



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 janvier 2012

FIRAZYR 30 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 1 seringue de 3 ml, code CIP : 387 368-0

Laboratoire SHIRE France SA

DCI	icatibant acétate
Code ATC (libellé)	B06AC02 (médicament utilisé dans les angioedèmes héréditaires)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste I Médicament inscrit sur la liste rétrocession. Médicament orphelin.
AMM (procédure) et Rectificatif(s) majeur(s)	11/07/2008 (AMM centralisée) Dernier rectificatif 01/12/2011
Motif de d'examen	Modification des conditions d'inscription

01 Contexte

Lors de l'inscription de FIRAZYR (avis en date du 29 octobre 2008), la Commission de la transparence avait émis un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM assorti de la recommandation suivante : « Compte tenu du caractère d'urgence des crises d'AOH, la commission considère que la mise à disposition de FIRAZYR en seringue auto-injectable par les patients serait justifiée ».

Dans ce contexte, les laboratoires SHIRE ont notamment déposé les résultats d'une étude de phase IIIb, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FIRAZYR dans le cadre d'une auto-administration, qui ont conduit à une modification du RCP autorisant désormais l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions (cf. paragraphe 3 « Posologie »).

02 Indication thérapeutique (RCP)

« FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase) »

03 Posologie

Les modifications apportées à ce paragraphe depuis le précédent avis de la commission apparaissent en gras.

« La voie d'administration de Firazyr est la voie sous-cutanée, de préférence dans la région abdominale.

Firazyr doit être administré sous la supervision d'un professionnel de santé.

En cas d'auto-administration ou d'administration par une tierce personne, une formation préalable sur la technique de l'injection sous-cutanée devra avoir été dispensée par un professionnel de santé. La décision de recourir à l'auto-administration de Firazyr revient exclusivement au médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des angio-œdèmes héréditaires (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les patients souffrant d'œdèmes laryngés doivent être pris en charge au sein d'un établissement médical approprié après l'injection jusqu'à ce que le médecin juge que leur sortie peut avoir lieu en toute sécurité.

Chaque seringue de Firazyr est à usage unique.

Posologie :

La dose recommandée est une injection unique de Firazyr 30 mg en sous-cutané.

Firazyr, solution injectable, doit être injecté lentement en raison du volume à administrer (3 ml).

Dans la majorité des cas, une seule injection de Firazyr suffit à traiter une crise. En cas de soulagement insuffisant ou de récurrence des symptômes, une deuxième injection de Firazyr peut être administrée 6 heures plus tard. Si la deuxième injection produit un soulagement insuffisant ou en cas de récurrence des symptômes, une troisième injection de Firazyr peut être administrée de nouveau 6 heures plus tard. Il convient de ne pas dépasser 3 injections

de Firazyr sur une période de 24 heures. Lors des essais cliniques, 8 injections de Firazyr par mois ont été administrées au maximum.

Patients âgés : Des données limitées sont disponibles sur les patients de plus de 65 ans. Il a été démontré que les patients âgés présentent une exposition systémique accrue à l'icatibant. L'importance de ceci en termes d'innocuité de Firazyr est inconnue (voir rubrique 5.2 du RCP).

Troubles hépatiques : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles hépatiques.

Troubles rénaux : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant de troubles rénaux.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de Firazyr chez l'enfant de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données pédiatriques disponibles. »

04 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 29 octobre 2008 (Inscription)

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients ayant des crises aiguës d'AOH (avec une carence en inhibiteur de la C1 estérase) est faible du fait de leur nombre restreint.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares¹).

D'après les résultats des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité FIRAZYR en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité FYRAZYR apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié. Ce d'autant que le produit n'est pas auto-administrable par le patient.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FIRAZYR dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.»

05 Analyse des données disponibles

¹ Plan national Maladies Rares 2005-2008. Ministère de la santé et de la protection sociale. 20 novembre 2004

05.1 Nouvelles données cliniques disponibles

Le laboratoire a déposé les résultats de deux nouvelles études.

Etude de phase III FAST 3 (HGT-FIR-054) :

Cette étude comparant l'icatibant 30 mg versus placebo, randomisée en double aveugle, a évalué l'efficacité de l'icatibant en termes de délai médian (heures) jusqu'à l'amélioration du symptôme (réduction du score de VAS de 50%) estimée par les patients au cours de la première crise (critère principal).

Elle a été réalisée chez 92 patients adultes avec angio-œdème héréditaire (AOH) de type I ou II avec antécédents de crise d'AOH cutanée, abdominale d'intensité modérée à sévère, ou avec antécédents de crise laryngée d'intensité légère à modérée, présentant un symptôme primaire² ≥ 30 mm sur l'EVA et pouvant être traités dans les 6 heures suivant le début de la crise. Les patients avec antécédents de crise laryngée sévère ont été suivis indépendamment en ouvert (n=4).

Après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme chez les patients avec une première crise d'angio-œdème cutanée ou abdominale (modérée à sévère) ou laryngée (faible à modérée) a été observée entre FIRAZYR 30 mg et placebo (ITT) : 2 heures versus 18,5 heures, $p < 0,001$.

Chez les 4 patients avec antécédents de crise d'angio-œdème laryngée sévère suivis en ouvert, un délai médian d'amélioration du symptôme primaire de 2,3 heures a été observé.

Etude de phase IIIb (JE049-3101) :

Cette étude ouverte a évalué la tolérance et l'efficacité de l'icatibant administré par auto-injection sous-cutanée chez 52 patients avec antécédents d'AOH de type I ou II.

Après une injection, le délai médian d'amélioration du symptôme observé (*per-protocole*) a été de 2 heures chez les patients non-naïfs de traitement (n=44) et de 4 heures chez les patients naïfs (n=8).

Les résultats de cette étude ont conduit à une modification du RCP autorisant désormais l'auto-administration de FIRAZYR sous certaines conditions.

05.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

Dans l'étude HGT-FIR-054, des effets indésirables ont été observés chez 43,9% (43/98) des patients : 41,3% (19/46) des patients du groupe icatibant et 52,2% (24/46) du groupe placebo. En dehors des récurrences et des aggravations d'AOH, les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées rencontrées chez 4,3% des patients du groupe icatibant et 6,5% du groupe placebo.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les patients avec antécédents de crise laryngée sévère suivis en ouvert.

Dans l'étude JE049-3101, des effets indésirables ont été observés chez 32,1% (18/56) des patients : 33,3% (16/48) des patients non-naïfs et 25% (2/8) des patients naïfs de traitement. En dehors des récurrences et des aggravations d'AOH, les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées rencontrées chez 1 patient de chaque groupe et des douleurs abdominales observées chez 1 patient non-naïf.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

05.3 Place dans la stratégie thérapeutique^{3,4}

² Symptôme initial et prédominant

³ Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

⁴ EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

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

Les œdèmes peuvent toucher la sphère digestive et donner un syndrome pseudo-occlusif responsable de douleurs importantes parfois associé à une ascite et à une hypovolémie. L'atteinte laryngée peut mettre en jeu le pronostic vital.

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, due à la bradykinine libérée en excès en raison du déficit en inhibiteur de la C1-estérase.

Le traitement actuel repose sur le traitement de fond en prophylaxie pour prévenir les crises, la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les **corticoïdes sont inefficaces.**

- le traitement de fond est un androgène (danazol),
- le **traitement des crises** modérées repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL, hors AMM) ; le traitement des crises **sévères (laryngées)** repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT) ou de conestat alpha (RUCONEST) ou sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR).

05.4 Conclusion

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 29 octobre 2008 mais répondent à la demande de la Commission relative à la nécessité d'une mise à disposition de FIRAZYR pour une administration en auto-injection.

06 Réévaluation du Service Médical Rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Le service médical rendu par FIRAZYR reste important dans l'indication de l'AMM.

07 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>