : de nouveaux besoins non satisfaits émergent à mesure que l'arsenal thérapeutique s'enrichit, *La Revue de Médecine Interne*, 2021

<sup>6</sup> Angioedemes héréditaires : diagnostic et prise en charge de l'adulte et de l'enfant. PNDS 2024 [PNDS\\_ANGIOEDEME\\_2024-V3.indd](#)

<sup>7</sup> Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):18. Published 2010 Jul 28.

<sup>8</sup> Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(3):213-217

<sup>9</sup> Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229-35

<sup>10</sup> Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-S131

<sup>11</sup> Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006;119(3):267-274.

rapidement chez les enfants en raison du faible diamètre des voies respiratoires. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

Plus l'apparition des symptômes est précoce, plus l'évolution ultérieure de l'AOH est grave<sup>12,13</sup>. Chez un enfant avec une histoire familiale d'AOH, un diagnostic précoce doit être fait car les crises peuvent survenir dès les premiers mois de la vie.

La plupart des crises surviennent spontanément, sans raison apparente, mais certains événements peuvent les déclencher. La suppression des facteurs déclenchants identifiables est la première mesure de prévention des crises chez les patients de tous âges. Les éléments déclenchants les plus fréquemment rapportés incluent un traumatisme mécanique, le stress psychique et les infections des voies aériennes<sup>14,15</sup>. Les poussées dentaires ou certains médicaments comme les IEC peuvent être un facteur déclenchant.

La survenue de crises, potentiellement graves à tout moment de la vie du patient, altère considérablement sa qualité de vie ainsi que celle de son entourage, comme en témoigne la contribution de l'association de patients. L'anxiété est forte chez ces patients du fait du risque d'asphyxie par œdème des voies aériennes supérieures. Les crises abdominales, souvent extrêmement douloureuses, sont aussi très mal vécues par les patients. La prévention des crises, afin d'éviter tout décès mais aussi des hospitalisations itératives et une altération importante de la qualité de vie des patients, est donc un enjeu majeur de la prise en charge.

### Épidémiologie

L'incidence actuellement admise des AOH-C1-INH est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants.<sup>6</sup> En France, il est estimé qu'environ 1 800 adultes et enfants sont concernés par cette maladie.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Les différentes thérapeutiques utilisées actuellement dans l'AOH visent à restaurer le contrôle de la production de bradykinine (BK), amplifier sa dégradation ou encore bloquer les effets de BK sur ses récepteurs<sup>4</sup>. Le traitement a deux objectifs : traiter les crises et prévenir leur survenue à court et long terme. TAKHZYRO (lanadelumab) a l'AMM uniquement dans la prévention des crises (traitement de fond).

Le traitement de fond (prophylaxie à long terme et régulière) repose en 1<sup>ère</sup> intention sur l'administration de microprogestatif chez la femme ou d'acide tranexamique (hors AMM) ou de danazol (DANATROL)<sup>16</sup>. Cependant, ces traitements présentent différentes limites à leur utilisation.

Dans les AOH par déficit en C1-INH, l'acide tranexamique est communément considéré comme beaucoup moins efficace que le danatrol<sup>4</sup>. Il semble plus efficace dans les AOH à C1-INH normal associés aux variants pathogènes F12 et PLG<sup>4</sup>.

Le danazol est contre indiqué chez les femmes enceintes ou allaitantes, et les patients en cas de risque carcinologique (cancer du sein, ovaire et prostate) ou de risque cardiovasculaire majeur et d'antécédents de thrombose ; l'utilisation du danazol prophylactique en pédiatrie chez l'enfant et chez l'adolescent est déconseillée<sup>4</sup>.

<sup>12</sup> Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. Clin Pediatr (Phila). 2016;55(10):935-942.

<sup>13</sup> Martinez-Saguer I, Graff J, Rusicke E, Aygören-Pürsün E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? J Allergy Clin Immunol. 2013;131(2):AB30.

<sup>14</sup> Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 118.

<sup>15</sup> Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010 ; 6 :19.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence DANATROL en date du 07/01/2009 et du 05/03/2014.

Le risque de méningiome mis en évidence avec plusieurs macroprogestatifs ne permet pas leur utilisation<sup>17</sup> en tant que traitement de fond dans l'AOH<sup>4</sup>. Cependant, s'ils sont prescrits pour une autre indication que l'AOH, ils peuvent apporter un bénéfice aux femmes atteintes d'AOH en période d'activité génitale, y compris les adolescentes, en prévenant la survenue des crises d'angioedème du fait de l'oestrogénosensibilité de la pathologie, avec une surveillance par IRM telle que recommandée<sup>4</sup>. Un risque de méningiome a également été mis en évidence avec le désogestrel, contraceptif progestatif<sup>18</sup>.

CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) a une place restreinte en tant que traitement de fond préventif au long cours chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus, ayant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. Il est uniquement disponible pour la voie IV pouvant être à l'origine de complications à long terme (problème de capital veineux déficient, nécessité d'un dispositif veineux implantable, risque de thrombose et d'infection...)<sup>4</sup>.

La spécialité ORLADEYO (berotralstat), indiqué dans la prévention de routine des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans représente une alternative uniquement en seconde intention.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                          | Indication de l'AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Date de<br>l'avis                                    | SMR       | ASMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                      |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine)<br>Shire | Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) présentant un angioedème héréditaire (AOH).                                                                                                                                                                                          | 20/06/2012<br>(Inscription)                          | Important | ASMR V par rapport aux traitements déjà disponibles.<br><br>ASMR V dans la prise en charge des crises d'angioedème et la prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioedème héréditaire (AOH) et dans la prévention systématique des crises d'angioedème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH). |
|                                                                   | Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (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. | 06/12/2017<br>(Extension d'indication chez l'enfant) |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                   | Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH).<br><br>Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les                                                                                                                                                    | 25/07/2018<br>(réévaluation)                         | Important | ASMR V dans la prise en charge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>17</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/progestatifs-les-mesures-sanitaires-de-reduction-du-risque-montrent-leur-efficacite-avec-une-diminution-massive-de-lutilisation-des-acetates-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-des-meningiomes-intracraniens>

<sup>18</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/contraception-et-risque-de-meningiome-nouvelles-recommandations>

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                             |        |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------|--------|
|                                                       | adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème 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. |            |                                             |        |
| Inhibiteur de la kallicréine                          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                             |        |
| ORLADEYO<br>(berotralstat)<br><br>Biocryst            | Prévention de routine des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus                                                                                                                                        | 03/11/2021 | Modéré en 2ème intention<br><br>(pas d'ISP) | ASMR V |
|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                          |            | Insuffisant en 1ère intention               |        |
| Antigonadotrophines et analogues                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                             |        |
| DANATROL<br>200 mg, gélule<br>(danazol)<br><br>Sanofi | Cœdème angioneurotique héréditaire                                                                                                                                                                                                                                       | 06/09/2000 | Important                                   | NA     |

L'acide tranexamique est utilisé hors AMM dans le traitement de fond de l'angioedème héréditaire, mais son efficacité est limitée<sup>4</sup>.

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Savoir identifier les facteurs déclenchants identifiables fait partie de la prise en charge de cette maladie.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées dans cette indication.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de TAKHZYRO (lanadelumab) dans la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus avait principalement reposé sur :

- Une étude de phase III (DX-2930-03 – HELP-03) d'efficacité et de tolérance, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en 4 groupes parallèles, sur une durée de 26 semaines<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> Banerji A. et al, Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. A Randomized Clinical Trial, JAMA 2018;320(20):2108-21.

- Une étude de phase III (DX-2930-04 – HELP-04) d'extension, multicentrique, non comparative, en ouvert, d'évaluation de la tolérance à long terme et la durabilité de la réponse au traitement, sur une durée de 1 an, dans laquelle des données d'efficacité exploratoires ont été collectées<sup>20</sup>.
- Une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer lanadelumab aux alternatives thérapeutiques disponibles en prophylaxie au long cours dans l'AOH.
- Une analyse intermédiaire des patients suivis dans le cadre de l'ATU.

Les principaux résultats des études déjà examinées dans l'avis du 5 juin 2019 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance ainsi que :

- Les résultats finaux de l'étude de phase III d'extension (DX-2930-04 – HELP-04) qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance et à titre exploratoire, l'efficacité, à long terme de TAKHZYRO (lanadelumab) en tant que traitement prophylactique de crises d'angioœdème, chez des patients atteints d'AOH issus pour partie de l'étude DX-2930-03 – HELP-03 et pour partie de l'étude HELP-02 (de phase Ib) ou des patients n'ayant participé à aucune étude évaluant le lanadelumab (cf paragraphe 3.3.1).
- Deux études de comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer lanadelumab aux alternatives thérapeutiques disponibles en prophylaxie au long cours dans l'AOH, en particulier les plus récentes sur le marché :
  - Méta analyse en réseau d'essais cliniques interventionnels (Network Meta Analysis, NMA) basée sur une méthode fréquentiste non ajustée pour comparer l'efficacité et la tolérance de TAKHZYRO (lanadelumab) vs ORLADEYO (berotralstat) et C1-INH à 24 semaines.
  - Comparaison indirecte ajustée par appariement (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) pour comparer l'efficacité de TAKHZYRO (lanadelumab) vs ORLADEYO (berotralstat) à 48 et 96 semaines
- Les données de suivi finales de l'ATU de cohorte de TAKHZYRO (lanadelumab), publiées en 2022<sup>21</sup> qui n'apportent pas d'élément nouveau par rapport aux résultats intermédiaires mentionnés dans l'avis de la Commission du 5 juin 2019 et ne remettent pas en cause les résultats des études cliniques avec le lanadelumab.
- Les résultats intermédiaires de l'étude de phase IV, observationnelle, française (SERENITI) prospective, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance de TAKHZYRO (lanadelumab) au long cours (au moins 18 mois) en pratique courante en France. Cette étude porte sur les patients ayant débuté TAKHZYRO (lanadelumab) dans le cadre de l'ATUc, la période post-ATU et le début de la période de commercialisation jusqu'au 31 mai 2021.
- Les résultats d'une étude de phase IV, observationnelle, internationale (INTEGRATED) rétrospective sur la base des dossiers hospitaliers des patients, évaluant l'efficacité en vie réelle de TAKHZYRO (lanadelumab) ainsi que le mode de prise en charge des patients européens traités avec TAKHZYRO (lanadelumab). Les données de cette étude concernant les patients français étant celles issues de l'ATU, elles ne sont pas présentées.

<sup>20</sup> Reidl et al., An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension, Clin Transl Allergy 2017; 7:36.

<sup>21</sup> Fain O, Du-Thanh A, Gobert D, et al. Long-term prophylaxis with lanadelumab for HAE: authorization for temporary use in France. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022;18(1):30. Published 2022 Apr 1. doi:10.1186/s13223-022-00664-4

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15 mai 2019)

L'étude comparative versus placebo a randomisé 126 patients, dont 125 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) : 41 patients dans le groupe placebo et 84 patients dans les 3 groupes lanadelumab :

- 28 patients dans le groupe lanadelumab 150 mg/4 semaines (posologie hors AMM dont les résultats ne sont pas présentés),
- 29 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines (posologie recommandée chez les patients présentant une absence stable de crise sous traitement),
- 27 patients dans le groupe lanadelumab 300 mg/2 semaines (posologie initiale recommandée de l'AMM),

Un total de 113 (90,4%) patients a terminé l'étude et 109 (87,2%) ont poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude d'extension long terme HELP-04.

Les femmes étaient majoritaires (70,4%). L'âge médian à l'inclusion était de 42,4 ans [min 12 ; max 73] (8,0% (n=10) des patients < 18 ans). Les patients avaient en majorité un AOH de type I (90,4%) ou de type II (9,6%). Le nombre médian de crises/an était de 24 sur les 12 mois précédant l'inclusion. La majorité d'entre eux avaient des antécédents de crise laryngée (64,8%) et 56% recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude. Une proportion de 44% des patients était naïfs de traitement.

A l'inclusion, le taux mensuel moyen de crises était similaire entre les groupes de traitement (soit 3,66 crises/mois). Sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,526 crises/mois (IC95% [0,358 ; 0,771]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,257 crises/mois (IC95% [0,145 ; 0,458]) dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,967 crises/mois (IC95% [1,640 ; 2,358]) dans le groupe placebo (critère de jugement principal). Le lanadelumab a réduit le taux mensuel moyen de crises par rapport au placebo de 73,3% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines et de 86,9% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg toutes les 2 semaines.

Les critères de jugement secondaires ont montré que sur la période de traitement (0 à 182 jours), le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence (moyenne des moindres carrés) a été de 0,423 crises/mois, IC95% [0,276 ; 0,648] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,208 crises/mois, IC95% [0,109 ; 0,396] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,637 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. Le lanadelumab a réduit le taux mensuel moyen de crises nécessitant un traitement d'urgence par rapport au placebo de 74,2% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines et de 87,3% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg toutes les 2 semaines.

Le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères (moyenne des moindres carrés) a été de 0,325 crises/mois, IC95% [0,199 ; 0,529] dans le groupe 300 mg/4 semaines et de 0,202 crises/mois, IC95% [0,106 ; 0,386] dans le groupe 300 mg/2 semaines versus 1,216 crises/mois, IC95% [1,337 ; 2,005] dans le groupe placebo. Le lanadelumab a réduit le taux mensuel moyen de crises modérées à sévères par rapport au placebo de 73,3% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines et de 83,4% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg toutes les 2 semaines.

Sur la période de traitement de 14 à 182 jours, le taux mensuel moyen de crises (moyenne des moindres carrés) a été de 0,489 crises/mois (IC95% [0,326 ; 0,734]) dans le groupe 300 mg/4 semaines et 0,218 crises/mois (IC95% [0,115 ; 0,414]) dans le groupe 300 mg/2 semaines, versus 1,988 crises/mois (IC95% [1,652 ; 2,391]) dans le groupe placebo. Le lanadelumab a réduit le taux mensuel

moyen de crises par rapport au placebo de 75,4% ( $p<0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg/4 semaines et de 89,0% ( $p<0,001$ ) dans le groupe lanadelumab 300 mg toutes les 2 semaines.

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

Les résultats en termes de qualité de vie sont exploratoires.

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

### **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la réévaluation**

#### **3.2.2.1 Comparaison indirecte du lanadelumab aux traitements de l'AOH**

##### **Objectif et schéma de l'étude**

Une méta-analyse en réseau avait pour objectif de comparer les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus avec TAKHZYRO (300mg de lanadelumab toutes les 2 ou 4 semaines) et les autres thérapies disponibles, à savoir 150 mg de berotralstat tous les jours ou 1 000 UI de C1-INH 2 fois/semaine.

Une approche fréquentiste a été utilisée, avec modèle à effets aléatoires, a été utilisée pour estimer et comparer l'effet de chaque traitement sur le taux mensuel de crises, la probabilité de réduire le nombre mensuel de crises de 90% ou plus, et les arrêts pour intolérance.

Pour le critère du taux mensuel de crises d'AOH, l'effet des interventions a été rapporté à l'aide des différences absolues moyennes entre les traitements et des ratios des taux de crises.

Pour les 2 autres critères évalués dans cette NMA, l'effet des interventions a été rapporté à l'aide de réductions du risque absolu, et de ratio de risques.

##### **Population de l'étude**

Les données des patients traités par lanadelumab proviennent de l'étude de phase III HELP-03, randomisée, contrôlée versus placebo, chez des patients âgés de plus de 12 ans ayant reçu 150 mg de lanadelumab par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines ( $n=28$ ) ou 300 mg de lanadelumab toutes les 2 semaines ( $n=27$ ) ou 4 semaines ( $n=29$ ) et suivis pendant 26 semaines ainsi que les patients ayant reçu le placebo ( $n=41$ ).

Les données des patients traités par berotralstat proviennent de l'étude de phase III APeX-2, randomisée, contrôlée versus placebo, chez des patients âgés de plus de 12 ans (US et Canada) et  $\geq 18$  ans (Europe) ayant reçu 110 mg ( $n=40$ ) ou 150 mg ( $n=40$ ) de berotralstat ou un placebo ( $n=39$ ) par voie orale tous les jours et suivis pendant 24 semaines.

Les données des patients traités par C1-inh proviennent de l'étude de phase III CHANGE, randomisée contrôlée versus placebo, chez des patients âgés de plus de 6 ans ayant reçu 1 000UI de C1-INH par voie IV 2 fois/ semaine et suivis pendant 24 semaines ( $n=22$ ).

Les durées de suivi différaient entre les études CHANGE (données sur deux périodes consécutives de 12 semaines pour un total de 24 semaines de suivi), HELP (26 semaines de traitement en double aveugle) et APeX- 2 (24 semaines de traitement actif en double aveugle et 24 semaines de traitement actif en aveugle). De plus, le bras comparateur commun (placebo) requis n'était disponible que pendant les 24 premières semaines de l'étude APeX-2 et 26 semaines dans l'étude HELP.

Les caractéristiques des patients inclus n'étaient pas similaires sur toutes les variables, notamment sur l'âge, l'IMC, le type d'angioedème, le nombre de crises moyennes annuelles et la prise antérieure d'une prophylaxie.

### Critères de jugement

Les critères de jugement évalués dans cette méta-analyse étaient les suivants :

- Taux mensuel de crises d'AOH (défini par le nombre de crises/ mois après 24 semaines de suivi).
- Probabilité d'atteindre une réduction  $\geq 90\%$  du taux mensuel de crises d'AOH après 24 semaines par rapport à l'inclusion.
- Nombre de patients ayant dû arrêter le traitement suite à un événement indésirable.

Les critères de jugement évalués différaient dans les études sources et ont dû être ajustés.

### Résultats

Compte tenu de la principale limite de cette méta analyse en réseau, comparant les données agrégées de l'essai HELP-03 (lanadelumab) à celles de l'essai ApeX-2 (berotralstat) et l'essai CHANGE (C1-INH) à savoir, outre un réseau épars et peu connecté, l'absence retrouvée de toute justification et vérification des hypothèses sous-jacentes à sa validité, notamment en termes d'absence d'hétérogénéité, de transitivité et de cohérence ; ses résultats ne sont pas présentés.

#### 3.2.2.2 Comparaison indirecte ajustée versus ORLADEYO (berotralstat)

##### Objectif et schéma de l'étude

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats d'efficacité à 48 et 96 semaines, issus des données individuelles de l'étude HELP-04 (300 mg de lanadelumab toute les 2 semaines) aux données agrégées (publiées) issues de l'étude d'extension APeX-2 (150 mg de berotralstat tous les jours).

En l'absence de bras comparateur commun aux deux études (pas de comparateur dans HELP-04, aucune comparaison vs placebo après 24 semaines dans APeX-2), une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non-ancrée a été réalisée. Chaque étude a donc été considérée comme étude mono bras.

L'appariement a été réalisé à l'aide de pondérations de l'étude HELP-04 calculées selon un modèle de régression logistique afin d'équilibrer les caractéristiques des populations des 2 études. En appliquant ces pondérations, les caractéristiques à l'inclusion des patients de HELP-04 ont été mises en correspondance avec celles issues des données agrégées de APeX-2.

Les variables d'ajustement des études étaient l'âge, le poids et le taux basal de crises.

##### Traitements reçus

Les patients avaient reçu selon les études dont ils étaient issus soit du lanadelumab (une fois toutes les deux ou quatre semaines) soit du berotralstat (tous les jours).

##### Population de l'étude

Pour le lanadelumab : Les données individuelles des patients inclus dans cette étude provenaient :

- De la cohorte traitée de l'étude HELP-04 (n=223)

- De l'étude observationnelle ENABLE (n=140)<sup>22</sup>
- De l'étude observationnelle EMPOWER (n=168)<sup>23</sup>

Pour le berotralstat : Les données agrégées issues de plusieurs publications provenant :

- Du groupe contrôle externe issu de l'étude APeX-2 (n=108)

## Critères de jugement

Les critères évalués étaient :

- Taux mensuel de crises d'AOH durant la période d'étude (défini par le nombre de crises/ mois après 48 semaines ou 96 semaines de suivi)
- Pourcentage de mois sans crises d'AOH (grâce aux données des études ENABLE, EMPOWER et APeX-2, analyse sur la population per-protocole)

L'analyse a utilisé un modèle de régression de Poisson.

## Résultats

Cette comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée, utilise les données individuelles sur un suivi plus prolongé de l'essai monobras HELP-04 pour la seule comparaison du lanadelumab aux données agrégées de l'extension de l'essai ApeX-2 évaluant le berotralstat. On peut s'interroger sur la non-réalisation d'une MAIC ancrée sur les données des deux essais randomisés alors qu'elle était possible et aurait permis une comparaison ajustée, contrairement à la méta-analyse en réseau réalisée. La principale limite des MAIC non ancrées est leur dépendance à des hypothèses fortes, i.e, l'absence de modificateurs d'effet mais également de facteurs pronostiques non mesurés ; cette hypothèse n'est que peu discutée, les analyses présentées n'utilisant que 3 seuls facteurs d'ajustement (l'âge, le poids et le nombre initial de crises) ; la seconde réside dans la qualité des données utilisées, que ce soit sur les traités et les contrôles, toutes issues d'études non contrôlées conduites en ouvert ; la troisième concerne les tailles d'échantillons effectives, parfois largement insuffisantes pour s'assurer d'une validité interne satisfaisante ; enfin, la multiplicité des comparaisons nuit à l'interprétation, tout en augmentant le risque de résultats faussement positifs. Compte tenu de ces limites, ses résultats ne sont pas présentés.

## Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire dans l'étude d'extension HELP-04 via le questionnaire Angioedema Quality of Life<sup>24</sup> (AE-QoL).

### Rappel des résultats précédemment évalués

Des résultats intermédiaires avaient été précédemment analysés lors de l'évaluation dans l'avis initial en 2019. Pour les patients issus de l'étude HELP-03, une réduction du score total et des scores de chaque domaine de l'échelle AE-QoL avait été observée par rapport à l'inclusion après 6 mois de suivi, à l'exception du domaine « fatigue/humeur ». Pour les patients nouvellement inclus dans l'étude, une réduction des scores moyens pour chaque domaine et sur l'ensemble de l'AE-QoL était observée par rapport à l'inclusion après les 6 premiers mois de suivi. Cet effet était particulièrement marqué pour les domaines « peur/honte » et « fonctionnement ».

<sup>22</sup> Les patients inclus venaient d'Allemagne, d'Autriche, d'Israël et de Suisse. Aucun patient français n'a été inclus.

<sup>23</sup> Les patients inclus venaient des Etats-Unis et du Canada. Aucun patient européen ni français n'a été inclus.

<sup>24</sup> Echelle de 17 questions regroupées en 4 domaines : fonctionnement, fatigue/humeur, peur/honte et nutrition. Pour chaque item, une note est attribuée entre 0 et 4 points selon une échelle de Likert à 5 points.

## Résultats actualisés

Chez les patients rollover<sup>25</sup>, les réductions du score total et des scores de chaque domaine observées à 6 mois ont été maintenues jusqu'à la fin de l'étude.

Chez les patients non-rollover<sup>26</sup>, une réduction moyenne des scores pour chaque domaine et sur l'ensemble de l'AE-QoL (-19,53 points) était observée jusqu'à la fin de l'étude. Cet effet était particulièrement marqué pour les domaines de « fonctionnement » avec une réduction moyenne cliniquement pertinente de -26,16 points et de « peur/honte » avec une réduction moyenne de -22,22 points. Les autres domaines ont été aussi améliorés avec notamment des diminutions de -11,11 pour la « fatigue/l'humeur » et -18,28 pour la « nutrition ».

La qualité de vie a également été évaluée dans le cadre de l'ATU à l'aide du score validé AE-QoL, et du score AA28. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Résultats finaux de l'étude d'extension HELP-04

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, d'extension à long terme en ouvert de l'étude de phase III HELP-03 dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du lanadelumab pour la prévention des crises d'AOH, chez des patients majoritairement adultes et enfants après 30 mois de traitement. A la date de l'analyse finale, 212 patients ont été inclus et traités par lanadelumab, parmi eux 109 patients issus de l'étude HELP-03 (patients rollover) et 103 patients nouvellement inclus parmi lesquels 19 patients ayant participé à l'étude de phase Ib HELP-02 et 84 patients n'ayant participé à aucune étude évaluant le lanadelumab (patients non-rollover).

L'étude a débuté le 26/05/2016 (1er patient inclus), l'analyse intermédiaire a eu lieu le 01/09/2017 et l'analyse finale a eu lieu le 31/10/2019.

La durée moyenne d'exposition était de 29,57 mois avec un minimum de 1,4 mois et un maximum de 34,2 mois. Au total, 81,6 % des patients étaient toujours dans l'étude après 30 mois d'exposition ou plus.

#### Traitements reçus

A la date de l'analyse finale (31/10/2019), 212 patients ont été inclus et traités par lanadelumab, sans aucun nouveau patient inclus depuis l'analyse intermédiaire. Parmi eux, 109 patients étaient issus de l'étude HELP-03 (patients rollover), dont 33 patients ayant précédemment reçu du placebo, et 103 patients avaient été inclus dans l'étude HELP-04 sans avoir précédemment participé à l'étude HELP-03 (patients non-rollover), parmi lesquels 19 patients avaient participé à l'étude HELP-02 (de phase Ib) et 84 patients n'avaient participé à aucune étude évaluant le lanadelumab.

<sup>25</sup> Patients issus de l'étude HELP-03

<sup>26</sup> Patients issus de l'étude HELP-02 (de phase Ib) et patients n'ayant participé à aucune étude évaluant le lanadelumab.

## Population de l'étude

La population était constituée majoritairement de femmes (67,5%). L'âge moyen à l'inclusion était de  $40,7 \pm 15,7$  ans (min 12 ; max 76). Une proportion de 9,9 % (n=21) des patients étaient âgés de moins de 18 ans et 5,2 % (n=11) des patients avaient 65 ans et plus.

Une majorité de patients avait un AOH de type I (89,2%) et 9,9% des patients avaient un AOH de type II. Le nombre médian de crises/an était de 22 avant inclusion. La majorité des patients avaient des antécédents de crise laryngée (61,3%) et recevaient un traitement de prophylaxie à long-terme avant l'étude (50,0% un C1-INH seul, 5,7% un traitement oral et 3,3% des patients recevaient un C1-INH associé à un traitement oral). Au cours de la phase de pré-inclusion, les patients (reconduits et nouvellement inclus) avaient un taux de crises médian de 3,05 crises/mois [min 0,0-max 15,4]. Respectivement 11,8%, 34,9%, 14,2% et 39,2% des patients avaient 0, 1-<2, 2-<3 ou  $\geq 3$  crises/mois.

Au total 156 patients (73,6 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 71,6 % des patients issus de l'étude HELP-03 et 75,7 % des patients nouvellement inclus ; la raison principale était l'abandon de la part des patients (n=138 ; 65,1 % avec des proportions similaires entre les deux groupes), et des événements indésirables (n=6 ; 2,8 %, portés majoritairement par le groupe des patients nouvellement inclus avec 4,9 % des patients versus 0,9 % des patients issus de l'étude HELP-03).

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la tolérance du lanadelumab à long-terme, après 30 mois de suivi.

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient la survenue de crise d'AOH, le nombre de crises d'AOH nécessitant un traitement d'urgence, le nombre de crises modérées ou sévères, le nombre de crises d'AOH jugées de morbidité élevée<sup>27</sup>, et le délai avant la survenue de la première crise chez les patients issus de l'étude HELP-03.

## Résultats sur le critère de jugement principal de tolérance

A l'issue de la période de traitement, 206 patients (97,2%) ont expérimenté au moins un événement indésirable (EI) hors crises d'AOH pendant le traitement avec lanadelumab (dont 105 patients issus de l'étude HELP-03 et 101 patients nouvellement inclus).

Un total de 116/212 patients (54,7%) a rapporté au moins un EI jugé lié à lanadelumab (50 patients dans le groupe rollover et 66 patients dans le groupe non-rollover).

Un total de 38 patients (17,9%) a rapporté 69 EI sévères, dont 5 EI chez 3 patients (1,4%) ont été jugés liés au lanadelumab. L'ensemble de ces patients provenaient du groupe non rollover et étaient initialement naïf de lanadelumab.

Un total de 13 patients (6,1%) a rapporté des EI d'intérêt particulier incluant des réactions allergiques/hypersensibilité et des troubles de la coagulation ; 6 patients (1 du groupe rollover et 5 du groupe non-rollover) ont rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

A l'issue de l'étude, les EI les plus fréquemment rapportés ont été infections virales des voies respiratoires supérieures chez 46,8 % des patients rollover versus 36,9 % des patients non-rollover ; des infections des voies respiratoires supérieures respectivement chez 27,5 % versus 24,3 % des patients ; des douleurs au site d'injection chez 41,3 % versus 53,4 % des patients, des érythèmes au site

<sup>27</sup> Défini comme étant sévères, conduisant à une hospitalisation >24 heures, cliniquement significative au regard des paramètres hémodynamiques ou d'atteinte laryngée

d'injection chez 14,7 % versus 19,4 % des patients ; des affections gastrointestinales chez 45,9 % versus 35,9 % des patients avec notamment la diarrhée (11,9 % versus 9,7 %), des nausées (11,9 % versus 8,7 %) et des douleurs abdominales (9,2 % versus 10,7 %), des céphalées (26,6 % versus 23,3 %) et des affections de la peau (30,3 % versus 26,2 %).

A l'issue de l'étude, 21 patients (9,9%) ont déclaré 31 EI graves (hors crises d'AOH) dont respectivement 12 et 9 patients dans les groupes rollover et non-rollover. Il s'agissait principalement de troubles gastrointestinaux (3 patients), d'infections (6 patients), d'affections musculosquelettique et des tissus conjonctifs (4 patients), et de troubles psychiatriques (3 patients).

Le profil des événements indésirables rapportés par les patients semble cohérent avec celui précédemment évalué lors de l'analyse intermédiaire de l'étude HELP-04.

## Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires d'efficacité

### Survenue de crises d'AOH

A la fin de l'étude chez les patients issus de l'étude HELP-03, le taux médian observé de crises confirmées par mois variait de 0,03 (0,9 crises sur 30 mois) à 0,07 (2 crises sur 30 mois), contre un taux médian observé de 0 à 0,07 (2 crises sur 30 mois) chez les patients non rollover.

### Nombre de crise d'AOH confirmées par l'investigateur nécessitant un traitement d'urgence

Le nombre de crises nécessitant un traitement d'urgence dans le groupe rollover, passait de 2,27 crises/ mois à 0,03 crises/ mois en médiane. Dans le groupe de patients non-rollover, le nombre médian de crises était de 0,03 crises/ mois<sup>28</sup>.

### Nombre de crises d'AOH jugées modérées ou sévères

Le nombre de crises d'AOH jugées modérées ou sévères dans les patients rollover est passé de 1,93 crises/ mois à 0,03 crises/ mois et pour les patients non-rollover il est passé de 0,92 crises/ mois à 0,03 crises/ mois.

### Nombre de crises d'AOH jugées de morbidité élevée

Le taux moyen de crises d'AOH jugées de morbidité sévère était de  $0,48 \pm 1,021$  crises/mois à l'inclusion chez les patients rollover (soit en moyenne 1 crise tous les 2 mois). Il a atteint  $0,03 \pm 0,085$  sur la période de suivi, soit en moyenne 1 crise tous les 33 mois.

<sup>28</sup> Dans la population non-rollover, le taux initial de crise nécessitant un traitement d'urgence ne pouvait pas être calculé à l'aide des données historiques

Délai avant la survenue de la première crise chez les patients issus de l'étude HELP-03

La distribution de l'intervalle libre sans survenue de la première crise est présentée dans la figure ci-dessous.

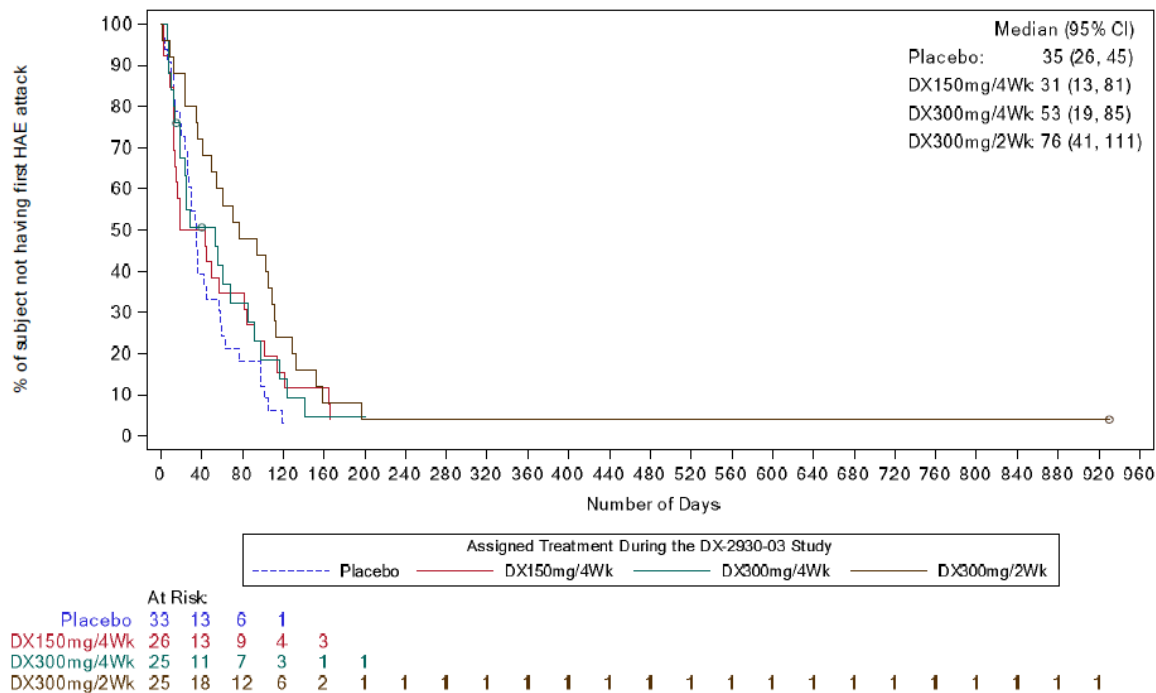


Figure 1 : Délai avant la survenue de la première crise – patients issus de l'étude HELP-03

Données issues du PGR

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

|                               |                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|
| Risques importants identifiés | Aucun                                            |
| Risques importants potentiels | Aucun                                            |
| Informations manquantes       | Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante |

Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents (52,4 %) associés au TAKHZYRO qui ont été observés étaient les réactions au site d'injection (RSI), notamment une douleur au site d'injection, un érythème au site d'injection et une ecchymose au site d'injection. Parmi ces RSI, 97 % étaient d'intensité légère, 90 % ont disparu en 1 jour après leur apparition avec une durée médiane de 6 minutes. Une réaction d'hypersensibilité (un prurit léger à modéré, une gêne et des fourmillements dans la langue) a été observée (1,2 %).

## 3.4 Synthèse des données d'utilisation

### 3.4.1 Données issues de l'étude SERENITI

#### Objectif et schéma de l'étude

Cette étude de cohorte observationnelle, multicentrique, descriptive, a inclus prospectivement des patients diagnostiqués avec un AOH et ayant initié un traitement par lanadelumab à tout moment entre octobre 2018 et mai 2021.

La population de l'étude comprenait 162 patients, suivis dans 22 centres experts actifs, qui ont débuté le traitement par lanadelumab dans le cadre de l'ATU de cohorte (n=52), du début de la période post-ATU (n=41), ou pendant la période de recrutement de SERENITI (patients prospectifs n=69), avec une durée de suivi allant jusqu'à 49 mois depuis l'instauration du lanadelumab.

Les patients ont été exposés au lanadelumab pendant une durée moyenne de 2,5 ans, allant de 0 à 4,1 ans ; 19 patients ont eu une interruption temporaire du lanadelumab, et 11 ont eu un arrêt définitif du lanadelumab. Les principales raisons de l'arrêt permanent (N=11) étaient la décision du patient (45%), les événements indésirables (36%) et l'échec du traitement (9%).

#### Population de l'étude

Les patients avaient en moyenne 44±16,5 ans, avec 10 patients âgés de moins de 18 ans, et 64% étaient des femmes. Près de 90% des patients étaient atteints d'AOH de type I et 6 patients avaient un AOH avec C1-inh normal. Plus de 40% des patients avaient au moins 2 crises par mois. Seuls 3% des patients étaient exempts d'attaques pendant la période de référence.

#### Résultats

Les résultats concernant le nombre de crises sur les différents temps de suivi, ainsi que les taux mensuels de crises sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 – taux mensuels de crise – étude SERENITI

|                                                                       | Baseline<br>(-6M à T0) | T0 à 6M     | T0 à 12M    | T0 à 24M     |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Nombre de patients sur chaque période étudiée</b>                  |                        |             |             |              |
| Patients suivis                                                       | 162                    | 161         | 158         | 130          |
| Patients sans crises                                                  | 5                      | 77          | 66          | 48           |
| Chez les patients disposant de données sur les crises                 | N=156                  | N=91        | N=91        | N=112        |
| <b>Nombre total de crises par patient sur la période étudiée</b>      |                        |             |             |              |
| Moyenne (Écart-type)                                                  | 11,40 (10,34)          | 0,48 (2,20) | 1,45 (4,26) | 5,42 (13,66) |
| Intervalle min-max                                                    | 0,0 - 60,0             | 0,0 - 20,0  | 0,0 - 30,0  | 0,0 - 112,0  |
| <b>Taux mensuel de crises par patient – tous patients disponibles</b> |                        |             |             |              |
| Moyenne (Écart-type)                                                  | 1,90 (1,72)            | 0,08 (0,35) | 0,12 (0,35) | 0,22 (0,55)  |
| Intervalle min-max                                                    | 0,0 - 10,0             | 0,0 - 3,1   | 0,0 - 2,4   | 0,0 - 4,5    |

Entre l'inclusion et 6 mois de suivi versus l'inclusion et la fin du suivi à 48 mois, l'utilisation du lanadelumab suggère une diminution des crises sévères, passant de 65,9 % des patients ayant des crises sévères entre l'inclusion et 6 mois de suivi, à 30,5 % entre l'inclusion et 48 mois de suivi.

## Tolérance

Les données de tolérance ont été analysées après 31,9 mois de suivi des patients.

Trois événements indésirables ont entraîné une réduction de la dose et 15 ont entraîné l'arrêt temporaire ou permanent du lanadelumab. Concernant les EI graves, 22 patients ont rapporté 35 événements, dont un était possiblement lié au lanadelumab (lupus érythémateux systémique). Un patient est décédé pendant le suivi. Concernant les EI, 44 patients ont rapporté au moins 1 réaction au site d'injection, 6 patients au moins 1 événement d'hypersensibilité et 5 patients au moins 1 trouble de la coagulation.

## 3.5 Modification du parcours de soins

En termes de commodité d'emploi, le lanadelumab s'administre par voie sous-cutanée avec possibilité d'auto-injection.

## 3.6 Programme d'études

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

### → Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude                     | Schéma de l'étude                                                                                                                                             | Disponibilité des données |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Traitement des crises d'AOH</b> |                                                                                                                                                               |                           |
| NCT05460325                        | Etude multicentrique (Chine) en ouvert pour évaluer la pharmacocinétique et l'efficacité du lanadelumab chez des patients atteints d'angioœdèmes héréditaires | Juin 2024                 |

Les résultats de deux études internationales (ne comprenant pas la France) seront prochainement disponibles :

- Une étude (EMPOWER, NCT03845400) observationnelle avec un suivi d'au moins 24 mois chez 168 patients de tout âge (Etats-Unis et Canada).
- Une étude (ENABLE, NCT04130191) observationnelle dont le recrutement est complété, avec un suivi de 24 à 36 mois chez 140 patients (Allemagne, Autriche, Israël, Suisse).

## 4. Discussion

Au total, la réévaluation de TAKHZYRO (lanadelumab) repose sur :

- Les résultats finaux de l'étude d'extension HELP-04 en ouvert dont la Commission avait précédemment évalué les résultats intermédiaires,
- Les résultats exploratoires de l'étude de phase IV, observationnelle, française (SERENITI) prospective, évaluant l'efficacité et la tolérance de TAKHZYRO (lanadelumab) au long cours (au moins 18 mois) en pratique courante en France.
- Deux études de comparaison indirecte (NMA et MAIC) du lanadelumab par rapport aux spécialités utilisées en seconde intention dont les résultats ne peuvent être pris en compte en raison de leurs limites méthodologiques,

L'étude d'extension HELP-04 conduite en ouvert sur 30 mois de suivi environ, a inclus 212 patients dont 109 patients étaient issus de l'étude HELP-03 (patients rollover), et 103 patients avaient été inclus dans l'étude HELP-04 sans avoir précédemment participé à l'étude HELP-03 (patients non-rollover). Un total de 156 patients (73,6 %) n'ont pas terminé l'étude, dont 71,6 % issus de l'étude HELP-03 et 75,7 % des patients nouvellement inclus. La raison principale était l'abandon de la part des patients (n=138 ; 65,1 % avec des proportions similaires entre les deux groupes), et des événements indésirables. A l'issue de la période de traitement, 206 patients (97,2%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) hors crises d'AOH.

Les données d'efficacité suggèrent une stabilisation du nombre de crises à 2 sur 30 mois (versus 3,66/mois à l'inclusion et 0,5 crise/mois la fin de l'étude HELP-03) tant dans le groupe rollover (incluant des patients issus de l'étude HELP-03) que le groupe non-rollover (incluant des patients issus de l'étude de phase Ib et issus de n'aucune étude précédente).

Les données exploratoires issues de l'étude SERENITI, de cohorte observationnelle, multicentrique, descriptive, avec inclusion prospective des patients diagnostiqués avec un AOH et ayant initié un traitement par lanadelumab à tout moment entre octobre 2018 et mai 2021 suggèrent une diminution du taux mensuel de crise, passant de 1,9 à l'inclusion à 0,22 après 24 mois de suivi.

Les nouvelles données de tolérance du lanadelumab ne modifient pas le profil de tolérance déjà connu.

Lors de l'examen initial (avis du 5 juin 2019) la Commission regrettait l'absence d'étude comparative versus un comparateur actif, dans la mesure où un comparateur cliniquement pertinent était disponible et qu'une étude randomisée, en ouvert, comparative versus le comparateur cliniquement pertinent aurait pu être réalisée. Les nouvelles données ne fournissent pas de comparaison du lanadelumab versus un comparateur cliniquement pertinent, dont l'efficacité et la tolérance comportent des limites à leur utilisation (cf. paragraphe 2.2).

Dans son dossier de réévaluation, en l'absence de comparaison directe disponible versus les traitements préconisés en seconde intention, le laboratoire a fourni 2 comparaisons indirectes dont les limites méthodologiques ne permettent pas la prise en compte de leurs résultats.

Dans son avis du 5 juin 2019, la Commission regrettait que l'évaluation de la qualité de vie, qui est un critère important compte tenu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge, n'ait fait l'objet d'une évaluation que sur la base de critères exploratoires, sans être intégrée à l'analyse hiérarchisée, rendant inexploitable les résultats observés. Les nouvelles données fournies par le laboratoire n'apportent pas de résultats pertinents en termes de qualité de vie.

**Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de TAKHZYRO (lanadelumab) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### **Place de TAKHZYRO (lanadelumab) chez les patients âgés de 12 ans et plus**

Compte tenu des limites de tolérance et d'efficacité des traitements historiques de première intention (danazol, acide tranexamique, progestatifs) qui restreignent leur utilisation, et malgré l'absence de données comparatives par rapport à ces traitements, la Commission considère que TAKHZYRO

(lanadelumab) constitue un traitement préventif des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) qui peut être envisagé en première intention chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Cependant, les nouvelles données disponibles ne permettent pas de le situer de façon robuste par rapport aux alternatives disponibles, à savoir les spécialités CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) et ORLADEYO (berotralstat).

Dans ces conditions, le choix doit être guidé par la fréquence et la sévérité des crises, le profil de tolérance, les modalités d'administration (auto-administration possible par le patient après apprentissage par voie SC avec le lanadelumab ou par voie orale avec le berotralstat ou par voie IV avec l'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine) et les préférences du patient.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

## 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des épisodes d'œdèmes sous cutanés et/ou sous muqueux, transitoires et récidivants, de localisations variables (cutanée, digestive, pharyngée...). L'AOH est une maladie génétique, chronique, rare et invalidante pouvant mettre en jeu le pronostic vital en cas de localisation laryngée.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

### ➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients en cas de localisation laryngée et ayant un impact majeur sur leur qualité de vie, quelle que soit la localisation des AOH ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans les nouvelles données fournies,
  - de l'absence d'impact supplémentaire démontré de façon robuste sur l'organisation des soins, mais d'un impact attendu sur l'organisation de soins et le parcours du patient compte tenu des modalités d'administration du médicament avec possibilité d'auto-injection,

TAKHZYRO (lanadelumab) reste 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 TAKHZYRO (lanadelumab) reste important dans l'indication « prévention des crises récurrentes d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus ».**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TAKHZYRO (lanadelumab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus » et aux posologies de l'AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du recul sur la tolérance du lanadelumab avec notamment les résultats finaux de l'étude d'extension après 30 mois de suivi et de l'absence de signal de tolérance identifié,
- des nouvelles données d'efficacité de nature exploratoire, qui semblent conforter le bénéfice du lanadelumab utilisé en prévention, sur la réduction du nombre de crises,
- de l'absence de donnée robuste de comparaison aux alternatives à base d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine ou de berotralstat, les données disponibles étant issues de comparaisons indirectes comportant de nombreuses limites méthodologiques ne permettant pas la prise en compte de leurs résultats,
- de l'absence de nouvelle donnée clinique susceptible de modifier l'appréciation initiale,

**la Commission estime que TAKHZYRO (lanadelumab) conserve 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.**

## 5.5 Population cible

La population cible de TAKHZYRO (lanadelumab) correspond aux patients âgés de 12 ans et plus nécessitant un traitement pour la prévention des crises récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH) en 1<sup>ère</sup> intention.

Selon l'avis de la Commission du 5 juin 2019, il était estimé qu'environ 1 500 patients seraient atteints d'AOH avec déficit en C1 inhibiteur en France. L'étude ATHENEE du CREAK répertoriait 231 patients atteints d'AOH avec C1 normal. La population totale de patients AOH, tout âge compris, serait d'environ 1 800 patients. Selon les données de l'INSEE 2025, 14,8% de la population a moins de 12 ans. La population AOH de 12 ans et plus serait donc d'environ 1 550 patients.

L'étude ATHENEE du CREAK rapportait que 60% des patients étaient éligibles à une prophylaxie au long cours.

La population AOH éligible à une prophylaxie à long terme (tous traitements compris) serait donc d'environ 950 patients. Il est estimé que la population traitée par antikallikreine serait d'environ 600 patients.

**La population cible est estimée à environ 600 patients.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.