

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sébétralstat

EKTERLY 300 mg,

comprimé enrobé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 avril 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ».

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

EKTERLY (sébétralstat) est un traitement à la demande, symptomatique, de 1^{ère} intention des crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, et constitue une alternative supplémentaire aux thérapeutiques disponibles : icatibant par voie sous-cutanée et inhibiteurs de la C1-estérase humaine par voie intraveineuse.

On ne dispose pas à ce jour de données comparatives directes ou indirectes permettant de hiérarchiser la place du sébétralstat par rapport à l'icatibant ou aux inhibiteurs de la C1-estérase humaine. Bien que la voie d'administration orale dans cette indication puisse être susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement, de faciliter une auto-administration et une utilisation précoce chez des patients éduqués, il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice supplémentaire sur la qualité de vie, l'organisation et/ou le parcours de soins en l'absence de données cliniques disponibles, ni démonstration d'une efficacité au moins équivalente aux alternatives thérapeutiques.

Il convient de noter :

- l'absence de démonstration d'efficacité dans le traitement de la crise laryngée à la posologie de l'AMM, en l'absence de données robustes relatives à ces atteintes ;
- des limites à l'administration par voie orale en cas de crise abdominale si elle est compliquée de syndrome subocclusif (vomissements) ou autres troubles de l'absorption médicamenteuse, justifiant l'utilisation d'alternatives thérapeutiques par voie parentérale ;
- des résultats d'analyses en sous-groupes suggérant une quantité d'effet moindre du sébétralstat versus placebo chez les patients sous prophylaxie à long terme (bérotralstat, lanadélumab, C1-inhibiteur) que chez les patients traités uniquement à la demande, mais de transposabilité limitée au regard de faibles effectifs de patients et de l'absence de test d'interaction, ne permettant

- pas d'étayer formellement ces résultats et de conclure de façon robuste sur l'efficacité du sébétalstat dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » ;
- l'absence de donnée d'utilisation d'EKTERLY (sébétralstat) chez les patients atteints d'AOH à C1-inhibiteur normal (critère de non-inclusion dans l'étude) (Cf. RCP) ;
- des données restant limitées chez les patients adolescents (faibles effectifs) ;
- un manque de recul d'efficacité et de tolérance à long terme à la posologie de l'AMM évaluée.

Le profil de tolérance d'EKTERLY (sébétralstat) apparaît acceptable. Des céphalées et troubles digestifs ont été fréquemment rapportés, un risque d'allongement de l'intervalle QT et certaines interactions médicamenteuses justifiant une adaptation posologique sont notamment décrits dans le RCP. La spécialité fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, s'agissant d'une nouvelle substance active.

Le choix du traitement de la crise d'AOH sera guidé selon la situation clinique (notamment localisation de la crise), le profil de tolérance, les modalités d'administration et les préférences du patient, en gardant à sa disposition un traitement injectable. L'utilisation d'EKTERLY (sébétralstat) doit être encadrée au sein d'un programme d'éducation thérapeutique pour l'AOH.

La Commission rappelle que les traitements de la crise d'AOH seront d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés précocement, et qu'une crise d'AOH avec atteinte de la face et des voies aériennes supérieures constitue une urgence thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital. Elle souligne qu'aucune donnée robuste n'a démontré l'efficacité du sébétralstat à la posologie de l'AMM lorsque l'atteinte laryngée est constituée (données disponibles avec des alternatives thérapeutiques).

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte-tenu : – du besoin médical partiellement couvert dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'AOH chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ; – des résultats de l'étude de phase III KONFIDENT, randomisée, en <i>cross-over</i>, en double-aveugle, ayant démontré la supériorité du sébétralstat en comparaison au placebo, dans le traitement symptomatique des crises d'AOH des adultes et des adolescents ≥ 12 ans, selon une séquence hiérarchique, sur : • le délai de soulagement des symptômes dans les 12 heures suivant la 1^{ère} administration du traitement, • le délai de réduction de la sévérité et le délai de résolution complète de la crise, respectivement dans les 12 heures et dans les 24 heures suivant la 1^{ère} administration du traitement ; – de la mise à disposition d'un traitement par voie orale, susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement, et de faciliter une auto-administration précoce dans un contexte d'urgence chez des patients éduqués ; – d'un profil de tolérance du sébétralstat apparaissant globalement acceptable, mais marqué notamment par des céphalées et troubles digestifs fréquemment

rapportés, un risque d'allongement de l'intervalle QT et des interactions médicamenteuses ;

mais au regard :

- de l'absence de données comparatives directes ou indirectes permettant de confirmer ou non un bénéfice clinique supplémentaire du sébétralstat par rapport à l'icatibant ou aux inhibiteurs de la C1-estérase humaine, et ce en l'absence d'un contexte de développement concomitant ;
- de l'absence de démonstration d'efficacité en cas d'atteinte laryngée à la posologie de l'AMM, compte-tenu du nombre très restreint de crises laryngées incluses et de la non-éligibilité au traitement des crises laryngées sévères dans l'essai pivot de phase III KONFIDENT ;
- des limites de la voie orale en cas de crise abdominale si elle est associée à un syndrome sub-occlusif (vomissements) ou autres troubles de l'absorption médicamenteuse ;
- des résultats d'analyses en sous-groupes suggérant une quantité d'effet moindre du sébétralstat versus placebo chez les patients sous prophylaxie à long terme (bérotralstat, lanadélumab, C1-inhibiteur) que chez les patients traités uniquement à la demande, mais de transposabilité limitée au regard de faibles effectifs de patients et de l'absence de test d'interaction, ne permettant pas de conclure de façon robuste sur l'efficacité du sébétralstat dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » ;
- d'un impact supplémentaire par rapport aux comparateurs :
 - non démontré sur la morbi-mortalité,
 - restant à établir, en l'absence de données disponibles, sur la qualité de vie et le parcours de soins / organisation des soins, au regard de la praticité du mode d'administration par voie orale ;
- des données d'efficacité et de tolérance limitées chez les adolescents, en raison du faible nombre de patients inclus ;
- du manque de recul à long terme à la posologie de l'AMM ;

la Commission considère que EKTERLY 300 mg (sébétralstat), comprimé enrobé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

Population cible	La population cible est estimée à 1 600 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	La Commission rappelle que la décision d'instaurer le traitement par sébétralstat administré par voie orale doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'AOH (cf. RCP).

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	21
3.3.1 Données issues du RCP	21
3.3.2 Données issues des études cliniques	23
3.3.3 Données issues du PGR	24
3.3.4 Données issues des DSUR / PSUR	24
3.4 Synthèse des données d'utilisation	25
3.5 Modification du parcours de soins	25
3.6 Programme d'études	25
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	31
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	32
5.7 Autres recommandations de la Commission	32
6. Annexes	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ekterly est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	Sébétralstat (B06AC08) EKTERLY 300 mg, comprimé enrobé – plaquette(s) OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 6 comprimé(s) (CIP : 34009 303 278 1 4)
Listes concernées (uniquement DC)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	KALVISTA PHARMACEUTICALS (IRELAND) LIMITED (Titulaire d'AMM) PHARMA BLUE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (AMM centralisée) : 17/09/2025 PGR : 12/06/2025, version 1.2 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui ¹
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statut particulier – Médicament orphelin : 21/06/2022 (EU/3/22/2625) ² , confirmé le 30/07/2025
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est d'un comprimé de 300 mg d'Ekterly, administré dès l'apparition des premiers signes d'une crise. Une seconde dose peut être prise trois heures plus tard en cas de réponse insuffisante ou d'aggravation ou de réapparition des symptômes. Les patients ne doivent pas prendre plus de deux doses sur une période de 24 heures. » Pour plus de précision, cf. RCP ³ .
Classe pharmacothérapeutique (CPT)	Il s'agit d'un inhibiteur réversible compétitif de la kallikréine plasmatique (KP). Il s'agit du 1 ^{er} traitement par voie orale de la CPT dans l'indication évaluée (traitement symptomatique de la crise d'AOH).
Mécanisme d'action	D'après le RCP : « En inhibant la KP, le sébétralstat empêche le clivage du kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) et la libération de bradykinine (BK) en résultant, ce qui fait cesser la progression de la crise d'AOH associée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et à la formation d'œdèmes. Le sébétralstat inhibe également l'activation du mécanisme de rétrocontrôle positif du système kinine-kallikréine (SKK), ce qui diminue la synthèse de facteur XIIa (FXIIa) et la libération supplémentaire de KP. »

¹ [EMA-002723-PIP01-19-M02 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency \(EMA\)](#). Selon le rapport d'évaluation clinique européen (EPAR, [Ekterly, INN-sebetralstat](#)), le PIP n'était pas complété lors de la demande d'AMM car certaines mesures avaient été différées.

² EU/3/22/2625 - orphan designation for treatment of hereditary angioedema- sebetralstat- disponible en ligne : [EU/3/22/2625 - orphan designation for treatment of hereditary angioedema | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

³ RCP EKTERLY (sébétralstat), 08/10/2025- disponible en ligne : [Ekterly, INN-sebetralstat](#)

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe : prise en charge en cours d'évaluation (population de l'indication superposable à celle de l'AMM) au Royaume-Uni⁴, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie ; – Aux Etats-Unis, libellé de l'AMM superposable : « <i>EKTERLY is a plasma kallikrein inhibitor indicated for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adult and pediatric patients aged 12 years and older</i> »⁵.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 janvier 2026. • Date d'adoption : 18 février 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 22 avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Association des Malades Souffrant d'Angio-Oedèmes bradykiniques (AMSAO) (audition) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie⁶

L'angioedème est un œdème transitoire, localisé, dermo-hypodermique ou sous-muqueux, d'installation brutale. Il peut durer plusieurs jours et disparaît sans séquelle. L'origine est essentiellement mastocytaire (nécessitant uniquement un traitement antihistaminique), mais il s'agit dans de rares cas (< 1 %) d'angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis. Le terme AOH recouvre toutes les formes d'angioedème lié à un excès de bradykinine secondaire à un déficit en inhibiteur de la C1 estérase ou à une activation de la voie du facteur XII de la coagulation, d'origine génétique.

L'AOH avec déficit en C1-inhibiteur est une maladie autosomique dominante. Les mutations *de novo* sont fréquentes (environ 25 % des cas). Il existe deux variants phénotypiques :

- le type I lié à un défaut de synthèse de C1-inhibiteur (90 % des cas) ;
- le type II lié à la synthèse d'une protéine C1-inhibiteur non fonctionnelle (10 % des cas).

⁴ Le NICE est en cours d'instruction ('Draft guidance consultation'), octobre 2025 - avis provisoire en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11334/documents/draft-guidance>

⁵ A noter, la posologie recommandée selon le label FDA de sébétalstat est différente de la posologie de l'AMM octroyée par le CHMP et évaluée lors du présent avis. Aux Etats-Unis, selon le label FDA « *The recommended dosage of EKTERLY is one dose of 600 mg (two tablets) orally at the earliest recognition of an acute HAE attack. A second dose of 600 mg (two tablets) may be taken at least 3 hours after the first dose if response is inadequate, or if symptoms worsen or recur. Maximum recommended dosage is 1,200 mg (four tablets) in any 24-hour period.* ». Disponible en ligne : [20251121_1d145e2f-8e7e-2e90-e063-6294a90a4449.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/112111Orig1s001.pdf)

⁶ Centre de Référence des Angioedèmes à Kinines (CREAK). Protocole National de Diagnostic et de Soins - Angioedème héréditaire - Diagnostic et prise en charge chez l'adulte et chez l'enfant. Février 2024. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/pnds_angioedeme_2024-070524pretenvoijuincorr.pdf

L'AOH à C1-inhibiteur normal (ancien « type III ») est lié à des mutations du FXII dans 25% des cas. La symptomatologie est similaire à l'AOH de type I ou II mais les dosages pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur sont normaux. Ces formes très rares concernent environ 300 patients en France⁷.

Les crises d'AOH sont souvent spontanées mais des facteurs déclenchants sont possibles : traumatisme physique, incluant les gestes médicaux même minimes (soins dentaires), facteurs émotionnels, infectieux, iatrogènes (œstrogènes ; inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC) ; thrombolytiques notamment si associés aux IEC ; inhibiteurs de mTOR, gliptines, association sacubitril-valsartan ou racécadotril si associés aux IEC ; rôle des sartans (ARAI) controversé).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie^{6,8}

La maladie peut survenir à tout âge, enfance ou adolescence incluses. Les œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux sont responsables de tension douloureuse pouvant atteindre toutes localisations tégumentaires ; les atteintes de la face, des extrémités et des organes génitaux sont fréquentes. Ils peuvent induire une gêne fonctionnelle majeure⁶. En moyenne, les patients ont des crises d'AOH toutes les 1 à 3 semaines⁸. Toutefois, la topographie, l'intensité et la fréquence des crises sont très variables dans le temps, d'un patient à l'autre et au sein d'une même famille^{6,8}. Ces épisodes récurrents, imprévisibles, régressent spontanément en 48 à 72 heures. En cas d'atteinte de la muqueuse digestive, des douleurs abdominales intenses sont souvent associées à un syndrome sub-occlusif. L'atteinte des voies aériennes supérieures (région pharyngolaryngée et linguale) peut engager le pronostic vital en l'absence de traitement spécifique⁶. Les crises laryngées sont rares (< 5% des crises, versus 78 % atteintes digestives et 82% atteintes sous-cutanées) mais il est estimé qu'environ 50% des patients auront au moins une crise laryngée au cours de la maladie⁸.

Le retentissement de la maladie chronique et l'impact des crises sur la qualité de vie des patients et des aidants sont corroborés par les associations de patients.

Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare. La prévalence actuellement admise des AOH par déficit en C1-inhibiteur est de l'ordre 1 pour 50 000 habitants. Le nombre de patients en France est estimé à environ 1 500 cas⁶. La première apparition des symptômes de l'AOH est variable, survenant au cours de la première ou de la deuxième décennie de vie chez la plupart des patients, près de la moitié d'entre eux présentant des symptômes avant l'âge de 6 ans et environ 90 % avant l'âge de 20 ans⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des AOH nécessite un suivi régulier par un médecin référent du Centre national de référence pour l'angioœdème (CREAK) et un programme d'éducation thérapeutique⁶.

Le traitement a pour objectifs de traiter les crises et prévenir leur survenue à court et long terme. Les différentes thérapeutiques utilisées actuellement visent à restaurer le contrôle de la production de BK, augmenter sa dégradation ou bloquer ses effets sur ses récepteurs⁶.

– Traitement de la crise (PNDS 2024)⁶:

Les traitements seront différents selon la gravité de la crise et du retentissement fonctionnel.

Les crises sévères sont de 2 types :

⁷ Bocquet, A., Bouillet, L., Hardy, G. et al. Management of hereditary angioedema with normal C1Inh: a series of 163 French patients. Orphanet J Rare Dis 21, 5 (2026). <https://doi.org/10.1186/s13023-025-04155-8>;

⁸ EPAR – Sebetralast- 24 July 2025 EMA/266036/2025 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)- disponible en ligne : [Ekterly, INN-sebetralstat](#)

- engageant le pronostic vital : atteinte de la face, de la langue et autres voies aériennes supérieures ;
- induisant une gêne fonctionnelle majeure : crises abdominales, atteinte périphérique avec incapacité fonctionnelle, douleur, absentéisme scolaire ou professionnel.

Elles doivent être rapidement identifiées pour être traitées le plus tôt possible (Figure 1).

En première intention :

- **antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2 : icatibant (génériques de FIRAZIR) par voie sous-cutanée chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans, et chez l'adulte, excepté femme enceinte ou allaitante.** L'auto-administration ou l'administration par un membre de l'entourage est possible. L'efficacité du traitement doit être jugée durant l'heure qui suit l'administration sur l'arrêt de la progression de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales (dès 20 à 30 minutes après le traitement de la crise en cas d'atteinte laryngée).

Une 2^{de} injection est possible en cas d'efficacité initiale suivie d'une ré-aggravation en respectant un délai de 6 heures, maximum 3 injections/24h et 8 injections par mois maximum.

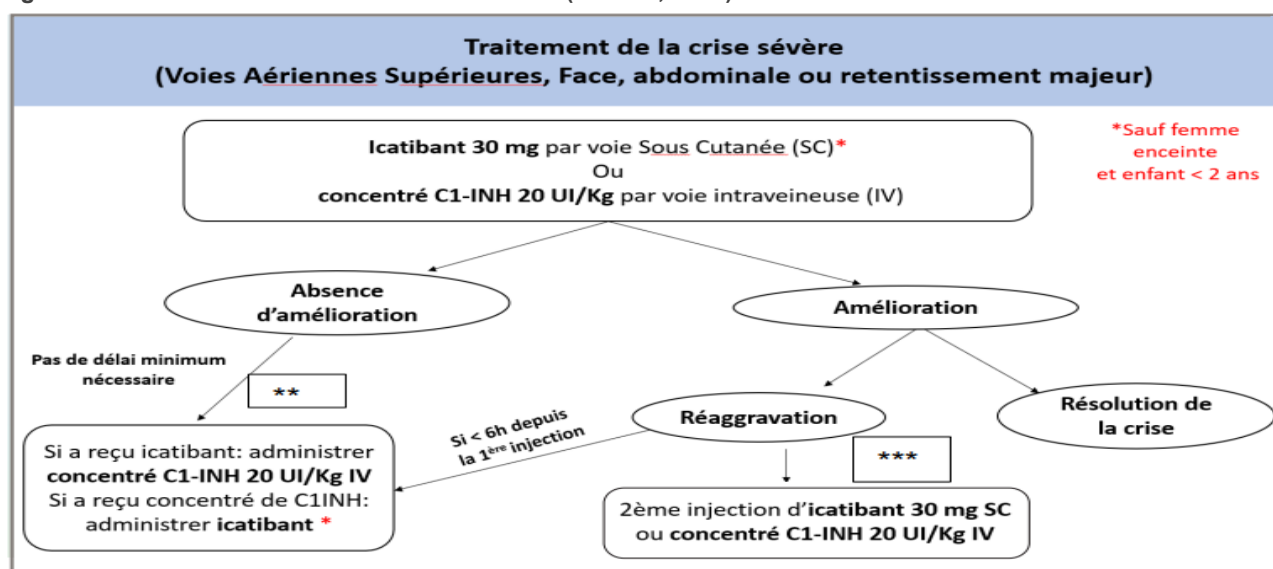
Le patient doit être gardé en observation au moins 24 heures.

- **concentré de C1-inhibiteur (BERINERT, CINRYZE) par voie intraveineuse lente, pour les femmes enceintes et les enfants < 2 ans, ou en cas d'indisponibilité de l'icatibant.**

En cas d'inefficacité de l'icatibant, il est recommandé d'injecter un concentré de C1-inhibiteur plutôt que d'administrer à nouveau l'icatibant. Aucun délai n'est requis entre l'administration d'icatibant et de C1-inhibiteur. En cas d'atteinte laryngée, la 2^{ème} ligne de traitement doit être envisagée dès 30 minutes.

Cf. PNDS pour plus de précisions. **Tout patient atteint d'AOH doit avoir à disposition l'équivalent du traitement de 2 crises (icatibant ou C1-inhibiteur) et être éduqué à l'auto-administration pour réaliser l'administration le plus tôt possible où qu'il soit. Plus le traitement est administré précocement, plus il est efficace.** Ni les corticoïdes, ni l'adrénaline, ni les antihistaminiques ne sont efficaces en traitement de ces crises.

Figure 1 : Conduite à tenir en cas de crise sévère (CREAK, 2024)



** En l'absence d'amélioration après concentré C1-INH pas de délai minimum nécessaire pour nouvelle administration de concentré de C1-INH ; *** Si > 6h après la 1^{ère} injection d'icatibant
L'efficacité du traitement doit être jugée durant l'heure qui suit l'administration sur l'arrêt de la progression de l'œdème ou la diminution des douleurs abdominales et dès 20 à 30 minutes après le traitement de la crise en cas d'atteinte laryngée.

Il est à noter que des réactions liées à l'administration parentérale des spécialités BERINERT et CINRYZE (inhibiteurs de la C1-estérase) ou FIRAZYR (icatibant) sont rapportées dans leur RCP respectifs⁹.

« L'acide tranexamique n'est jamais un traitement de la crise sévère car du fait de sa très faible efficacité, il expose le patient à voir la crise continuer à s'aggraver avec un risque vital. Il ne doit jamais retarder l'administration des traitements de type icatibant ou C1 INH ». Le danazol n'est pas un traitement de crise car il n'est efficace qu'après 5 à 10 jours.

Les crises non sévères ne nécessitent pas systématiquement de traitement spécifique, elles doivent être surveillées en raison de l'évolution possible vers une crise sévère.

La Commission de la Transparence lors d'une réévaluation relative aux spécialités BERINERT, CINRYZE (inhibiteurs de la C1-estérase humaine), FIRAZYR (icatibant) et RUCONEST (inhibiteur de la C1-estérase recombinante, n'étant plus commercialisé à ce jour) dans le traitement de la crise chez l'adulte et l'adolescent a établi en 2018 la place dans la stratégie thérapeutique de ces différents traitements¹⁰ : « La prise en charge de la crise d'AOH repose sur l'administration soit d'icatibant (FIRAZYR) en sous cutané, soit de concentré de C1 inhibiteur d'origine plasmatique humaine (BERINERT, CINRYZE) ou d'origine recombinante (RUCONEST) en intraveineuse lente. Leur efficacité est d'autant plus importante qu'ils sont administrés rapidement après la survenue des 1^{ers} symptômes de la crise. L'administration en sous-cutanée, avec auto-administration possible par le patient (après apprentissage) de FIRAZYR présente un intérêt par rapport à l'administration I.V., en particulier dans un contexte d'urgence. La demi-vie terminale plasmatique de FIRAZYR étant d'environ 1 à 2 heures, une seconde injection peut dans certains cas être nécessaire. BERINERT et CINRYZE administrés sous forme I.V. ont une demi-vie beaucoup plus longue respectivement, de 36 heures et 56 heures que FIRAZYR et RUCONEST. [...] ».

– Traitement de fond et prophylaxie à court terme (PNDS 2024)⁶ : indications non concernées par le présent avis, EKTERLY ayant l'AMM dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'AOH et non dans le traitement prophylactique des crises

Un traitement de fond, en prévention de la survenue des crises, doit être proposé en cas de ≥ 1 crise par mois, ou 5 crises sévères par an, ou de retentissement important des crises sur la qualité de vie. Le choix du traitement de fond est individualisé selon le profil du patient : âge, genre, comorbidités, sévérité de la maladie, type d'AOH (avec déficit en C1-inhibiteur ou à C1-inhibiteur normal), importance de l'altération de la qualité de vie. Les options thérapeutiques sont les traitements par antikallitrène (bérotralstat, voie orale, ou lanadelumab, voie SC), les concentrés de C1- inhibiteur (voie IV), le danazol (voie orale), l'acide tranexamique (voie orale).

Les traitements prophylactiques à court terme, recommandés avant geste dentaire avec soins traumatisants, intervention chirurgicale sous anesthésie générale, geste endoscopique, sont les concentrés de C1-inhibiteur par voie IV.

⁹ RCP respectifs : BERINERT agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61846118&typedoc=R&ref=R0431198.htm, CINRYZE [Cinryze, INN-C1 inhibitor \(human\)](https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61846118&typedoc=R&ref=R0431198.htm), FIRAZYR [Firazyr, INN-icatibant](https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61846118&typedoc=R&ref=R0431198.htm)

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence - réévaluation relative aux spécialités BERINERT, CYNRIZE (inhibiteurs de la C1-estérase humaine), FIRAZYR (icatibant) et RUCONEST (inhibiteur de la C1-estérase recombinante) – 2018- Disponible en ligne : [RAPPORT EVALUATION AOH Annexe Avis3 CTEVAL381](https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61846118&typedoc=R&ref=R0431198.htm)

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Conformément à son indication AMM, les CCP de EKTERLY (sébétralstat) sont les traitements symptomatiques des crises d'AOH chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans. Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (tableau 1) :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de la C1-estérase humaine, dérivés du plasma				
BERINERT 500 UI , poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) CSL Behring Voie intraveineuse	« Angioœdème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës. » <i>(Population adulte et pédiatrique)</i>	Réévaluation : 19/09/2018 ¹¹	Important	ASMR III dans la prise en charge des crises d'angioœdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant, au même titre que FIRAZYR chez l'adulte ASMR V par rapport au traitement disponible dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention.
CINRYZE 500 UI , poudre et solvant pour solution injectable (Inhibiteur de la C1 estérase humaine) Takeda Voie intraveineuse	« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioœdème héréditaire (AEH). Prévention systématique des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 6 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant des crises sévères et récurrentes d'angioœdème héréditaire (AEH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. »	Extension d'indication chez l'enfant : 06/12/2017 ¹²	Important	ASMR V dans la prise en charge des crises d'angioœdème et la prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les enfants (âgés de 2 ans et plus jusqu'à l'adolescent) présentant un angioœdème héréditaire (AEH) et dans la prévention systématique des crises d'angioœdème chez les enfants âgés de plus de 6 ans jusqu'à l'adolescent présentant des crises sévères et récurrentes d'AEH.
	« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioœdème chez les adultes, les adolescents présentant un angioœdème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioœdème chez les adultes, les adolescents présentant des crises sévères et récurrentes d'angioœdème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour	Réévaluation : 25/07/2018 ¹³	Important	ASMR V dans la prise en charge, chez les adultes et les adolescents, de la crise d'angioœdème , de la prévention avant une intervention de la crise d'angioœdème et dans la prévention systématique de la crise sévère et récurrente d'angioœdème héréditaire.

¹¹ Commission de la Transparence - Avis relatif à BERINERT (inhibiteur de la C1-estérase humaine) – 19/09/2018 : disponible en ligne : [BERINERT PIC REEVAL Avis3 CT16952.pdf](#)

¹² Commission de la Transparence - Avis relatif à CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine) – 06/12/2017 : disponible en ligne : [CINRYZE PIC EI Avis2 CT16287](#)

¹³ Commission de la Transparence - Avis relatif à CINRYZE (inhibiteur de la C1-estérase humaine) – 25/07/2018 : disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16956_CINRYZE_PIC_REEVAL_Avis2_CT16956.pdf

lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. »

Antagoniste compétitif sélectif des récepteurs de la bradykinine de type 2

FIRAZYR 30 mg (icatibant acétate) Takeda et génériques Voie sous-cutanée	Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez les adolescents et les enfants âgés de 2 ans et plus présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase.	Extension d'indication chez l'enfant : 25/07/2018 ¹⁴	Important	ASMR V dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans.
	Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)	Réévaluation : 25/07/2018	Important	ASMR III dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte.

Tous ces traitements sont disponibles et pris en charge en France, à l'exception de FIRAZYR (icatibant), (médicament princeps) dont la déclaration d'arrêt de commercialisation date du 01/11/2025¹⁵. Les autres spécialités à base d'icatibant restent disponibles.

A noter que les concentrés de C1 inhibiteur sont des produits dérivés du sang et peuvent être soumis à des tensions d'approvisionnement. En 2017, la distribution des spécialités CINRYZE et BERINERT était contingentée en raison des tensions d'approvisionnement sur ces médicaments, et la persistance des tensions en 2018 avait conduit le CREAK à réactualiser ses recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase dans le traitement de l'AOH (notamment priorisation des indications en fonction des populations et selon les situations)¹⁶.

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

- l'acide tranexamique (hors AMM) : selon le PNDS 2024⁶, « bien que débattu, son efficacité n'ayant pas été validée dans cette indication, l'acide tranexamique peut toutefois être utilisé en l'absence d'antécédents ou de facteurs de risque de thrombose, en alternative à l'abstention thérapeutique, en cas de crise non sévère uniquement, et chez les patients qui rapportent déjà son efficacité. », et « L'acide tranexamique n'est jamais un traitement de la crise sévère car du fait de sa très faible efficacité, il expose le patient à voir la crise continuer à s'aggraver avec un risque vital. Il ne doit jamais retarder l'administration des traitements de type icatibant ou C1 inhibiteur. »
- RUCONEST (conestat alpha, inhibiteur de la C1 estérase recombinant) n'est plus commercialisé (décision d'arrêt de commercialisation en date du 09/05/2022)¹⁷.

➔ Traitements non-médicamenteux

Aucun, en dehors de l'éviction des facteurs déclenchants.

¹⁴ Commission de la Transparence - Avis relatif à FIRAZYR (icatibant acétate) – 25/07/2018 : disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16902_FIRAZYR_Avis2_EI_CT16902.pdf

¹⁵ FIRAZIR (icatibant) – Arrêt de commercialisation : [Base de Données Publique des Médicaments](#)

¹⁶ ANSM_ 04/06/2018_ Disponible en ligne : [Actualité - Recommandations d'utilisation des inhibiteurs de la C1 estérase humaine \(Cinryze et Berinert\) en période de tensions d'approvisionnement - ANSM](#)

¹⁷ ANSM - répertoire des Spécialités pharmaceutiques : RUCONEST 2100 U, poudre et solvant pour solution injectable, [Autorisation - Minigraphie](#).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le traitement symptomatique de la crise d'AOH chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, administrées par voie parentérale : icatibant (voie SC) et inhibiteurs de la C1-estérase humaine (voie IV). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de thérapeutiques efficaces et bien tolérées, dont les modalités d'administration soient susceptibles de faciliter l'administration du traitement précocement et par le patient lui-même.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de EKTERLY (sébétralstat) repose essentiellement sur :

- une étude pivot de phase III (KONFIDENT, NCT05259917)¹⁸ randomisée, en double aveugle, multicentrique, croisée (en *cross-over*) à trois bras, réalisée chez 136 patients adultes et adolescents ≥ 12 ans ayant un AOH type I ou II, et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sébétralstat (300 mg ou 600 mg) par rapport au placebo dans le traitement à la demande des crises d'AOH (hors crise laryngée sévère). La durée estimée de l'étude pour chaque patient randomisé était d'environ 25 semaines.

Le laboratoire a également rapporté les résultats de 2 études :

- une étude de phase II (KVD900-201, NCT04208412)¹⁹, en 2 parties : une 1^{ère} partie ouverte, monobras (pharmacocinétique) et une 2^{nde} partie randomisée, croisée (en *cross-over*), contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 68 patients adultes atteints d'AOH de type I ou II, évaluant l'efficacité et la tolérance du sébétralstat à la dose de 600 mg en traitement symptomatique de la crise d'AOH (hors atteinte de la face et laryngée, ni crise sévère) ;
- une analyse intermédiaire (date d'extraction des données : 31/01/2024, date estimée de fin d'étude : 06/2026) d'une étude de phase III (KONFIDENT-S, NCT05505916)²⁰ d'extension à long terme, non comparative, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 84 patients adultes et adolescents ≥ 12 ans atteints d'AOH de type I ou II (préalablement inclus dans l'étude KONFIDENT, dans l'étude de phase II, ou naïfs de traitement par sébétralstat), évaluant à 24 mois la tolérance (critère de jugement principal) et l'efficacité (critères de jugement secondaires) du sébétralstat à la dose de 600 mg, en traitement symptomatique de la crise d'AOH (incluant des crises sévères ou laryngées très sévères), ou en prophylaxie à court terme.

Ces 2 dernières études ne seront pas détaillées, compte-tenu :

- de la posologie administrée (sébétralstat 600 mg) hors AMM, dans l'étude de phase II ;
- du schéma d'étude (monobras, en ouvert), d'une analyse intermédiaire, de la posologie évaluée (sébétralstat 600 mg +/- renouvelée après 3 heures) hors AMM, et d'une des indications évaluées (prophylaxie à court terme) hors AMM, dans l'étude d'extension KONFIDENT-S.

¹⁸ Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, et al. KONFIDENT Investigators. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa2314192. Epub 2024 May 31. PMID: 38819658.

¹⁹ An Investigational Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for On-demand Treatment of Hereditary Angioedema: A Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Phase 2 Trial Lancet. 2023 Feb;401(10375):458-469

²⁰ Farkas H, Anderson J, Bouillet L et al (2025) Long-term safety and effectiveness of sebetralstat: interim analysis of KONFIDENT-S open-label extension. J Allergy Clin Immunol. 13: 3094-103

3.2 Synthèse des données d'efficacité

→ Etude KONFIDENT

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, multicentrique (66 sites), international (20 pays, 4 sites en France), croisé pour 3 groupes (*three-way crossover trial*), dont l'objectif était de démontrer la supériorité de sébétralstat (300 mg ou 600 mg) par rapport au placebo, dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'AOH (hors crise laryngée sévère), en termes de délai de soulagement des symptômes, de délai de réduction de la sévérité et de résolution de la crise, chez des patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'AOH de type I ou II. La durée estimée de l'étude pour chaque patient randomisé était d'environ 25 semaines, depuis la sélection jusqu'à la visite finale, et comprenait le traitement de 3 crises éligibles. L'essai a été réalisé dans les centres de référence de l'AOH, en ambulatoire.

L'étude a débuté le 23/02/2022 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 31/12/2023.

Critères de sélection

La population incluse comprenait des adultes et des adolescents ≥ 12 ans, diagnostiqués avec un AOH de type 1 ou 2²¹ (à l'exclusion de toute autre forme d'angioœdème), avec au moins 2 crises d'AOH documentées au cours des 3 mois précédant la visite de sélection ou la randomisation²².

Les principaux critères de non-inclusion (non-exhaustifs) étaient les suivants :

- diagnostic concomitant d'une autre forme d'angioœdème chronique (déficit acquis en C1-inhibiteur, un AOH avec C1-inhibiteur normal (anciennement AOH de type III), un angioœdème idiopathique ou angioœdème associé à l'urticaire ;
- antécédent cliniquement significatif de mauvaise réponse à un antagoniste du récepteur B2 de la bradykinine, à un traitement par C1-inhibiteur ou à un inhibiteur de la kallikréine plasmatique pour la prise en charge de l'AOH, selon l'investigateur ;
- utilisation d'IEC après la visite de sélection ou dans les 7 jours précédant la randomisation ;
- utilisation de tout médicament contenant des œstrogènes avec absorption systémique dans les 7 jours précédant la visite de sélection ;
- patients nécessitant un usage continu d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4²³ ;
- atteinte hépatique (ASAT, ALAT $> 2 \times$ LSN, bilirubine $> 1,25 \times$ LSN, INR $> 1,2$) ou Child-Pugh B ou C ;
- participation antérieure à l'essai de phase II KVD900-201, à un traitement ou un essai de thérapie génique pour l'AOH, ou tout autre essai clinique interventionnel (à l'exception de KVD824-201) dans les 4 semaines suivant la dernière administration du médicament expérimental avant la sélection ;

²¹ Antécédents cliniques documentés compatibles avec un AOH (épisodes d'œdème sous-cutané ou muqueux, non prurigineux, sans urticaire associée) et :

i) Résultats de tests diagnostiques obtenus avant la randomisation confirmant un AOH de type I ou II : taux fonctionnel de C1-INH $< 40 \%$ de la valeur normale, OU

ii) Résultats génétiques documentés confirmant des mutations connues associées à un AEH de type I ou II.

²² ou ayant complété l'étude KVD824-201 dans les trois mois précédant la randomisation et ayant satisfait à tous les autres critères d'inclusion pour participer à l'étude KVD900 - 301

²³ Exemples (liste non exhaustive) :

Inhibiteurs : bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, dasabuvir, denoprévir, elvitégravir, idélalisib, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, néfazodone, nelfinavir, ombitasvir, paritaprévir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, tipranavir, troleandomycine, voriconazole.

Inducteurs : apalutamide, carbamazépine, enzalutamide, mitotane, phénytoïne, rifampicine, millepertuis.

- grossesse ou allaitement.

Traitements reçus

Un total de 136 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1) pour recevoir l'une des 6 séquences possibles (permutations) des 3 interventions suivantes, par voie orale (Figure 2) :

- sébétalstat 300 mg : 1 comprimé de 300 mg (**posologie de l'AMM**) + 1 comprimé placebo ;
- sébétalstat 600 mg : 2 comprimés de 300 mg (**posologie hors AMM**) ;
- placebo : 2 comprimés.

Chaque intervention thérapeutique intervenait comme traitement symptomatique d'une crise d'AOH dite « éligible ». La crise d'AOH était éligible pour l'un des traitements à l'étude selon les conditions suivantes :

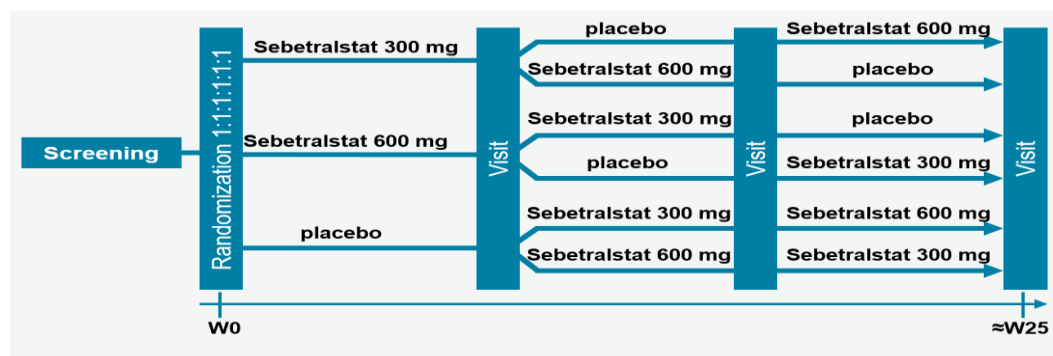
- **la crise n'était pas laryngée sévère** (les crises laryngées légères et modérées pouvaient être traitées) ;
- le patient devait être en mesure d'identifier l'heure de début de la crise ;
- **au moins 48 heures s'étaient écoulées depuis l'utilisation d'un traitement conventionnel à la demande ou du traitement à l'étude pour traiter une crise d'AOH** ;
- le patient était capable de compléter les évaluations relatives à la crise d'AOH dans un journal électronique au cours des 4 premières heures suivant la prise du traitement à l'étude²⁴ ;
- la visite post-crise devait avoir été réalisée pour la crise éligible précédente (applicable uniquement aux crises éligibles 2 et 3).

Les crises ne répondant pas aux critères d'éligibilité pouvaient être traitées par un traitement conventionnel à la demande selon le schéma thérapeutique habituel du patient.

Le traitement à l'étude était auto-administré **au plus tôt après le début de la crise**. Si nécessaire, une seconde dose du même traitement (avec un délai d'au moins 3h entre les 2 doses) pouvait être administrée pour la même crise, à l'appréciation du patient.

La période de « sevrage » (*washout*) devait être au minimum de 48h entre chaque intervention de la séquence de traitement. Il convient de noter que la demi-vie d'élimination du sébétalstat est de 3,7 heures, après l'administration d'une dose de 300 mg³.

Figure 2 : Schéma de l'étude KVD900-301 (source : CSR : Figure 3 - 1, page 49)



²⁴ Pour chaque crise d'AOH traitée avec le médicament à l'étude, les patients devaient enregistrer des informations dans un journal électronique (eDiary), notamment : la localisation de la crise, les symptômes, la date et l'heure de début, la sévérité de la crise, l'heure de la seconde dose de traitement à l'étude, le cas échéant, et l'utilisation d'un traitement conventionnel à la demande, le cas échéant. Les évaluations des crises d'AOH duraient 48h et les 4 premières heures d'évaluations suivant la première administration du traitement devaient obligatoirement être complétées.

En cas de crise non laryngée, un traitement conventionnel à la demande (inhibiteur de C1-estérase IV dérivé du plasma ou recombinant, icatibant SC ou ecallantide²⁵ SC) pouvait être administré 1h après la seconde dose du traitement à l'étude si les symptômes de la crise d'AOH étaient considérés suffisamment sévères par le patient pour justifier un traitement conventionnel ; ou à tout moment en cas d'évolution vers une atteinte des voies aériennes supérieures. En cas de crise laryngée initiale traitée par une dose du traitement à l'étude, un traitement conventionnel à la demande pouvait être administré à tout moment en cas d'aggravation de la symptomatologie ou si la crise était considérée suffisamment sévère par le patient pour justifier un traitement immédiat.

Après la 1^{ère} dose du traitement à l'étude et avant l'administration de 2^{ème} dose ou d'un traitement conventionnel à la demande, les patients devaient contacter un centre d'appels de l'étude afin de recevoir un rappel concernant les critères d'administration d'une nouvelle dose, et les exigences liées aux évaluations du journal électronique (*eDiary*). Une téléconsultation devait être réalisée après chaque administration du traitement, le jour suivant la fin des saisies du *eDiary* (fenêtre de visite : +1 semaine). Une fois la séquence de traitement des 3 crises d'AOH terminée, ou en cas d'arrêt prématuré, une visite finale était réalisée dans la semaine suivant la complétion de toutes les évaluations du journal du patient.

Les patients recevant un traitement prophylactique à long terme étaient autorisés à participer s'ils avaient une posologie et un schéma thérapeutique stables depuis au moins 3 mois avant la visite de sélection (et pour toute la durée de l'essai). La dernière dose d'androgènes atténués devait être administrée au moins 28 jours avant la randomisation.

La randomisation a été stratifiée selon le traitement à l'inclusion : traitement conventionnel à la demande ou prophylaxie à long terme à dose stable.

Populations d'analyse

- *Full Analysis Set* (FAS) : ensemble des patients randomisés ayant pris au moins une dose du traitement de l'étude pour une crise, selon la séquence assignée.
- *Per Protocole Set* (PPS) : ensemble des patients randomisés ayant pris au moins une dose du traitement de l'étude pour une crise, et qui ne présentent pas d'écarts majeurs au protocole.
- *Safety Set* : tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de début du soulagement des symptômes, défini par le patient comme une amélioration au moins « un peu mieux » sur l'échelle d'impression globale de changement (*Patient Global Impression of Change*, PGI-C²⁶), à au moins 2 moments consécutifs dans les 12 heures suivant la première administration du traitement.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

- **le délai de réduction de la sévérité de la crise**, définie par le patient comme une amélioration de la note sur l'échelle d'impression globale de sévérité (*Patient Global Impression of Severity*, PGI-S²⁷), à au moins 2 moments consécutifs dans les 12 heures suivant la première administration du traitement ;

²⁵ Retrait de l'AMM européenne en 2011 [Kalbitor, INN-ecallantide](#)

²⁶ PGI-C est un questionnaire à réponse unique qui mesure l'évolution de l'état clinique. Il utilise une échelle de réponse bidirectionnelle, avec 7 options : "beaucoup mieux", "mieux", "un peu mieux", "pas de changement", "un peu moins bien", "moins bien", "beaucoup moins bien".

²⁷ PGI-S est un questionnaire à réponse unique qui mesure la gravité de l'état clinique. Il est évalué sur une échelle de 5 points : "aucun", "léger", "modéré", "sévére", "très sévére".

- **le délai de résolution complète de la crise**, définie par la note « aucune » sur l'échelle PGI-S dans les 24 heures suivant la première administration du traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Des analyses de sous-groupes pour le critère de jugement principal et les critères secondaires clés d'efficacité ont été réalisées selon la localisation principale de la crise à l'inclusion, le sexe, l'ethnie, le groupe d'âge, le statut de traitement prophylactique, le type d'AOH, la sévérité de la crise à l'inclusion (PGI-S), le délai entre le début de la crise et la première administration du traitement à l'étude et le nombre de doses reçues.

Méthode d'analyse des résultats et de gestion du risque alpha global

– Hypothèses (critère de jugement principal)

Selon les résultats observés sur l'essai de phase II, **le délai médian escompté était de 1,6h avec une dose active** versus 9h avec le placebo (rapport médian de temps de 5,6 : 9/1,6) : 66 patients permettaient d'obtenir une puissance de 90 % au risque alpha bilatéral de 2,5 % selon le modèle de Feingold & Gillespie²⁸, prenant en compte la corrélation des observations. Les patients supposés arrêter l'étude (et donc censurés) concernaient 49 % des patients du groupe contrôle et 17 % des patients traités. Cet effectif a été augmenté à 84 patients (dont environ 12 adolescents) pour tenir compte d'une population différente de celle de l'essai de phase II, puis à 114 patients pour tenir compte des sorties d'étude.

– Analyse du critère de jugement principal

L'analyse a utilisé le modèle de Feingold & Gillespie (1996)²⁸ sur les scores de Gehan – qui généralisent la statistique non paramétrique de test de Wilcoxon pour les essais en *crossover* (i.e., des données censurées par paires).

Si les patients sans amélioration (début du soulagement des symptômes défini par 2 points temporels consécutifs « un peu mieux ») ont été censurés à droite à 12h de façon non-informative, toutes les autres censures apparaissent possiblement informatives :

- censure à la sortie des sorties d'étude,
- censure à 0h en cas de 2 évaluations consécutives manquantes (cette dernière censure relevant à les exclure de l'analyse),
- censure à droite à 12h en cas d'administration d'un traitement conventionnel de la crise avant la survenue de l'événement, dans les 12 h suivant la première administration du traitement à l'étude. A noter qu'il s'agit d'une modification de la stratégie de gestion des événements intercurrents à la demande de la FDA (version 4, avril-2023), ce qui revient à considérer ces événements en compétition de l'amélioration (échec de traitement), selon une stratégie composite.

– Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés

L'analyse a été identique (test basé sur la transformation des scores de Gehan) à celle du critère de jugement principal pour les délais d'événement.

²⁸ Feingold M, Gillespie BW. Cross-over trials with censored data. Stat Med. 1996 May 30;15(10):953-67. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960530)15:10<953::AID-SIM213>3.0.CO;2-M. PMID: 8783435.

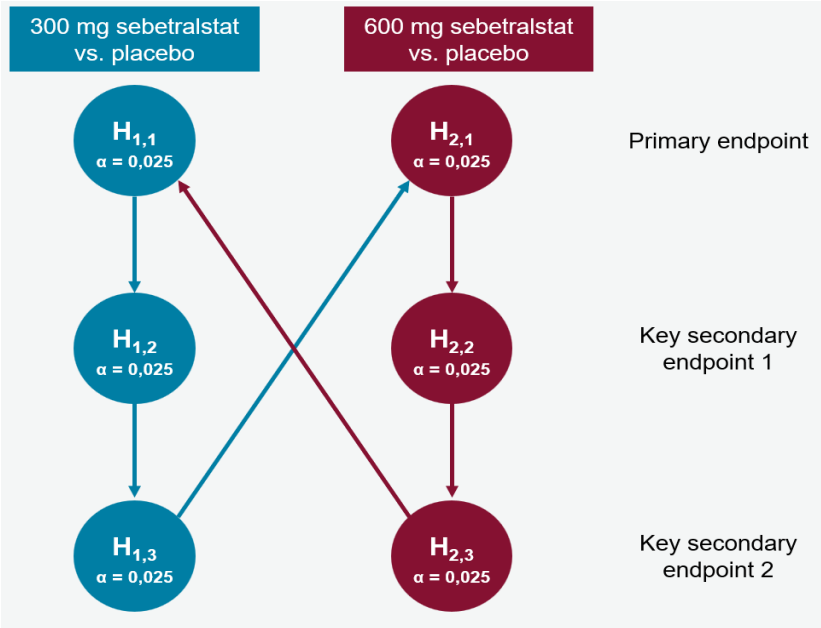
– Contrôle des risques d’erreur (Figure 3)

Deux comparaisons par paires ont été effectuées : sébétalstat 300 mg versus placebo et sébétalstat 600 mg versus placebo. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un alpha global de 0,05.

Le contrôle des risques d’erreur a été réalisé sur les comparaisons multiples entre doses pour le critère de jugement principal et les critères secondaires clés, selon une procédure de test fermée à séquence fixe basée sur l’ajustement de multiplicité de Bonferroni, avec une fonction de retour permettant le recyclage du risque alpha.

Au sein de chaque comparaison par paires, les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés afin de contrôler le risque alpha global lié à la multiplicité des analyses.

Figure 3 : Contrôle du risque alpha global (figure rapportée par le laboratoire, issue du PAS, V 2.0, KVD900-301)



Principaux amendements au protocole et SAP

Date	Description
18-oct-2021	Protocole version 1
10-fev-2022	Protocole version 2 – actualisation : justification taille échantillon, stratification randomisation
23-fev-2022	Début des inclusions
26-mai-2022	Protocole Version 3 - clarification sur inhibiteurs CYP3A4
26-avril-2023	Protocole Version 4 (en réponse à la FDA) : stratégie composite pour changements de traitement (modification de la stratégie de censure) ; FAS incluant tous les patients traités ; recyclage risque alpha ; ajout 2 mesures sur le premier critère secondaire clé, analyses de sous-groupes supplémentaires
30-juin-2023	Plan d’analyse statistique (SAP) version 1
30-juil-2023	Fin des inclusions
01-dec-2023	SAP version 2 – modification des critères d’éligibilité des crises (toutes celles traitées par le produit à l’étude, quelle que soit l’observance) ; ajout de règles de censure ; ajout PGI-S initial dans l’analyse du PGI-S
31-dec-2023	Extraction données
03-mai-2024	CSR

Population de l'étude

Disposition des patients

Au total, 136 patients ont été inclus et randomisés entre les 6 séquences, dont 110 (80,9 %) ont reçu le traitement alloué (population FAS et *Safety Set*). La population PPS comprenait 86 patients.

Sur les 110 patients de la FAS, 68 (61,8 %) ont terminé l'étude. La principale raison d'arrêt d'étude était liée à l'atteinte du nombre spécifié de crises nécessaires à la complétion de l'essai (« arrêt de l'essai par le promoteur ») et concernait 32 (29,1 %) patients. Des écarts majeurs au protocole ont été rapportés pour 17,6 % (24/136) des patients randomisés. La plupart des événements rapportés concernait : l'absence d'évaluations consécutives complétées avant les 12 premières heures et sans prise de traitement conventionnel (9,6 %, 13/136 patients), le non-respect de la dose complète selon les exigences du protocole (2,9 %, 4/136 patients) et la prise de médicaments conventionnels dans les 48 heures précédant l'administration du traitement à l'étude (2,9 %, 4/136 patients). Deux écarts au protocole ont été ajoutés après le gel de la base de données : 2 patients n'ont pas retourné le traitement de l'étude non utilisé lors de la visite d'étude et la comptabilisation des comprimés n'a pas pu être effectuée.

Données démographiques et autres caractéristiques initiales de la maladie

L'âge médian des patients (*Safety Set*) était de 39,5 [13 – 74] ans ; 13 (11,8 %) adolescents (13–17 ans) ont été inclus. Les patients inclus étaient pour 60 % des femmes.

La majorité des patients (91,8 %) avaient un AOH de type I. Le délai médian depuis le diagnostic était de 12 ans (IQR, 7-22). Le délai moyen depuis la dernière crise avant la randomisation était de 41 jours. Au total, 86 patients (78,2 %) recevaient uniquement un traitement à la demande en cas de crise, et 24 patients (21,8 %) recevaient une prophylaxie à long terme : ORLADEYO (bérolstatat, n=9), TAKHZYRO (lanadelumab, n=8), C1-inhibiteur (n=6) et bérolstatat + C1-inhibiteur (n=1).

Caractéristiques des crises traitées

Un total de 264 crises ont été traitées et incluses dans la FAS : 87 ont été traitées avec 300 mg de sébétalstat, 93 avec 600 mg de sébétalstat et 84 avec un placebo. A noter que seuls 10 adolescents ≥ 12 ans ont été traités pour une crise à la dose approuvée de sébétalstat 300 mg.

Les caractéristiques initiales des crises ont été similaires entre les groupes de traitement. La majorité des crises étaient d'intensité légère (113, 42,8 %) ou modérée (38,6 %) selon l'échelle PGI-S au moment du traitement. Trente-huit (14,4 %) étaient sévères et 7 (2,7 %) très sévères. Les localisations principales des crises ont été majoritairement sous-cutanées (142, 53,8 %) et abdominales (85, 32,2 %). Un œdème laryngé a été présent dans 8 (3,0 %) des crises. Le temps médian global entre le début de la crise et la 1^{ère} administration du traitement à l'étude a été de 41 [6,0 à 140] minutes. Une seconde administration optionnelle du traitement à l'étude a été utilisée pour 33 crises (38,4 %) dans le groupe sébétalstat 300 mg, 39 crises (41,1 %) dans le groupe sébétalstat 600 mg et 46 crises (55,4 %) dans le groupe placebo.

Les comparaisons au début de chaque période des 3 groupes sont fournies en annexe ; ces comparaisons montrent au fil des périodes : (1) une déperdition du nombre de patients évalués de 110 en période 1 à 85 en période 2 et 68 en période 3 ; (2) un score de sévérité augmenté, de 10% des inclus en période 1 à 28 % en période 3 ; (3) un délai de prise du traitement diminué après la crise.

Résultats sur le critère de jugement principal (tableau 2)

Sébétalstat 300 mg ou 600 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le délai médian de début du soulagement des symptômes dans les 12 heures suivant l'administration du traitement :

- sébétralstat 300 mg vs placebo : 1,61 heure, IC_{95%} [1,28, 2,27] vs 6,72 heures, IC_{95%} [2,33, non évaluable] : $\Delta = 5,11$ heures, $p < 0,0001$.
- sébétralstat 600 mg vs placebo : 1,79 heure, IC_{95%} [1,33 ; 2,27] vs 6,72 heures, IC_{95%} [2,33, non évaluable] : $\Delta = 4,93$ heures, $p = 0,0013$.

Au total, 178 des 264 crises traitées ont montré un début d'amélioration des symptômes, avec une différence rapportée significative pour chaque groupe de dose du sébétralstat vs placebo. Un effet période significatif ($p = 0,048$) est retrouvé sur le critère principal, sans effet séquence ($p = 0,751$).

Tableau 2 : Délai avant le début du soulagement des symptômes sur l'échelle PGI-C dans les 12 heures (étude KVD900-301 - FAS, modèle linéaire mixte du score de Gehan et Kaplan-Meier)

	sébétralstat 300 mg (n = 87)	sébétralstat 600 mg (n = 93)	Placebo (n = 84)
Début du soulagement des symptômes sur 12h			
Événements	66 (75,9)	71 (76,3)	41 (48,8)
Censures	21 (24,1)	22 (23,7)	43 (51,2)
- Absence de survenue de l'événement	5 (5,7)	10 (10,8)	19 (22,6)
- Traitement conventionnel	9 (10,3)	5 (5,4)	16 (19,0)
- Données manquantes	7 (8,0)	7 (7,5)	8 (9,5)
Délai médian, H [IC 95 %]	1,61 [1,28 ; 2,27]	1,79 [1,33 ; 2,27]	6,72 [2,33 ; NE]
Score de Gehan			
- Moyenne des moindres carrés (ET)	-29,44 (13,82)	-11,32 (13,65)	51,59 (14,51)
- Différence moyenne par rapport au placebo [IC 95 %]	-81,03 [-117,38 ; -44,68]	-62,91 [-98,61 ; -27,21]	-
p-value corrigée (actif versus placebo)	<0,0001	0,0013	-

n est le nombre de crises d'AOH traitées par le médicament à l'étude. Le nombre de crises d'AOH traitées est équivalent au nombre de patients dans chaque groupe. Abréviations : ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; NE : Non évaluable (> 12h)

Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Sébétralstat 300 mg ou 600 mg a été supérieur au placebo sur les 2 critères de jugement secondaires hiérarchisés (Tableau 3).

Ni effet période ni effet séquence n'ont été retrouvés sur ces 2 critères secondaires ($p > 0,05$).

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude KVD900-301 - FAS, modèle linéaire mixte du score de Gehan et Kaplan-Meier

Critère de jugement	Sébétralstat 300 mg (n = 87)	Sébétralstat 600 mg (n = 93)	Placebo (n = 84)
Critère n°1 : délai de réduction de la sévérité de la crise (amélioration de la note du PGI-S), à 2 moments consécutifs ou plus dans les 12 heures suivant la première administration du traitement			
Réduction de la sévérité de la crise sur 12h			
Événements	44 (50,6)	49 (52,7)	26 (31,0)
Censures	43 (49,4)	44 (47,3)	58 (69,0)
- dont censures à 0h	6 (6,9)	6 (6,5)	7 (8,3)

Délai médian [IC ₉₅ %]	9,27 [4,08 ; NE]	7,75 [3,27 ; NE]	NE [NE ; NE]
Score de Gehan			
Moyenne des moindres carrés (ET)	-38,01 (12,45)	-37,44 (12,08)	13,21 (12,93)
Différence moyenne par rapport au placebo [IC ₉₅ %]	-51,22 [-83,13 ; -19,31]	-50,65 [-81,82 ; -19,48]	-
<i>p</i> -value corrigée (actif vs placebo)	0,0036	0,0032	-

Critère n°2 : délai de résolution complète de la crise (note « aucune » sur l'échelle PGI-S dans les 24 heures suivant la première administration du traitement)

Résolution complète de la crise sur 24h			
Evénements	37 (42,5)	46 (49,5)	23 (27,4)
Censures	50 (57,5)	47 (50,5)	61 (72,6)
- dont censures à 0h	3 (3,4)	4 (4,3)	3 (3,6)
Délai médian [IC ₉₅ %]	NE [16,60 ; NE]	24,00 [10,60 ; NE]	NE [NE ; NE]
Score de Gehan			
Moyenne des moindres carrés (ET)	1,62 (13,98)	-17,46 (13,62)	56,25 (14,43)
Différence moyenne par rapport au placebo [IC ₉₅ %]	-54,62 [-87,05 ; -22,19]	-73,71 [-105,35 ; -42,08]	-
<i>p</i> -value corrigée (actif vs placebo)	0,0022	<0,0001	-

n est le nombre de crises d'AOH traitées par le médicament à l'étude. Le nombre de crises d'AOH traitées est équivalent au nombre de patients dans chaque groupe. Abréviations : ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance ; NE : Non évaluable (> 12h pour le critère secondaire clé n°1, > 24h pour le critère secondaire clé n°2)

Il convient de noter que les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification de la randomisation (traitement à inclusion : prophylaxie à long terme ou traitement à la demande uniquement) ont été globalement cohérents avec ceux observés dans la population globale mais suggèrent une quantité d'effet moindre du sébétalstat 300 mg versus placebo dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » (78,9 % d'événements sur le critère de jugement principal dans le groupe sébétalstat vs 72,2 % dans le groupe placebo) que dans le sous-groupe « traitement à la demande » (75,0 % d'événements sur le critère de jugement principal dans le groupe sébétalstat vs 42,4 % dans le groupe placebo). Cependant, le faible nombre de patients dans ce sous-groupe (n=19, 17,3 % ayant eu sébétalstat 300 mg) et l'absence de test d'interaction ne permettent pas de conclure de façon robuste sur l'efficacité dans ce sous-groupe de patients sous prophylaxie à long terme (Tableau 4, à titre informatif).

Tableau 4 : Analyses en sous-groupes selon les critères de stratification de la randomisation, mais sans test d'interaction (issues du CSR de l'étude KVD900-301)

Critère de jugement	Sébétalstat 300 mg			Placebo		
	n	Nombre de patients / événements, n (%)	Délai médian (IC 95%) (h)	n	Nombre de patients / événements, n (%)	Délai médian (IC 95%) (h)
Début du soulagement des symptômes sur 12h	19	15 (78,9%)	1,85 (0,79, 3,47)	18	13 (72,2%)	4,71 (2,28, 8,30)
Réduction de la sévérité de la crise sur 12h		11 (57,9%)	9,27 (1,79, NE)		8 (44,4%)	NE (5,57, NE)
Résolution complète de la crise sur 24h		12 (63,2%)	17,05 (10,55, NE)		11 (61,1%)	16,49 (7,46, NE)

Traitement prophylactique (FAS)

Critère de jugement	Sébétralstat 300 mg			Placebo		
	n	Nombre de patients / événements, n (%)	Délai médian (IC 95%) (h)	n	Nombre de patients / événements, n (%)	Délai médian (IC 95%) (h)

Traitement à la demande (FAS)

Début du soulagement des symptômes sur 12h	68	51 (75,0%)	1,35 (0,98, 1,83)	66	28 (42,4%)	NE (2,04, NE)
Réduction de la sévérité de la crise sur 12h		33 (48,5%)	8,45 (3,40, NE)		18 (27,3)	NE (NE, NE)
Résolution complète de la crise sur 24h		25 (36,8%)	NE (22,90, NE)		12 (18,2)	NE (NE, NE)

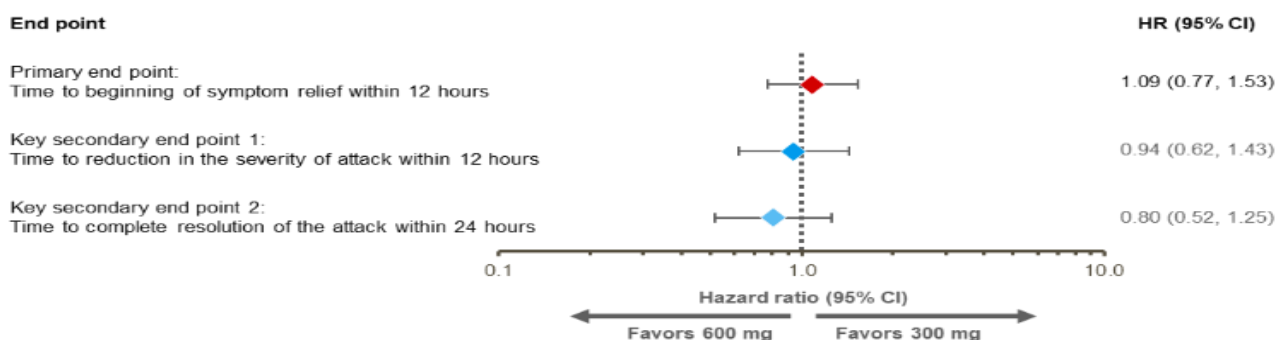
IC : Intervalle de confiance ; NE : Non évaluable (> 12h pour le critère secondaire clé n°1, > 24h pour le critère secondaire clé n°2)

Les autres analyses en sous-groupes sont considérées comme exploratoires. Le sous-groupe exploratoire des crises laryngées n'a pas pu être analysé : seules 8 crises ont été enregistrées, dont plusieurs avec données incomplètes.

Analyse exploratoire comparative des deux doses de sébétralstat

Les comparaisons des 2 doses (300 et 600 mg) de sébétralstat ne montrent pas de différence entre elles sur le critère de jugement principal et les 2 critères de jugement secondaire hiérarchisés. **S'agissant d'une analyse non préspecifiée au protocole, ces résultats ne peuvent être considérés qu'exploratoires** (Figure 4).

Figure 4 : Analyse post-hoc comparative des deux doses de sébétralstat : 300 mg versus 600 mg



Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude de phase III KONFIDENT.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du RCP

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire permettant d'identifier rapidement de nouvelles informations en matière de sécurité (s'agissant d'une nouvelle substance active).

Concernant le profil de sécurité d'EKTERLY (sébétralstat) :

« Au total, Ekterly a été administré chez 411 volontaires sains et 239 patients atteints d'angioedème héréditaire. Dans les études cliniques utilisées pour l'enregistrement, 1 945 crises d'AOH ont été traitées par Ekterly. Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients atteints d'AOH recevant Ekterly (rapportées par 9,2 % des patients). En général, les événements de céphalées signalés étaient de sévérité légère à modérée, non graves, et se sont résolus sans intervention.

La fréquence des effets indésirables présentés dans le tableau 5 est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5 : Synthèse des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissement	Fréquent
	Nausée	Fréquent
	Douleur abdominale*	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgie	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Fréquent

* Comprend les événements de douleur abdominale et douleur abdominale haute.

Population pédiatrique :

Au total, 390 crises d'AOH ont été traitées par le sébétralstat chez 32 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans. Le profil de sécurité était comparable à celui observé chez les adultes. »

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant notamment (cf. RCP) :

- les crises avec atteinte laryngée (consultation médicale immédiate, conduite à tenir en cas d'aggravation de la symptomatologie après traitement) ;
- l'absence de donnée concernant l'utilisation d'EKTERLY (sébétralstat) en cas de normalité du dosage d'inhibiteur de la C1-estérase : « certain sous-types d'AOH avec C1-INH normal peuvent ne pas répondre au traitement en raison de l'implication d'autres voies n'incluant pas l'activation de la kallikréine plasmatique. Il est recommandé de réaliser un test génétique si possible, conformément aux recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'AOH, et d'arrêter le traitement en l'absence de réponse clinique » ;
- l'allongement de l'intervalle QT : « dans une étude clinique spécifique menée chez des volontaires sains afin d'évaluer les paramètres cardiaques, un potentiel du sébétralstat à induire un allongement de l'intervalle QT a été observé, mais uniquement à des concentrations élevées qui ne devraient pas être atteintes avec la dose recommandée. Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du sébétralstat chez des patients présentant des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QT tels que : allongement de l'intervalle QT préexistant (acquis ou congénital), déséquilibres électrolytiques, insuffisance hépatique, utilisation concomitante de médicaments interagissant avec le métabolisme du sébétralstat ou d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. Des précautions s'imposent en

raison du risque d'allongement de l'intervalle QT chez ces patients, en particulier chez les patients présentant plus d'un facteur de risque. »

Les études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées uniquement chez l'adulte. Parmi ces interactions :

- Le sébétralstat est un substrat du CYP3A4 : « Chez les patients recevant des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple rifampicine, éfavirenz, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose de 900 mg (3 comprimés de 300 mg). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple érythromycine, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, ritonavir), la posologie recommandée pour le traitement d'une crise d'AOH est une dose unique de 300 mg. »
- Médicaments réduisant l'acidité gastrique (absence d'étude spécifique *in vivo* d'interactions réalisées) : « Des précautions s'imposent en cas d'utilisation concomitante d'Ekterly avec des médicaments modifiant le pH gastrique tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antihistaminiques H2. »
- Effets du sébétralstat sur d'autres médicaments : « Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions pour évaluer l'effet du sébétralstat sur d'autres médicaments. Les données *in vitro* semblent indiquer que le sébétralstat peut avoir un effet inhibiteur sur les CYP2C9, UGT1A4 et UGT1A9 et les transporteurs OCT2, OATP1B3, MATE1 et MATE2-K. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue actuellement. Si elle n'est pas justifiée sur le plan clinique, l'utilisation concomitante du sébétralstat avec des substrats de ces enzymes et transporteurs à marge thérapeutique étroite (par exemple warfarine, mycophénolate, ciclosporine, tacrolimus) doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition pharmacocinétique à ces médicaments co-administrés et donc de toxicité. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite si possible est recommandée. »

Parmi les populations spécifiques :

- Patients avec insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C) : utilisation non recommandée ;
- Enfants et adolescents ≤ 12 ans : sécurité et efficacité non établies (aucune donnée disponible) ;
- Patients ≥ 65 ans : nombre insuffisant inclus dans l'étude KONFIDENT pour déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes plus jeunes ;
- Femmes en âge de procréer (**contraception efficace nécessaire**), grossesse, allaitement : cf. RCP.

3.3.2 Données issues des études cliniques

→ Etude pivot de phase III KONFIDENT

Au total, 20 *Treatment emergent adverse events* (TEAE) ont été rapportés chez 17 (19,8 %) patients dans le groupe sébétralstat 300 mg, 18 TEAE ont été rapportés chez 14 (15,1 %) patients dans le groupe sébétralstat 600 mg, et 24 TEAE ont été rapportés chez 17 (20,5 %) patients dans le groupe placebo.

Deux TEAE liés au traitement ont été rapportés chez 2 (2,3 %) patients dans le groupe sébétralstat 300 mg, 4 TEAE liés au traitement chez 3 (3,2 %) patients dans le groupe sébétralstat 600 mg, et 5 TEAE liés au traitement chez 4 (4,8 %) patients dans le groupe placebo. La majorité des TEAE a été de sévérité légère (24 événements) ou modérée (37 événements).

Les TEAE les plus fréquents (> 2 % patients, ≥ 3 patients, tous groupes confondus) ont été :

- des céphalées : 4 (3,4 %) patients dans le groupe sébétralstat 600 mg, et 1 (1,2 %) patient dans chacun des groupes sébétralstat 300 mg et placebo,
- des vomissements : 1 (1,1 %) patient dans le groupe sébétralstat 600 mg et 1 (1,2 %) patient dans chacun des groupes sébétralstat 300 mg et placebo.

Les TEAE liés au traitement les plus fréquents (> 1 % patient, ≥ 2 patients, tous groupes confondu) ont été :

- des nausées : 1 TEAE lié au traitement chez 1 (1,1 %) patient du groupe sébétralstat 600 mg et 1 (1,2 %) patient du groupe placebo,
- une dyspepsie : 1 TEAE lié au traitement chez 1 (1,2 %) patient du groupe sébétralstat 300 mg et 1 (1,1 %) patient du groupe sébétralstat 600 mg,
- des céphalées : 1 TEAE lié au traitement chez 1 (1,1 %) patient du groupe sébétralstat 600 mg et 1 (1,2 %) patient du groupe placebo.

Aucun des TEAE n’a entraîné une interruption du traitement à l’étude, de l’essai, ni un décès.

Trois événements indésirables graves ont été rapportés chez 3 (2,7 %) patients, ayant conduit à une hospitalisation : une protrusion discale intervertébrale (événement sévère grade 3) chez un patient du groupe sébétralstat 300 mg, une anisocorie et une « exacerbation d’AOH » chez un patient chacun du groupe sébétralstat 600 mg. Aucun n’a été considéré comme lié au traitement à l’étude.

Un patient pédiatrique dans chaque groupe de traitement (sébétralstat 300 mg, 600 mg et placebo) a rapporté un TEAE. Aucun signal de sécurité n’a été observé à partir de ces données.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d’EKTERLY (sébétralstat) est présenté dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Résumé des risques du PGR d’EKTERLY (sébétralstat), (version 1.2, 12/06/2025)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Le PGR n’inclue pas de mesure additionnelle de minimisation du risque ou d’activité additionnelle de pharmacovigilance, outre celles de routine.

3.3.4 Données issues des DSUR / PSUR

Le dernier *Development Safety Update Report* (DSUR) (n°7) fourni par le laboratoire couvre la période du 13/12/2023 au 12/12/2024.

Au 12/12/2024, selon les données disponibles (uniquement relatives aux essais cliniques), 902 patients ont été inclus dans le programme de développement clinique du sébétralstat, parmi lesquels 701 ont reçu le traitement. Les données cumulatives rapportent 21 événements indésirables graves (13 sur la période considérée, aucun n’a été considéré lié au traitement à l’étude). Sur 884 TEAE rapportés, 270 ont été considérés liés au sébétralstat, la majorité étant de sévérité légère à modérée et résolutive à la fin de l’essai clinique. Au cours du programme de développement clinique, 7 patients traités par sébétralstat ont rapporté 8 TEAE ayant conduit à l’arrêt de l’essai et/ou l’arrêt du traitement à l’étude. Sur la période du DSUR, aucun nouveau risque important ou potentiel n’a été identifié.

Un 8^{ème} DSUR sera soumis aux Autorités le 10/02/2026, et le 1^{er} PSUR/PBRER d’ici le 13/03/2026.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

EKTERLY (sébétralstat) est « indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. »

Une administration du traitement la plus précoce possible après le début de la crise d'AOH et la nécessité de disposer en permanence d'un traitement à la demande suffisant pour deux crises sont rappelées dans le dernier PNDS relatif au diagnostic et prise en charge de l'AOH⁶.

Les commodités d'emploi relatives à la spécialité EKTERLY (sébétralstat) sont l'administration par voie orale et l'absence de précaution particulière de conservation. Les alternatives thérapeutiques disponibles s'administrent par voie parentérale (intra-veineuse pour les inhibiteurs de la C1-estérase, sous-cutanée pour l'icatibant), après reconstitution et préparation de l'injection pour les inhibiteurs de la C1-estérase, et chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans pesant ≤ 65 kg pour l'icatibant. Les conditions de conservation sont < 30°C pour la spécialité BERINERT (inhibiteur de la C1 estérase humain) et < 25°C pour les spécialités CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase humain) et FIRAZYR (icatibant).

3.6 Programme d'études

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

➔ Chez l'enfant et adolescent (études faisant partie du plan d'investigation pédiatrique)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients âgés de 12 à 17 ans atteints d'AOH de type I ou II		
KVD900-302a <i>PK Subtrial in Adolescent Patients With HAE Type I or II Participating in the KVD900-302 Trial</i> NCT05511922	Sous-étude pharmacocinétique, en ouvert, multicentrique Objectifs : Evaluer les paramètres pharmacocinétiques du sébétralstat chez des patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'AOH de type I ou II participant à l'essai KVD900-302.	06/2026
Patients âgés de 2 à 11 ans atteints d'AOH de type I ou II		
KONFIDENT-KID KVD900-303 <i>Open-Label Safety, PK, and Efficacy Trial of Sébétralstat (KVD900) in Pediatric Patients (Ages 2-11) with HAE Type I or II</i> NCT06467084	Etude de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique Objectifs : évaluer la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et l'efficacité du sébétralstat chez des enfants âgés de 2 à 11 ans.	08/2027

4. Discussion

EKTERLY (sébétralstat) est « indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ». Il s'agit d'un inhibiteur réversible compétitif de la kallikréine plasmatique, par voie orale.

On dispose des résultats d'une étude randomisée de phase III, multicentrique, testant en double aveugle versus placebo les effets du sébétralstat (aux doses 300 et 600 mg) dans le traitement à la demande, symptomatique, des crises d'AOH des adultes et des adolescents ≥ 12 ans (110 patients traités pour au moins une crise d'AOH selon la séquence assignée, dont 13 adolescents, soit 264 crises traitées). La durée estimée de l'étude pour chaque patient randomisé était d'environ 25 semaines, et comprenait le traitement de 3 crises éligibles. Cette étude a utilisé un schéma croisé (en *cross-over*) randomisant l'ordre d'administration des 3 interventions (sébétralstat 300 mg, sébétralstat 600 mg ou placebo), aboutissant à randomiser les patients selon les 6 séquences (permutations) d'administration des 3 traitements.

Au total, le sébétralstat a démontré sa supériorité en comparaison au placebo, à chacune des 2 doses (300 mg, posologie de l'AMM et 600 mg, posologie hors-AMM), selon une séquence hiérarchique, sur :

- **le délai de soulagement des symptômes dans les 12 h suivant l'administration du traitement** : sébétralstat 300 mg vs placebo : 1,61 heure, IC_{95%} [1,28 ; 2,27] vs 6,72 heures, IC_{95%} [2,33 ; non évaluable (> 12 h)] : $\Delta = 5,11$ heures, $p < 0,0001$;
- **le délai de réduction de la sévérité et le délai de résolution complète de la crise, respectivement dans les 12 h et dans les 24 h** suivant la 1ère administration du traitement.

Le temps médian global entre le début de la crise et la 1ère administration du traitement à l'étude a été de 41 [6,0 à 140] minutes.

Dans l'étude, 86 (78,2 %) patients ont reçu un traitement à la demande, et 24 patients (21,8 %) une prophylaxie à long terme (incluant bérotralstat, lanadélumab ou C1-inhibiteur). Il convient de noter que les résultats d'analyses en sous-groupes prévues au protocole selon les critères de stratification de la randomisation (traitement à inclusion : prophylaxie à long terme ou traitement à la demande uniquement) ont globalement été cohérents avec ceux observés dans la population globale mais suggèrent une quantité d'effet moindre du sébétralstat versus placebo dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » que dans le sous-groupe « traitement à la demande ». **Cependant, le faible nombre de patients dans ce sous-groupe (n=19, 17,3 % ayant eu le sébétralstat 300 mg) et l'absence de test d'interaction ne permettent pas d'étayer formellement ces résultats et de conclure de façon robuste sur l'efficacité du sébétralstat dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme ».**

Le profil de tolérance du sébétralstat apparaît globalement satisfaisant, avec néanmoins des céphalées et des troubles digestifs fréquemment rapportés, un risque d'allongement de l'intervalle QT et des interactions médicamenteuses notamment décrits dans le RCP. La spécialité fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, s'agissant d'une nouvelle substance active.

➔ Validité interne

L'étude est méthodologiquement robuste, compte-tenu :

- **du schéma en *cross-over* adapté** dans le contexte de maladie rare et d'évaluation selon des *Patients Related Outcomes* (PROs), permettant, par rapport à une étude en groupes parallèles :
 - la mise en évidence d'un même effet thérapeutique à effectifs moindres,
 - du fait d'une moindre variabilité, puisque chaque patient doit recevoir les traitements comparés, constituant ainsi son propre témoin ;

- **sous l'hypothèse d'absence d'effet période et d'effet séquence**, nécessaire pour assurer la validité des conclusions d'un schéma en *cross-over*. L'analyse des groupes de traitement sur les données poolées des interventions sur les différentes séquences n'est en effet possible que si l'état des sujets en début de chaque période (i.e., au début de l'administration de chaque traitement) est stable, et si l'effet de chaque traitement ne persiste pas dans le temps. Seul un effet période sur le critère de jugement principal a été mis en évidence ($p=0,048$, illustré aussi par les différences des patients entre périodes) mais il a été pris en compte dans l'analyse, en tant que covariable d'ajustement. En revanche, aucun effet séquence n'a été rapporté. La période de sevrage (*washout* de 48h) prévue entre chaque période a donc pu vraisemblablement éviter tout effet de recouvrement ;
- **de la pertinence des critères de jugement** (échelle d'impression globale du patient, PGI) dans cette indication, dans la mesure où :
 - l'importance d'une différence cliniquement pertinente y compris sur des mesures liées au patient est reconnue²⁹ ;
 - la définition utilisant 2 points d'amélioration sur une échelle de 7 (échelle PGI-C, critère principal d'évaluation) a reposé sur une analyse post-hoc réalisée par le laboratoire, publiée sous forme de poster et d'abstract, des données de l'essai de phase II, suggérant une corrélation entre cette réponse et l'absence de recours à un traitement de secours conventionnel. A noter néanmoins sur ces analyses que le PGI-C « *a little better* » a montré une sensibilité plus élevée mais une spécificité inférieure à celle du PGI-C « *better* » et une concordance modérée (valeurs de kappa le plus souvent entre 0,41 et 0,60) avec les critères d'amélioration clinique^{30,31} ;
- **d'un risque d'erreur de type I (alpha) contrôlé** sur la multiplicité des analyses (comparaisons multiples entre doses et analyses des critères de jugement secondaire).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- **un risque accru de perdus de vue et données manquantes** lié à la participation prolongée des patients inclus (par rapport à un essai en bras parallèles), attesté ici par :
 - un nombre déséquilibré de patients évalués sur chaque intervention, variant entre 84 (76%) et 93 (84%) sur les 110 attendus si tous avaient été traités sur l'ensemble de la séquence : un biais d'attrition ne peut être écarté,
 - des comparaisons des 3 groupes au début de chaque période montrant au fil des périodes : (1) une déperdition du nombre de patients évalués (110 en période 1, 85 en période 2 et 68 en période 3) ; (2) un score de sévérité augmenté, de 10 % des inclus en période 1 à 28 % en période 3 ; (3) un délai de prise du traitement diminué après la crise,
 - des censures potentiellement informatives, notamment liées aux évaluations manquantes ;
- **l'absence de démonstration clinique d'une équivalence des temps de résolution des symptômes, malgré un délai d'administration du traitement supposé réduit avec la voie orale, par rapport aux alternatives thérapeutiques de première intention disponibles -**

²⁹ Jeyaraman N, Jeyaraman M, Ramasubramanian S, et al. Beyond statistical significance: Embracing minimal clinically important difference for better patient care. *World J Methodol.* 2025 Mar 20;15(1):97814. doi: 10.5662/wjm.v15.i1.97814. PMID: 40115403; PMCID: PMC11525893.

³⁰ Poster Presentation at American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, February 28, 2022 ; disponible en ligne : https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/07/AAAAI_2022_PGIC_Rescue_Poster_28Feb2022_Final.pdf

³¹ Utpaul Audhya, Peter Williams, Christopher Yea, et al. Agreement of Patient Global Impression of Change With Attack Resolution or Use of Rescue Medication in Patients With Hereditary Angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 149 (2):AB170

inhibiteurs de la C1 estérase par voie IV et icatibant par voie SC - en l'absence de données comparatives ;

- **l'absence de démonstration d'une supériorité clinique en matière d'efficacité ou de tolérance en l'absence de comparaison directe ou indirecte versus CCP ;**
- un impact supplémentaire :
 - **non démontré sur la morbi-mortalité** (crises laryngées sévères notamment non éligibles au traitement),
 - **attendu sur la qualité de vie et le parcours de soins / organisation des soins**, lié à la mise à disposition d'un traitement symptomatique des crises d'AOH par voie orale, susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement, et de faciliter une auto-administration précoce dans un contexte d'urgence chez des patients éduqués, **mais restant à établir en l'absence de données disponibles ;**
- **du manque de recul d'efficacité et de tolérance à long terme à la posologie de l'AMM évaluée (300 mg).**

→ Validité externe

Il convient de noter :

- **l'absence de données robustes relatives aux crises avec atteinte laryngée**, compte-tenu du nombre très restreint de ces crises incluses (n=8), traitées par sébétralstat 300 mg (n=2), et de l'absence de donnée sur les crises laryngées sévères (non éligibles au traitement) ;
- **les limites de la voie orale en cas de crise abdominale si elle est associée à un syndrome subocclusif (vomissements) ou autres troubles de l'absorption** justifiant la voie parentérale ;
- la transposabilité des résultats dans les situations suivantes :
 - **chez les patients sous prophylaxie à long terme (bérotralstat, lanadélumab, C1-inhibiteur) : cf. ci-dessus ;**
 - **en cas AOH avec C1-inhibiteur normal** (anciennement AOH de type III) : absence de donnée, critère de non-inclusion dans l'étude (cf. RCP) ;
 - **dans des populations particulières (cf. RCP) :**
 - en population pédiatrique (≥ 12 ans) : 13 patients adolescents ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter, et 10 crises traitées à la dose approuvée (300 mg) ;
 - en population gériatrique : 5 patients (3,6 %) étaient âgés de plus de 65 ans ;
 - en cas de grossesse/allaitement, insuffisance hépatique sévère : absence de donnée.

Il convient également de noter que les données d'efficacité et de tolérance sont **limitées, à la posologie de l'AMM évaluée**. Selon le RCP, la dose recommandée est un comprimé de 300 mg, administrée dès l'apparition des premiers signes d'une crise ; une seconde dose peut être prise trois heures plus tard en cas de réponse insuffisante ou d'aggravation ou de réapparition des symptômes ; maximum deux doses sur une période de 24 heures. La posologie administrée dans l'essai de phase II (sébétralstat 600 mg en une prise) et dans l'étude d'extension en cours (KONFIDENT-S, sébétralstat 600 mg +/- 600 mg à H3) est hors AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

EKTERLY (sébétralstat) est un traitement à la demande, symptomatique, de 1^{ère} intention des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, et constitue une alternative supplémentaire aux thérapeutiques disponibles : icatibant par voie sous-cutanée et inhibiteurs de la C1-estérase humaine par voie intraveineuse.

On ne dispose pas à ce jour de données comparatives directes ou indirectes permettant de hiérarchiser la place du sébétralstat par rapport à l'icatibant ou aux inhibiteurs de la C1-estérase humaine. Bien que la voie d'administration orale dans cette indication puisse être susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement, de faciliter une auto-administration et une utilisation précoce chez des patients éduqués, il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice supplémentaire sur la qualité de vie, l'organisation et/ou le parcours de soins en l'absence de données cliniques disponibles, ni démonstration d'une efficacité au moins équivalente aux alternatives thérapeutiques.

Il convient de noter :

- l'absence de démonstration d'efficacité dans le traitement de la crise laryngée à la posologie de l'AMM, en l'absence de données robustes relatives à ces atteintes ;
- des limites à l'administration par voie orale en cas de crise abdominale si elle est compliquée de syndrome subocclusif (vomissements) ou autres troubles de l'absorption médicamenteuse, justifiant l'utilisation d'alternatives thérapeutiques par voie parentérale ;
- des résultats d'analyses en sous-groupes suggérant une quantité d'effet moindre du sébétralstat versus placebo chez les patients sous prophylaxie à long terme (bérotralstat, lanadélumab, C1-inhibiteur) que chez les patients traités uniquement à la demande, mais de transposabilité limitée au regard de faibles effectifs de patients et de l'absence de test d'interaction, ne permettant pas d'étayer formellement ces résultats et de conclure de façon robuste sur l'efficacité du sébétralstat dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » ;
- l'absence de donnée d'utilisation d'EKTERLY (sébétralstat) chez les patients atteints d'AOH à C1-inhibiteur normal (critère de non-inclusion dans l'étude) (Cf. RCP) ;
- des données restant limitées chez les patients adolescents (faibles effectifs) ;
- un manque de recul d'efficacité et de tolérance à long terme à la posologie de l'AMM évaluée.

Le profil de tolérance d'EKTERLY (sébétralstat) apparaît acceptable. Des céphalées et troubles digestifs ont été fréquemment rapportés, un risque d'allongement de l'intervalle QT et certaines interactions médicamenteuses justifiant une adaptation posologique sont notamment décrits dans le RCP. La spécialité fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, s'agissant d'une nouvelle substance active.

Le choix du traitement de la crise d'AOH sera guidé selon la situation clinique (notamment localisation de la crise), le profil de tolérance, les modalités d'administration et les préférences du patient, en gardant à sa disposition un traitement injectable. L'utilisation d'EKTERLY (sébétralstat) doit être encadrée au sein d'un programme d'éducation thérapeutique pour l'AOH.

La Commission rappelle que les traitements de la crise d'AOH seront d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés précocement, et qu'une crise d'AOH avec atteinte de la face et des voies aériennes supérieures constitue une urgence thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital.

Elle souligne qu'aucune donnée robuste n'a démontré l'efficacité du sébétralstat à la posologie de l'AMM lorsque l'atteinte laryngée est constituée (données disponibles avec des alternatives thérapeutiques).

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

- ➔ Les crises sévères d'AOH peuvent engager le pronostic vital en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures en l'absence de traitement spécifique, ou entraîner un retentissement majeur (conséquences fonctionnelles en lien avec une crise périphérique, crises douloureuses abdominales, absentéisme scolaire ou professionnel, etc.), altérant la qualité de vie des patients.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'une option thérapeutique complémentaire de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), en alternative supplémentaire à l'icatibant et aux inhibiteurs de la C1-estérase humaine, dans le traitement symptomatique des crises d'AOH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, selon la situation clinique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté (maladie orpheline) ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte-tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
 - d'un impact supplémentaire restant à établir, en l'absence de données cliniques disponibles sur l'organisation des soins / le parcours de soins et de vie pour le patient ou son entourage, relativement aux commodités d'emploi du traitement par voie orale, susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement et de faciliter une auto-administration précoce dans un contexte d'urgence ;

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EKTERLY 300 mg (sébétralstat), comprimé enrobé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EKTERLY 300 mg (sébétralstat), comprimé enrobé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM 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 besoin médical partiellement couvert dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'AOH chez les patients adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ;
- des résultats de l'étude de phase III KONFIDENT, randomisée, en *cross-over*, en double-aveugle, ayant démontré la supériorité du sébétralstat en comparaison au placebo, dans le traitement symptomatique des crises d'AOH des adultes et des adolescents ≥ 12 ans, selon une séquence hiérarchique, sur :
 - le délai de soulagement des symptômes dans les 12 heures suivant la 1ère administration du traitement,
 - le délai de réduction de la sévérité et le délai de résolution complète de la crise, respectivement dans les 12 heures et dans les 24 heures suivant la 1ère administration du traitement ;
- de la mise à disposition d'un traitement par voie orale, susceptible d'améliorer l'acceptabilité du traitement, et de faciliter une auto-administration précoce dans un contexte d'urgence chez des patients éduqués ;
- d'un profil de tolérance du sébétralstat apparaissant globalement acceptable, mais marqué notamment par des céphalées et troubles digestifs fréquemment rapportés, un risque d'allongement de l'intervalle QT et des interactions médicamenteuses ;

mais au regard :

- de l'absence de données comparatives directes ou indirectes permettant de confirmer ou non un bénéfice clinique supplémentaire du sébétralstat par rapport à l'icatibant ou aux inhibiteurs de la C1-estérase humaine, et ce en l'absence d'un contexte de développement concomitant ;
- de l'absence de démonstration d'efficacité en cas d'atteinte laryngée à la posologie de l'AMM, compte-tenu du nombre très restreint de crises laryngées incluses et de la non-éligibilité au traitement des crises laryngées sévères dans l'essai pivot de phase III KONFIDENT ;
- des limites de la voie orale en cas de crise abdominale si elle est associée à un syndrome sub-occlusif (vomissements) ou autres troubles de l'absorption médicamenteuse ;
- des résultats d'analyses en sous-groupes suggérant une quantité d'effet moindre du sébétralstat versus placebo chez les patients sous prophylaxie à long terme (bérotralstat, lanadélumab, C1-inhibiteur) que chez les patients traités uniquement à la demande, mais de transposabilité limitée au regard de faibles effectifs de patients et de l'absence de test d'interaction, ne permettant pas de conclure de façon robuste sur l'efficacité du sébétralstat dans le sous-groupe « prophylaxie à long terme » ;
- d'un impact supplémentaire par rapport aux comparateurs :
 - non démontré sur la morbi-mortalité,
 - restant à établir, en l'absence de données disponibles, sur la qualité de vie et le parcours de soins / organisation des soins, au regard de la praticité du mode d'administration par voie orale ;
- des données d'efficacité et de tolérance limitées chez les adolescents, en raison du faible nombre de patients inclus ;
- du manque de recul à long terme à la posologie de l'AMM ;

la Commission considère que EKTERLY 300 mg (sébétalstat), comprimé enrobé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.5 Population cible

La population cible de EKTERLY (sébétalstat) correspond aux patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant recours à un traitement symptomatique des crises aiguës d'AOH.

D'après l'étude Epi-AOH75³², l'extrapolation du taux standardisé d'AOH de type I et 2 à Paris en 2016 a estimé à 1 565 le nombre de patients avec AOH de type I et II en France métropolitaine. Le CREAK a récemment identifié l'ensemble des patients atteints d'AOH à C1-inhibiteur normal, soit 287 patients⁷. Le nombre de patients atteints d'AOH serait donc au total de l'ordre de 1 850 patients en France.

Selon l'INSEE (INSEE, 2024)³³, 7,6 % de la population française est âgée de 12 à 17 ans et 79,1 % est âgée de plus de 18 ans. Sur cette base, la population cible de EKTERLY (sébétalstat) est estimée à 1 600 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus.

La population cible est estimée à environ 1 600 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission rappelle que la décision d'instaurer le traitement par sébétalstat administré par voie orale doit être prise par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'AOH (cf. RCP).

³² S. Gonzalez Chiappe, L. Bouillet, O. Fain, et al. Prévalence de l'angioedème héréditaire de types 1 et 2 à Paris en 2016 (étude EPI-AOH75), La Revue de Médecine Interne, Volume 39, Supplément 1, 2018, Pages A110-A111 ; [Prévalence de l'angioedème héréditaire de types 1 et 2 à Paris en 2016 \(étude EPI-AOH75\)](#)

³³ INSEE. Pyramide des âges (population totale par sexe et âge France et France métropolitaine) au 1^{er} janvier 2024. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192>

6. Annexes

Annexe 1. Etude KONFIDENT : comparaison des 3 groupes de traitement selon la période – Données du laboratoire, KVD900-301: Full Analysis Set

	sebetralstat 300 mg	sebetralstat 600 mg	placebo	Total
Baseline PGI-S score				
Period 1	31	42	36	110
Mean (SD)	1.6 (0.62)	1.7 (0.79)	1.6 (0.81)	1.6 (0.74)
Period 2	28	25	32	85
Mean (SD)	1.9 (0.76)	1.7 (0.69)	1.8 (0.82)	1.8 (0.76)
Period 3	26	26	16	68
Mean (SD)	1.9 (0.95)	2.0 (0.92)	1.8 (0.98)	1.9 (0.94)
Baseline PGI-S category, n (%)				
Period 1				
None	0	0	2 (5.6)	2 (1.8)
Mild	15 (46.9)	21 (50.0)	15 (41.7)	51 (46.4)
Moderate	14 (43.8)	15 (35.7)	16 (44.4)	45 (40.9)
Severe	2 (6.3)	5 (11.9)	2 (5.6)	9 (8.2)
Very Severe	0	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (1.8)
Missing	1 (3.1)	0	0	1 (0.9)
Period 2				
None	0	0	0	0
Mild	10 (34.5)	11 (44.0)	13 (40.6)	34 (39.5)
Moderate	12 (41.4)	11 (44.0)	13 (40.6)	36 (41.9)
Severe	6 (20.7)	3 (12.0)	5 (15.6)	14 (16.3)
Very Severe	0	0	1 (3.1)	1 (1.2)
Missing	1 (3.4)	0	0	1 (1.2)
Period 3				
None	0	0	0	0
Mild	11 (42.3)	9 (34.6)	8 (50.0)	28 (41.2)
Moderate	9 (34.6)	8 (30.8)	4 (25.0)	21 (30.9)
Severe	4 (15.4)	8 (30.8)	3 (18.8)	15 (22.1)
Very Severe	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (6.3)	4 (5.9)
Baseline Composite VAS score				
Period 1				
n	31	41	36	108
Mean (SD)	22.8 (13.30)	27.7 (20.04)	28.5 (17.44)	26.5 (17.46)
Median	20.3	23.3	24.5	22.8
Q1, Q3	13.3, 34.3	13.7, 34.7	16.0, 37.7	14.2, 36.2
Min, Max	4, 49	1, 77	3, 79	1, 79
Period 2				
n	28	25	32	85
Mean (SD)	34.2 (25.16)	28.4 (18.62)	31.3 (24.58)	31.4 (23.04)
Median	29.5	31.7	21.3	27.0
Q1, Q3	17.0, 47.8	14.7, 43.0	14.5, 40.7	14.7, 44.7
Min, Max	0, 88	1, 66	4, 92	0, 92

	sebetralstat 300 mg	sebetralstat 600 mg	placebo	Total
Period 3				
n	26	26	16	68
Mean (SD)	29.4 (19.90)	34.5 (26.82)	29.0 (25.69)	31.3 (23.89)
Median	23.5	26.7	19.8	23.0
Q1, Q3	15.0, 43.7	12.7, 55.7	10.2, 44.7	12.8, 51.3
Min, Max	1, 69	0, 94	0, 82	0, 94
Time from onset of the first attack to the first IMP administration (minutes)				
Period 1				
n	32	42	36	110
Mean (SD)	85.5 (144.47)	127.0 (192.12)	208.5 (295.86)	141.6 (224.52)
Median	24.5	43.0	96.0	43.5
Q1, Q3	9.0, 86.0	6.0, 136.0	11.0, 310.0	7.0, 155.0
Min, Max	0, 634	0, 889	3, 1325	0, 1325
Period 2				
n	28	25	32	85
Mean (SD)	113.3 (136.15)	171.3 (295.47)	80.5 (123.40)	118.0 (194.71)
Median	68.5	73.0	16.5	41.0
Q1, Q3	7.0, 170.5	5.0, 179.0	6.0, 108.0	6.0, 142.0
Min, Max	2, 568	2, 1383	0, 571	0, 1383
Period 3				
n	26	26	16	68
Mean (SD)	90.8 (136.82)	147.0 (303.18)	128.5 (224.55)	121.2 (230.65)
Median	36.0	21.5	35.5	33.0
Q1, Q3	5.0, 124.0	3.0, 125.0	3.5, 112.0	3.0, 124.5
Min, Max	1, 503	0, 1327	1, 705	0, 1327
Baseline primary attack locations, n (%)				
Period 1				
Head/Face/Neck	4 (12.5)	5 (11.9)	4 (11.1)	13 (11.8)
Torso	3 (9.4)	1 (2.4)	2 (5.6)	6 (5.5)
Arms/Hands	9 (28.1)	11 (26.2)	12 (33.3)	32 (29.1)
Genitals	1 (3.1)	3 (7.1)	1 (2.8)	5 (4.5)
Legs/Feet	7 (21.9)	6 (14.3)	8 (22.2)	21 (19.1)
Abdomen	10 (31.3)	26 (61.9)	14 (38.9)	50 (45.5)
Larynx/Throat	0	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (1.8)
Period 2				
Head/Face/Neck	2 (6.9)	0	3 (9.4)	5 (5.8)
Torso	0	1 (4.0)	2 (6.3)	3 (3.5)
Arms/Hands	14 (48.3)	9 (36.0)	5 (15.6)	28 (32.6)
Genitals	1 (3.4)	1 (4.0)	1 (3.1)	3 (3.5)
Legs/Feet	9 (31.0)	8 (32.0)	5 (15.6)	22 (25.6)
Abdomen	8 (27.6)	9 (36.0)	19 (59.4)	36 (41.9)
Larynx/Throat	2 (6.9)	0	2 (6.3)	4 (4.7)
Period 3				
Head/Face/Neck	3 (11.5)	6 (23.1)	2 (12.5)	11 (16.2)
Torso	2 (7.7)	3 (11.5)	1 (6.3)	6 (8.8)

	sebetralstat 300 mg	sebetralstat 600 mg	placebo	Total
Arms/Hands	6 (23.1)	6 (23.1)	4 (25.0)	16 (23.5)
Genitals	0	0	1 (6.3)	1 (1.5)
Legs/Feet	6 (23.1)	9 (34.6)	4 (25.0)	19 (27.9)
Abdomen	17 (65.4)	7 (26.9)	4 (25.0)	28 (41.2)
Larynx/Throat	0	1 (3.8)	1 (6.3)	2 (2.9)
Baseline primary pooled attack locations, n (%)				
Period 1				
Laryngeal	0	1 (2.4)	1 (2.8)	2 (1.8)
Abdominal only	9 (28.1)	19 (45.2)	11 (30.6)	39 (35.5)
Subcutaneous only	21 (65.6)	15 (35.7)	21 (58.3)	57 (51.8)
Abdominal and Sub-cutaneous	1 (3.1)	7 (16.7)	3 (8.3)	11 (10.0)
Missing	1 (3.1)	0	0	1 (0.9)
Period 2				
Laryngeal	2 (6.9)	0	2 (6.3)	4 (4.7)
Abdominal only	4 (13.8)	8 (32.0)	15 (46.9)	27 (31.4)
Subcutaneous only	19 (65.5)	16 (64.0)	12 (37.5)	47 (54.7)
Abdominal and Sub-cutaneous	3 (10.3)	1 (4.0)	3 (9.4)	7 (8.1)
Missing	1 (3.4)	0	0	1 (1.2)
Period 3				
Laryngeal	0	1 (3.8)	1 (6.3)	2 (2.9)
Abdominal only	11 (42.3)	5 (19.2)	3 (18.8)	19 (27.9)
Subcutaneous only	9 (34.6)	18 (69.2)	11 (68.8)	38 (55.9)
Abdominal and Sub-cutaneous	6 (23.1)	2 (7.7)	1 (6.3)	9 (13.2)
Baseline primary pooled attack locations, n (%)				
Period 1				
Neck and Above	4 (12.5)	6 (14.3)	5 (13.9)	15 (13.6)
Abdominal	10 (31.3)	23 (54.8)	14 (38.9)	47 (42.7)
Other	17 (53.1)	13 (31.0)	17 (47.2)	47 (42.7)
Missing	1 (3.1)	0	0	1 (0.9)
Period 2				
Neck and Above	4 (13.8)	0	5 (15.6)	9 (10.5)
Abdominal	7 (24.1)	9 (36.0)	17 (53.1)	33 (38.4)
Other	17 (58.6)	16 (64.0)	10 (31.3)	43 (50.0)
Missing	1 (3.4)	0	0	1 (1.2)
Period 3				
Neck and Above	3 (11.5)	6 (23.1)	3 (18.8)	12 (17.6)
Abdominal	15 (57.7)	7 (26.9)	3 (18.8)	25 (36.8)
Other	8 (30.8)	13 (50.0)	10 (62.5)	31 (45.6)

EKTERLY 300 mg, 22 avril 2026

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr