



Pour plus d'informations concernant les génériques de ce médicament, se référer au document veille JP.

## INDICATIONS AMM

- Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) **chez l'adulte** (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)

**AMM européenne**

■ **Firazyr®** : 11/07/2008

**Avis HAS/CT**

■ **Firazyr®** : 29/10/2008 ; 04/01/2012 (auto-administration) ;  
25/07/2018 (réévaluation)

**Agrément aux collectivités**

■ **Firazyr®** : JO 21/05/2009 ; JO 26/10/2018 (changement de laboratoire)

**Liste en sus**

■ **Firazyr®** : JO 29/09/2009

Nouvel avis CT du 19/09/2018 : le SMR reste **important** mais, compte tenu des nouvelles données cliniques disponibles observées en vie réelle (efficacité de FIRAZYR® majoritairement en 1 seule injection SC), de l'absence de nouveau signal de tolérance, de la praticité de son mode d'administration dans un contexte d'urgence, la Commission estime que FIRAZYR®, comme BERINERT®, apporte une **ASMR modérée (III)** dans la prise en charge de la crise d'angioedème chez l'adulte (pour rappel, en 2008, la HAS avait attribué une ASMR mineure (IV)).

### **Pertinence scientifique :**

L'efficacité et la tolérance de FIRAZYR® ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III randomisées (FAST 1 et 2) chez des patients présentant un angioedème héréditaire.

Dans l'étude FAST 1 (n=56), après une injection, aucune différence significative par rapport au placebo, n'a été observée en termes de délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angioedème cutané ou abdominal : 2,5 heures versus 4,6 heures.

Dans l'étude FAST 2 (n=74), après une injection, une différence significative du délai médian d'amélioration du symptôme « primaire » chez les patients avec une première crise d'angioedème cutané ou abdominal a été observée par rapport à l'acide tranexamique: 2 heures versus 12 heures, p<0,001.

-**Etude FAST-3** (n=98), L'étude FAST-3 était une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'icatibant 30 mg ou le placebo en injection sous-cutanée. Un sous-groupe de patients de cette étude présentait des crises aiguës d'AOH malgré l'administration d'androgènes, d'antifibrinolytiques ou d'inhibiteurs de C1. Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, évalué par le score composite en 3 items d'une échelle visuelle analogique (EVA-3), consistant en évaluations de l'œdème cutané, de la douleur cutanée et de la douleur abdominale. Dans ces études, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été plus court chez les patients traités par l'icatibant (2,0, 2,5 et 2,0 heures, respectivement) par rapport à l'acide tranexamique (12,0 heures) et au placebo (4,6 et 19,8 heures). L'effet du traitement par l'icatibant a été confirmé par les critères d'efficacité secondaires.

► Dans une analyse intégrée de ces études de **phase III contrôlées**, le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes et jusqu'au début du soulagement du symptôme primaire ont été similaires quels que soient la tranche d'âge, le sexe, les particularités ethniques, le poids et l'utilisation ou non d'androgènes ou d'antifibrinolytiques.

La réponse a également été uniforme lors des crises répétées dans les **phases III contrôlées**. Au total, 237 patients ont été traités par 1386 doses d'icatibant 30 mg pour 1278 crises aiguës d'AOH. Pour les 15 premières crises traitées par Firazyr® (1114 doses pour 1030 crises), on a décrit un délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes similaire entre les crises (2,0 à 2,5 heures). 92,4 % de ces crises d'AOH ont été traitées par une dose unique de Firazyr®.

-208 patients ont été traités dans la phase **d'extension en ouvert** (FAST 1-2-3) avec un total de 1149 crises séparées. Les résultats en termes d'efficacité ont été similaires à ceux ayant été obtenus dans les phases contrôlées. **La majorité des crises a nécessité une seule dose d'icatibant.**

Au total, 66 patients présentant des crises d'AOH **touchant le larynx** ont été traités dans ces phases III contrôlées. Les résultats ont **été similaires** à ceux observés chez les patients ayant présenté des crises d'AOH non laryngé en termes de délai jusqu'au début du soulagement des symptômes.

Nouvelles données cliniques disponibles : une analyse post hoc de la période contrôlée et de la période d'extension en ouvert de l'étude FAST-3, 4 études observationnelles rétrospectives réalisées à partir du registre international IOS (Icatibant Outcome Survey). Une mise en perspective des résultats de la période contrôlée de l'étude FAST-3 avec les résultats observés à partir du registre IOS sur les crises non laryngées entre Juillet 2009 et Mars 2013 montre un délai médian entre l'injection d'icatibant et le **début de la crise plus court en vie réelle** (2,0 h vs 6,5 h), de même que le délai de **résolution du symptôme** (3,5 vs 8,0 h) et une **durée de la crise plus courte en vie réelle** (7,3 h vs 16,9 h).

**HAS/CT : Publication d'un rapport d'évaluation** des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, dont l'objectif était de **réévaluer le SMR et l'ASMR de certaines indications** des spécialités indiquées dans l'angioedème héréditaire. Les extensions récentes en pédiatrie pour FIRAZYR® et RUCONEST® n'ont pas été incluses dans le champ de la réévaluation et feront l'objet d'avis séparés.

*Lumry WR et al, 2011 (étude FAST-3/HGT-FIR-054) ; Bas M et al, 2012, 2013 ; Malbrán A et al, 2014. CHMP 20/02/2014 Assessment report //EMA /H/C/000899/II/0024/G: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000899/WC500168338.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000899/WC500168338.pdf)*

- Traitement symptomatique des crises aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) **chez l'adolescent et l'enfant de plus de 2 ans** (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase)

**AMM européenne** ■ **Firazyr®** : 19/10/2017  
**Avis HAS/CT** ■ **Firazyr®** : 25/07/2018  
**Agrément aux collectivités** ■ **Firazyr®** : JO 05/02/2019  
**Liste en sus** ■ **Firazyr®** : JO 05/02/2019

Le SMR est **important** et FIRAZYR® n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge de la crise d'angioedème **chez l'adolescent et l'enfant ≥ 2 ans** (FIRAZYR® représente une **alternative** à BERINERT® et à CINRYZE® chez l'enfant ≥ 2 ans et chez l'adolescent).

**Pertinence scientifique :**

► Etude de phase III **HGT-FIR-086** (*Farkas H et al, 2017*), ayant inclus 32 patients, en ouvert, non randomisée, un seul bras (0,4 mg/kg de poids corporel jusqu'à une dose maximale de 30 mg d'icatibant). Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'au début du soulagement des symptômes, mesuré à l'aide d'un score composite d'évaluation des symptômes. Le délai jusqu'au soulagement des symptômes était défini comme la durée (en heures) nécessaire pour observer une amélioration de 20 % des symptômes. Globalement, le délai médian jusqu'au début du soulagement des symptômes a été de 1h (IC à 95 % : 1,0 ; 1,1 heure). Une heure et 2h après le traitement, un début de soulagement des symptômes a été observé chez 50 % et 90 % respectivement des patients. Globalement, le délai médian jusqu'aux symptômes minimaux (moment le plus proche après le traitement où tous les symptômes étaient légers ou absents) était de 1,1h (IC à 95 % : 1,0 ; 2,0 heures).

**SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES  
UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISEE A UN TEMPS T**

- Traitement des angioedèmes bradykiniques induits par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :

**ICATIBANT**

Nom commercial :

**FIRAZYR® et génériques**

OMEDIT IDF 2021

Version : 10

Création : Octobre 2009  
 Révision : Décembre 2021

**Avis négatif de l'ANSM en juillet 2016 pour la mise en place d'une RTU dans cette indication.**

**ANSM/Retour sur la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé (7 juillet 2016) :** Lors de sa séance du **21 avril 2016**, la Commission a rendu un **avis négatif** sur la mise en place d'une RTU pour les spécialités Firazyr® (icatibant) et Berinert® (inhibiteur de la C1 estérase humaine) dans cette indication.

Etant donné les difficultés que représentent la prise en charge de cette pathologie à la fois en termes de diagnostic et de traitement, la Commission a exprimé son souhait de réexaminer le dossier si de nouvelles données étaient disponibles.

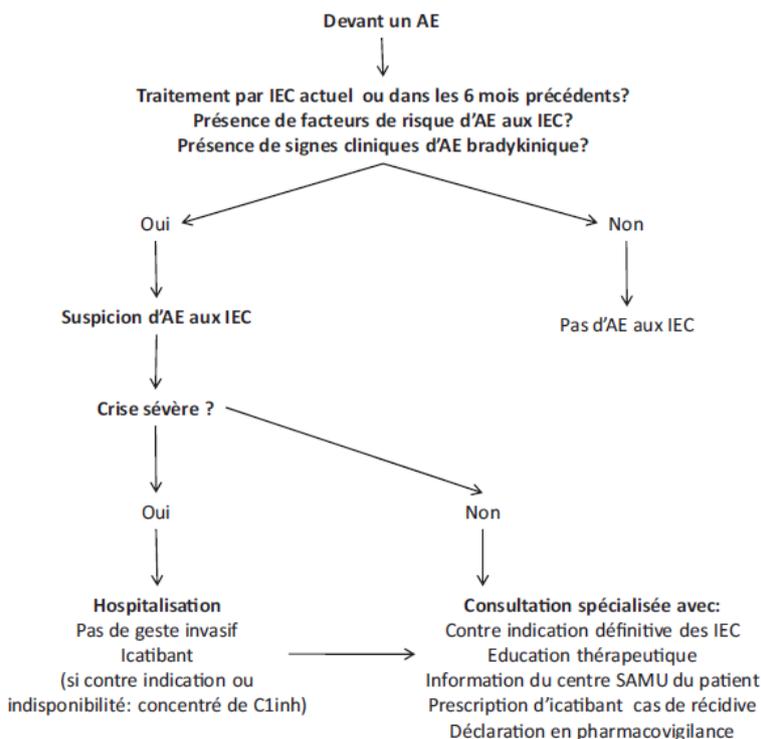
L'ANSM a engagé des discussions avec le centre de référence sur la prise en charge des angioœdèmes (CREAK) sur la possibilité de mettre en place :

- une **analyse rétrospective** des données disponibles sur la prise en charge des cas d'angioœdèmes liés au IEC en France,
- des **études prospectives** évaluant Firazyr® et Berinert® dans cette indication.

**ANSM 29/10/2015 : sursis à statuer sur la mise en place d'une RTU** dans cette indication, **dans l'attente de données complémentaires** (notamment sur Firazyr®) **et d'un éclairage du CREAK** (Centre de référence national des angioœdèmes) (*avis de la commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°20 du 29/10/2015*)

**Pertinence scientifique**

► Algorithme de prise en charge des angioœdèmes aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (*Nosbaum et al. 2013*) :



**Recommandations du centre de références national des angioœdèmes (AE)**

Les AE secondaires aux IEC sont potentiellement fatals en l'absence de traitement spécifique.

En l'absence de consensus, le CREAK a décidé en 2012 d'établir des recommandations élaborées par un groupe d'experts. Les experts recommandent « en cas de crise, une surveillance en milieu hospitalier de

plusieurs heures. L'usage des traitements spécifiques des AE bradykiniques est justifié en cas de crises grave ». (Nosbaum et al. 2013)

► La firme pharmaceutique a présenté en 2014 au CHMP des données provenant d'une **étude sur 27 patients** atteints d'angioédèmes provoquée par les IEC. Dans l'étude, les patients ont reçu soit du Firazyr® soit le traitement standard (corticostéroïde et antihistaminique). Le critère principal d'efficacité était le temps nécessaire pour que les symptômes du patient disparaissent. (EMA/ CHMP 06/2014)

Sur la base de l'examen des données et de la réponse du laboratoire à la liste de questions du CHMP, le CHMP a conclu à titre provisoire que **Firazyr® ne pouvait pas être approuvé dans cette indication**. En effet, suite à une inspection de l'un des sites d'étude, le CHMP a émis des réserves sur la façon dont l'étude a été menée et donc, **sur la fiabilité des résultats de l'étude**. Dans sa lettre de notification de l'Agence du retrait de la demande, la firme a déclaré que sa décision de retirer sa demande était fondée sur l'avis du CHMP que les données fournies jusqu'ici ne suffisent pas à répondre aux préoccupations du CHMP et que des **données supplémentaires sont nécessaires**. (Étude HGT-FIR-096 : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01919801>).

► L'utilisation des traitements approuvés pour le traitement des poussées aiguës d'angioédème héréditaire a abouti à une résolution rapide des symptômes et l'évitement de l'intubation. (Culley, DiBridge, et Wilson 2015)

► Lorsque les crises sont graves, les traitements prescrits dans les formes héréditaires doivent être utilisés. (Fain et al. 2015)

► Etude de BRAS (2015) multicentrique de phase 2 (faible effectif : n = 27), comparant une prise en charge des AO induits par les IEC à une prise en charge « classique » par corticoïdes + antiH1. Le critère principal était le délai avant résolution de l'œdème, et sur ce critère, l'icatibant a été plus efficace que la prise en charge usuelle (8h vs 27h). Cette étude a été financée de façon mixte par le laboratoire et un fonds de recherche allemand.

**A NOTER :** le CREAK propose un numéro d'urgence et un service d'aide au diagnostic et à la prise en charge de ce type d'angioédèmes.

## Références

- Baş M. Clinical efficacy of icatibant in the treatment of acute hereditary angioedema during the FAST-3 trial. Expert Rev Clin Immunol. 2012 Nov;8(8):707-17.
- Baş M, Greve J, Hoffmann TK et al, Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study. Allergy. 2013 Nov;68(11):1452-9.
- Bowen T, Cicardi M, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Jul 28;6(1):24.
- Cicardi M et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532-41. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Oct 7;363(15):1486.
- Farkas H, et al. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema, J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Nov - Dec;5(6):1671-1678.e2.
- Lumry WR, Li HH, Levy RJ et al, Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B<sub>2</sub> receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Dec;107(6):529-37.
- Malbrán A, Riedl M, Ritchie B et al, Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial. Clin Exp Immunol. 2014 Aug;177(2):544-53.
- Nosbaum A, Bouillet L, Floccard B, Javaud N et al, Groupe d'experts du CREAK; French National Center for Angioedema ; Management of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema: recommendations from the French National Center for Angioedema, Rev Med Interne. 2013 Apr;34(4):209-13.