

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur les *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

CINRYZE^{MD} – CONCENTRÉ PLASMATIQUE HUMAIN DE L'INHIBITEUR DE LA C1 ESTÉrase

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires.

Cinryze^{MD} est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire.

La littérature scientifique a démontré qu'une prophylaxie avec Cinryze^{MD} entraîne une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire comparativement à un placebo. De plus, la qualité de vie était significativement améliorée chez les patients ayant reçu Cinryze^{MD} en prévention de routine comparativement à celle des patients ayant reçu un placebo.

Au total, 262 patients ont été exposés à Cinryze^{MD} par l'intermédiaire de plus de 14 500 injections au cours des études cliniques. L'effet indésirable le plus souvent observé était une éruption cutanée, décrite de manière non spécifique. Entre 2008 et 2011, la base de données Adverse Event Reporting System de la Food and Drug Administration a permis d'identifier dix cas d'événements thrombotiques liés à l'utilisation de Cinryze^{MD} chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

Les lignes directrices du World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance recommandent notamment une prophylaxie à long terme avec un concentré plasmatique d'inhibiteur de la C1 estérase ou des androgènes, en fonction des contre-indications, des facteurs de risque d'effets indésirables, de la tolérance et de la réponse au traitement ainsi que de la dose requise pour contrôler les crises d'angio-œdème héréditaire.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Cinryze^{MD}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Inhibiteur de la C1 estérase humaine; poudre pour solution, 500 UI

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 19 octobre 2012

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 30 octobre 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02395371

Date de commercialisation du produit au Canada : 23 mars 2016

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

- D^r Benoît Laramée, allergologue, Clinique médicale de Repentigny
- D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Cinryze^{MD} est un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé et nanofiltré de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) [ViroPharma Biologics, 2015].

Cinryze^{MD} est présenté dans un emballage contenant deux flacons à usage unique renfermant chacun 500 unités internationales (UI) de C1-INH humain lyophilisé pour reconstitution et deux flacons de 5 ml d'eau stérile pour injection (répondant aux normes de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)). Après reconstitution, Cinryze^{MD} contient les excipients suivants : 4,1 mg/mL de chlorure de sodium, 21 mg/mL de saccharose, 2,6 mg/mL de citrate de sodium, 2,0 mg/mL de L-valine, 1,2 mg/mL de L-alanine et 4,5 mg/mL de L-thréonine [ViroPharma Biologics, 2015].

2.2 Origine du produit

Cinryze^{MD} est fabriqué à partir de pools de plasma humain en provenance des États-Unis¹.

3 INDICATION

3.1 Indication

Cinryze^{MD} est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Cinryze^{MD} chez l'enfant n'ont pas été établies [ViroPharma Biologics, 2015].

Femmes enceintes

Il n'a pas été déterminé si Cinryze^{MD} peut provoquer des effets délétères pour la santé du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction [ViroPharma Biologics, 2015].

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été déterminé si Cinryze^{MD} est excrété dans le lait humain [ViroPharma Biologics, 2015].

Gériatrie

Aucune étude n'a été effectuée chez la population gériatrique [ViroPharma Biologics, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Cinryze^{MD} est contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate au produit pouvant mettre la vie en danger, y compris une réaction anaphylactique, ou qui sont hypersensibles à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant [ViroPharma Biologics, 2015].

¹ Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Canada) par courriel le 11 juillet 2016.

3.3 Portrait clinique

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les manifestations cliniques de l'angio-œdème héréditaire débutent habituellement vers l'âge de 11 ans [Bork *et al.*, 2006]. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires. Lors d'une crise d'angio-œdème héréditaire, plus de 93 % des patients rapportent un œdème au niveau des extrémités ainsi qu'une douleur abdominale qui peut être accompagnée de vomissement et de diarrhée [Bork *et al.*, 2006]. L'œdème laryngé est moins fréquent, mais potentiellement fatal, et ce, particulièrement chez des patients qui ne reçoivent pas de traitement [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients atteints d'angio-œdème héréditaire subissent au moins une crise laryngée au cours de leur vie [Lumry, 2013; Bork *et al.*, 2006].

Les approches thérapeutiques incluent des traitements sur demande ainsi qu'une prophylaxie à court ou à long terme pour prévenir ou minimiser le nombre et la sévérité des crises d'angio-œdème héréditaire [Betschel *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Les options de prévention et de traitement approuvées au Canada, aux États-Unis et en Europe diffèrent (Tableau 2). Cinryze^{MD} a été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) en 2008² et par Santé Canada en 2012³ pour la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents. En 2011, l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*, EMA) a approuvée Cinryze^{MD} pour le traitement ainsi que la prévention pré-procédurale et de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents⁴.

² Food and Drug Administration (FDA). Summary Basis for Regulatory Action – CINRYZE [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2008. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm093617.htm> (consulté le 16 juin 2016).

³ Canada Newswire (CNW). Santé Canada approuve la présentation de drogue nouvelle pour Cinryze™ (Inhibiteur de la C1 [estérase humaine]). Communiqué du 22 octobre 2012. Disponible à : <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/sante-canada-approuve-la-presentation-de-droque-nouvelle-pour-cinryze-inhibiteur-de-la-c1-esterase-humaine-510999261.html> (consulté le 25 mai 2016).

⁴ European Medicines Agency (EMA). Cinryze [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001207/human_med_001448.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 16 juin 2016).

Tableau 2 Avis des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant les indications de Cinryze^{MD}

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada	La prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire
FDA	La prophylaxie de routine des crises d'angio-œdème chez les adolescents et les adultes atteints d'angio-œdème héréditaire
EMA	- Le traitement des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire - La prévention des crises d'angio-œdème lors de procédures médicales, dentaires ou chirurgicales - La prévention de routine chez les patients ayant des crises sévères et fréquentes pour lesquels les traitements oraux sont inadéquats ou chez les patients traités de façon inadéquate

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.

3.5 Orientations d'autres organisations

Des lignes directrices canadiennes ont été publiées en 2014 par le Réseau canadien d'angioœdème héréditaire (RCAH) dans le but de fournir des recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. La recommandation suivante a notamment été élaborée (niveau d'évidence; force de la recommandation) :

- Les concentrés plasmatiques de C1-INH sont efficaces pour la prophylaxie à long terme chez certains patients (Élevé, Fort) [Betschel *et al.*, 2014].

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue rapide de l'évidence scientifique sur l'efficacité clinique, le coût-efficacité et les lignes directrices publiées sur l'utilisation de la prophylaxie de C1-INH pour les crises d'angio-œdème héréditaire. Les auteurs de ce rapport ont conclu que les études répertoriées ont toutes démontré que les concentrés plasmatiques de C1-INH sont efficaces et relativement sécuritaires dans la prévention à court terme avant une procédure médicale ou invasive et à long terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Ils ont tout de même souligné les nombreuses limites de ces études qui font que les résultats doivent être interprétés avec précaution [CADTH, 2015].

Les lignes directrices du World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance recommande que les patients atteints d'angio-œdème héréditaire soient traités en prophylaxie à court terme avec un concentré plasmatique de C1-INH de 1 heure à 6 heures avant une procédure dentaire, médicale ou chirurgicale. Ces lignes directrices recommandent également la prophylaxie à long terme avec un concentré plasmatique de C1-INH ou des androgènes, en fonction des contre-indications, des facteurs de risque d'effets indésirables, de la tolérance et de la réponse au traitement ainsi que de la dose requise pour contrôler les crises d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2012].

Plusieurs recommandations internationales et documents consensus ont été publiés dans les dernières années concernant la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème

héréditaire. Le consensus international sur l'algorithme de diagnostic, de traitement et de prise en charge de l'angio-œdème héréditaire [Bowen *et al.*, 2010], l'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology [Lang *et al.*, 2012], l'Hereditary Angioedema International Working Group [Cicardi *et al.*, 2012] ainsi que le World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance [Craig *et al.*, 2012] recommandent tous une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande, soit le concentré plasmatique de C1-INH, le C1-INH recombinant, l'ecallantide ou l'icatibant [Cicardi *et al.*, 2012; Craig *et al.*, 2012; Lang *et al.*, 2012; Bowen *et al.*, 2010].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication de Cinryze^{MD} comprend trois étapes d'inactivation virale, soit une précipitation au polyéthylène glycol (PEG), une pasteurisation et une nanofiltration séquentielle à travers des filtres de 15 nm [ViroPharma Biologics, 2015]. Ces procédés ont entraîné une réduction moyenne cumulative de la charge virale variant de 8,7 log₁₀ pour les virus non-enveloppés à 19,1 log₁₀ pour les virus enveloppés (Tableau 3)⁵. Ces procédés ont également entraîné une réduction supérieure à 10 log₁₀ des matières semblables au prion [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Cinryze^{MD}

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)				
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	VIH	BVDV	PRV	VHA	CPV
Précipitation au PEG	5,1 ± 0,2	4,4 ± 0,3	6,0 ± 0,3	2,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2
Pasteurisation	> 6,1 ± 0,2	> 6,7 ± 0,3	> 6,7 ± 0,2	2,8 ± 0,3	0,1 ± 0,3
Nanofiltration	> 5,6 ± 0,2	> 5,5 ± 0,2	> 6,4 ± 0,3	> 4,9 ± 0,2	> 4,5 ± 0,3
Réduction totale	> 16,8	> 16,7	> 19,1	> 10,5	> 8,7

Abréviations : BVDV : virus de la diarrhée virale bovine, utilisé comme modèle du virus de l'hépatite C (VHC) ; CPV : parvovirus canin, utilisé comme modèle du parvovirus B19; PEG : polyéthylène glycol; PRV : virus de la pseudo-rage, utilisé comme modèle de large virus enveloppé à ADN (virus herpétique); VHA : virus de l'hépatite A; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

⁵ Food and Drug Administration (FDA). CINRYZE [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm150480.htm> (consulté le 8 juillet 2016).

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Cinryze^{MD} doit être entreposé entre 2°C et 25°C et ne doit pas être congelé [ViroPharma Biologics, 2015]. Cinryze^{MD} est stable jusqu'à 24 mois lorsque sa température de conservation est respectée et qu'il est entreposé dans son contenant d'origine⁶.

5.2 Enjeu d'entreposage

Cinryze^{MD} doit être entreposé dans son emballage d'origine pour le garder à l'abri de la lumière [ViroPharma Biologics, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie recommandée pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire est de 1 000 UI de Cinryze^{MD} tous les 3 jours ou 4 jours. Cinryze^{MD} doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 ml par minute [ViroPharma Biologics, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Reconstitution

Les flacons de produit et de diluant doivent être amenés à température ambiante pour la procédure de reconstitution de Cinryze^{MD} et les règles d'asepsie doivent être respectées lors de cette procédure. Pour reconstituer Cinryze^{MD}, il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone et un dispositif de transfert avec filtre ou une aiguille à deux pointes offerte sur le marché [ViroPharma Biologics, 2015]. Ces fournitures sont fournies au patient via le programme de soutien aux patients OnePath⁷.

Administration

Cinryze^{MD} doit être administré à température ambiante dans les 3 heures suivant la reconstitution. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration [ViroPharma Biologics, 2015].

Cinryze^{MD} peut être administré par un professionnel de la santé ou un aidant. Le patient peut également se l'administrer soi-même. La décision de recourir au traitement à domicile pour un patient relève d'un professionnel de la santé, qui doit veiller à ce que l'aidant ou le patient reçoive une formation appropriée avant l'administration de Cinryze^{MD} [ViroPharma Biologics, 2015]. Par le biais du programme de soutien aux patients OnePath (Shire), des formations sur la préparation et l'autoadministration pour les patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont notamment offertes⁸. De plus, des programmes de formation à l'autoadministration des médicaments, indépendants du programme OnePath, sont déjà en place au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec⁹.

⁶ Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Pharma Canada ULC) par courriel le 21 juillet 2016.

⁷ Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Pharma Canada ULC) par courriel le 12 juillet 2016.

⁸ Information fournie par le fabricant lors de la soumission du formulaire de demande d'ajout à la Liste.

⁹ Information fournie par Dr Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal le 20 juin 2016.

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'angio-œdème héréditaire est causé par un déficit (type I) ou un dysfonctionnement (type II) de C1-INH. Cette glycoprotéine à chaîne unique présente dans le plasma humain appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase à sérine (serpine). Le C1-INH contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont les systèmes fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation. Un déficit ou un dysfonctionnement du C1-INH entraîne une activation de la voie de contact, ce qui mène à une accumulation de bradykinine, une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdèmes [Lumry, 2013]. Dans la monographie, il est mentionné qu'au cours d'une étude sur le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire, une hausse importante des taux systémiques de C1-INH antigénique et fonctionnel a été observée dans l'heure suivant l'administration intraveineuse de Cinryze^{MD}. Ce dernier fait augmenter les taux sériques de C1-INH et rétablit temporairement la régulation naturelle des systèmes de contact, du complément et de la fibrinolyse, ce qui permet de maîtriser la formation de l'œdème ou la tendance à former des œdèmes [ViroPharma Biologics, 2015].

7.2 Pharmacocinétique

Selon la monographie, la concentration sérique de C1-INH fonctionnel a doublé en l'espace de 1 à 2 heures après l'administration intraveineuse d'une dose unique de Cinryze^{MD} à des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. La concentration sérique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps (ASC) ont paru augmenter entre l'administration de la dose unique et celle de la dose double, cette augmentation n'était toutefois pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) de C1-INH fonctionnel après l'administration de Cinryze^{MD} était de 56 heures pour la dose unique et de 62 heures pour la dose double. Les paramètres de pharmacocinétiques moyens dérivés des données de concentration corrigées en fonction des valeurs initiales sont présentés dans le tableau 4 [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques moyens suivant l'administration d'une dose unique ou d'une double dose de Cinryze^{MD} chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSE UNIQUE*	DOUBLE DOSE*
C_{max} (unités/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
ASC _(0-t) (unités x h/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
$t_{1/2}$ (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance; C_{max} : concentration maximale; $t_{1/2}$: demi-vie.

* Dose unique : 1 000 unités; Double dose : Dose de 1 000 unités suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités 60 minutes plus tard.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité clinique de Cinryze^{MD} dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire s'appuient principalement sur les résultats d'une étude contrôlée randomisée (ECR) de phase III (CHANGE Part B) menée à double insu auprès de 24 patients atteints d'angio-œdème héréditaire [Zuraw *et al.*, 2010]. L'effet de la prophylaxie de routine sur la qualité de vie de ces patients a également été évalué [Lumry *et al.*, 2014]. Une analyse *post hoc* a ensuite évalué l'utilisation de Cinryze^{MD} dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les enfants et les adolescents [Lumry *et al.*, 2013]. De plus, une étude prospective et ouverte (CHANGE 3) a été réalisée chez 146 patients pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze^{MD} dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire [Zuraw et Kalfus, 2012]. Il est à noter qu'à notre connaissance, aucune étude dose-réponse n'a été effectuée pour valider la posologie de Cinryze^{MD}. Les forces et les limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 La prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

8.1.1 L'étude randomisée contrôlée CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010]

L'ECR multicentrique de phase III à plan d'étude croisé, CHANGE Part B (aussi nommée LEVP 2005-1/B), visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze^{MD} dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par rapport à un placebo. Les participants de l'étude CHANGE Part A étaient admissibles à cette étude s'ils avaient un antécédent clinique d'au moins deux crises d'angio-œdème héréditaire par mois. L'étude s'est déroulée sur deux périodes de 12 semaines consécutives au cours desquelles les 24 participants recrutés ont été randomisés en deux groupes recevant des injections prophylactiques de placebo ou de Cinryze^{MD} (1 000 U) tous les 3 jours à 4 jours. Tous les patients étaient éligibles à un traitement de rattrapage de Cinryze^{MD} lors d'une crise aiguë d'angio-œdème héréditaire. Au cours de la première période, un patient de chaque groupe s'est retiré. Onze patients ont donc complété les deux périodes de 12 semaines de l'étude. Les événements majeurs survenus au cours de ces périodes selon le traitement administré sont illustrés à la figure 1.

Le paramètre d'efficacité primaire était le nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement, tel que rapporté par le patient, et ce, normalisé pour le nombre de jours de participation à l'étude au cours de cette période. La fréquence moyenne normalisée des crises pour les 22 patients au cours des deux périodes croisées de 12 semaines était de 6,26 pour le groupe Cinryze^{MD} et de 12,73 pour le groupe placebo (différence moyenne estimée de 6,47 crises; IC 95 % 4,21 à 8,73; $p < 0,001$). Les paramètres d'efficacité secondaires, soit la sévérité moyenne des crises, la durée moyenne des crises, le nombre d'injections de traitement de rattrapage et le nombre total de jours d'œdème, ont tous été en faveur de l'efficacité de Cinryze^{MD} (1 000 U) comparativement au placebo (Tableau 5) dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.

Figure 1 Événements majeurs au cours de l'étude prophylactique CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010].

Les 22 patients ont reçu des injections prophylactiques (points noirs) de placebo ou de Cinryze^{MD} au cours d'une période de 12 semaines dans un plan d'étude croisé. Les barres orange représentent le score des crises d'angio-œdème héréditaire quotidiennes. La hauteur des barres indique une crise d'intensité légère, modérée ou grave. Les barres bleues représentent l'administration de traitement de rattrapage de Cinryze^{MD} (barre courte: dose de 1 000 UI; barre longue : dose de 2 000 UI).

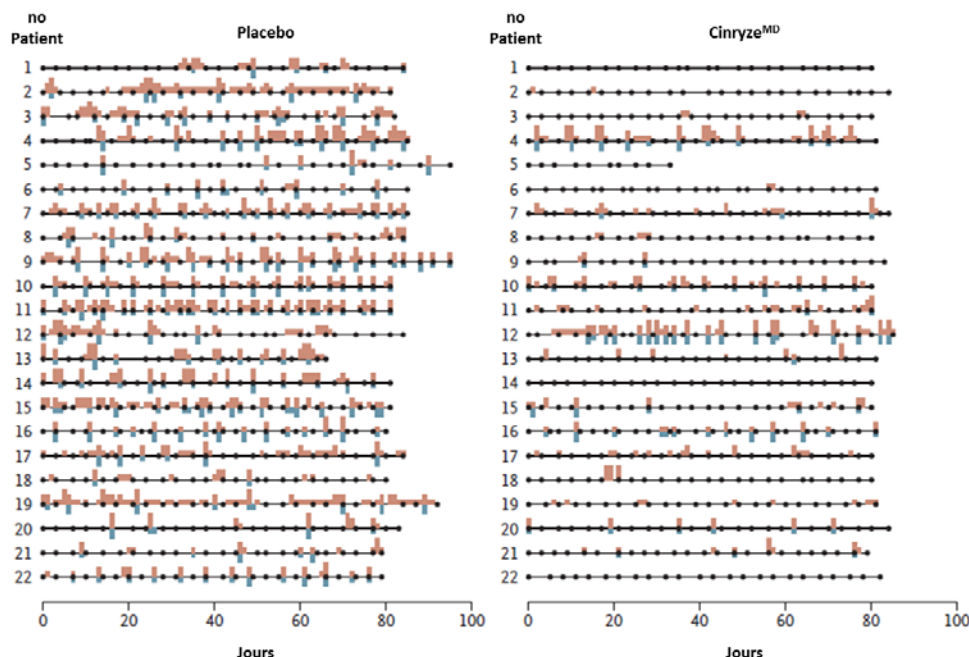


Tableau 5 Paramètres d'efficacité primaire et secondaires de l'étude CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010]

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ*	PLACEBO (N = 33)	CINRYZE ^{MD} (N = 35)	VALEUR P
Nombre de crises d'AOH [†]	12,73	6,26	< 0,001
Score de sévérité des crises [‡]	1,9 ± 0,36	1,3 ± 0,85	< 0,001
Durée des crises (jours)	3,4 ± 1,39	2,1 ± 1,13	0,002
Nombre d'injection de traitement de rattrapage [§]	15,4 ± 8,41	4,7 ± 8,66	< 0,001
Nombre de jours d'œdème	29,6 ± 16,9	10,1 ± 10,73	< 0,001

Abréviation : AOH : Angio-œdème héréditaire.

* Les données présentées sont des moyennes plus ou moins les écarts types.

† Nombre de crises d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement normalisé pour le nombre de jours de participation à l'étude au cours de cette période.

‡ Le score de sévérité est mesuré sur une échelle de 3 points; 1 indique léger, 2 modéré et 3 grave.

§ Onze patients du groupe Cinryze^{MD} et 22 patients du groupe placebo ont reçu un traitement de rattrapage.

Des 24 patients ayant participé à cette étude prophylactique, 21 (88 %) ont subi un ou plusieurs effets indésirables. Trois de ces derniers ont été considérés possiblement liés au traitement, soit un prurit et une éruption, des vertiges et de la fièvre.

Les auteurs de cette étude ont conclu que lorsqu'il est administré en prophylaxie, Cinryze^{MD} réduit significativement la fréquence des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par rapport à un placebo [Zuraw *et al.*, 2010].

8.1.2 L'analyse de la qualité de vie des patients ayant participé à l'étude CHANGE Part B

Lumry et ses collaborateurs [2014] ont évalué l'effet de la prophylaxie de routine sur la qualité de vie des patients ayant participé à l'étude CHANGE Part B en leur administrant le questionnaire SF-36 (de l'anglais *Short Form Health Questionnaire – 36 questions*) au début et à la fin des deux périodes de 12 semaines. Dans le contexte de cette étude clinique, les scores des dimensions du SF-36¹⁰ étaient significativement améliorés chez les patients ayant reçu Cinryze^{MD} en prévention de routine pendant 12 semaines par rapport à ceux ayant reçu le placebo [Lumry *et al.*, 2014].

8.1.3 L'étude ouverte CHANGE 3 de Zuraw et Kalfus [2012]

L'étude prospective, multicentrique, non contrôlée et ouverte CHANGE 3 (aussi nommée LEVP 2006-4) visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze^{MD} dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire auprès de 146 patients âgés de 3 à 82 ans. Ces patients ont reçu Cinryze^{MD} (1 000 U) à tous les 3 jours à 7 jours, et ce, sur une période allant jusqu'à 2,6 ans (médiane de 8 mois). La médiane historique de fréquence des crises d'angio-œdème héréditaire estimée par les patients était de 3 (2 à 4) par mois, tandis qu'elle était de 0,19 (0 à 0,64) par mois au cours de l'étude, ce qui représente une diminution de 93,7 % ($p < 0,001$).

Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'effet indésirable. Plus de 85 % des effets indésirables étaient légers ou modérés. Des 101 effets indésirables graves, 99 n'étaient pas considérés liés au traitement et l'association des deux autres effets indésirables au traitement n'est pas connue. Cinq patients ayant tous des facteurs de risque d'événements thrombotiques ont subi des effets indésirables graves de nature thromboembolique (un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, deux accidents cérébrovasculaires et une embolie pulmonaire). Ceux-ci n'ont pas été considérés liés au traitement.

Les auteurs ont conclu qu'une prophylaxie de routine de Cinryze^{MD} administrée deux fois par semaine est efficace, durable et sécuritaire pour prévenir les crises d'angio-œdème héréditaire chez la majorité des patients, en soulignant néanmoins que l'angio-œdème héréditaire n'était pas contrôlé chez une petite fraction des patients [Zuraw et Kalfus, 2012].

8.1.4 L'analyse *post hoc* des études cliniques CHANGE

L'étude des patients pédiatriques de Lumry et ses collaborateurs [2013]

Cette analyse avait pour objectif d'évaluer l'utilisation de Cinryze^{MD} dans le traitement et la

¹⁰ Les dimensions du SF-36 sont le fonctionnement physique, limitations du rôle liées à la santé physique, douleurs physiques, fonctionnement ou bien-être sociale, santé mentale, limitations du rôle liées à la santé mentale (rôle émotionnel), la vitalité et la santé générale (36-Item Short Form Survey (SF-36) [site Web]. Disponible à : https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html (consulté le 3 juin 2016)).

prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les enfants et les adolescents ayant participé aux études CHANGE Part A, Part B, 2 et 3. Parmi ces 4 études, 46 enfants ont reçu un total de 2 237 injections intraveineuses de Cinryze^{MD}. Le nombre de crises était réduit de près de 2 fois chez les patients ayant reçu le Cinryze^{MD} par rapport au placebo dans l'étude CHANGE Part B évaluant la prévention de routine (n = 4). De plus, le nombre médian de crises est passé de 3,0 (0,5 à 28,0) à 0,39 (0 à 3,36) crises par mois dans l'étude ouverte de prévention de routine (n = 23). Malgré le faible nombre de patients pédiatriques inclus dans ces études, les auteurs ont conclu que Cinryze^{MD} est bien toléré et réduit la fréquence des crises chez ces patients [Lumry *et al.*, 2013].

8.2 La prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

8.2.1 L'étude rétrospective de Grant et ses collaborateurs [2012]

Les patients ayant participé à l'étude CHANGE Part A et CHANGE 2 étaient admissibles à une étude qui visait à évaluer Cinryze^{MD} administré avant une procédure dentaire, médicale ou chirurgicale dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Un total de 91 procédures a été réalisé chez 41 patients ayant reçu une ou plusieurs doses pré-procédurales de Cinryze^{MD}. Parmi ces procédures, deux crises d'angio-œdème héréditaire sont survenues à la suite d'une intervention et ont été traitées avec succès avec Cinryze^{MD}. Des 41 patients participant à cette étude, 7 ont rapporté 12 effets indésirables à l'intérieur de 7 jours. Selon les investigateurs, aucun de ces effets indésirables n'a été considéré lié au traitement ou à une crise d'angio-œdème héréditaire. Les auteurs ont conclu que leurs résultats supportent l'efficacité et l'innocuité de Cinryze^{MD} administré avant de telles procédures dans la prévention des crises d'angio-œdème héréditaire [Grant *et al.*, 2012].

8.3 Le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Plusieurs études évaluant l'efficacité et l'innocuité clinique de Cinryze^{MD} dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire ont été repérées [Lumry *et al.*, 2015; Lumry *et al.*, 2013; Riedl *et al.*, 2013; Riedl *et al.*, 2012; Zuraw *et al.*, 2010]. Toutefois, elles ne sont pas décrites dans le présent avis puisque cette indication n'est pas approuvée par Santé Canada.

8.4 L'efficacité comparative de Cinryze^{MD} dans la prévention et le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Aucune étude répertoriée n'a directement comparé l'efficacité et l'innocuité clinique des options thérapeutiques utilisées dans la prévention et le traitement de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire [Bork *et al.*, 2016]. Une comparaison indirecte des options thérapeutiques utilisées dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire est compliquée par divers facteurs, tels que les différents devis expérimentaux et méthodologies utilisés ainsi que le manque d'uniformité dans l'évaluation des paramètres d'efficacité primaire et secondaires. L'annexe B présente un bref aperçu des principaux paramètres d'efficacité primaires et secondaires évalués dans les études cliniques de phase III de traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par Cinryze^{MD} (CHANGE Part A et 2), Berinert^{MD} (I.M.P.A.C.T. 1 et 2) et Firazyr^{MD} (FAST 1, 2 et 3). Il est à noter que Cinryze^{MD} n'est pas approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire, tandis que Firazyr^{MD} a été approuvé par Santé Canada en 2014¹¹, puis a été inscrit sur la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du

¹¹ Santé Canada. Pr FIRAZYR. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_firazyr_162918-fra.php (consulté le 13 juillet 2016).

Québec en 2015¹².

8.5 Autres considérations d'innocuité

8.5.1 Effets indésirables signalés lors des études cliniques

Selon la monographie, les effets indésirables signalés comme étant liés à Cinryze^{MD} lors de huit études cliniques réalisées chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont présentés dans le tableau 6. Ces données comprennent celles issues de deux études contrôlées contre un placebo (CHANGE Part A et B), de 3 études en mode ouvert (dont CHANGE 2 et 3) et de trois études portant sur un seul sujet recevant le médicament à titre humanitaire. Au total, 262 patients ont été exposés à Cinryze^{MD} par l'intermédiaire de plus de 14 500 injections au cours de ces études. L'effet indésirable le plus souvent observé lors des essais cliniques était une éruption cutanée, décrite de manière non spécifique, mais en précisant habituellement qu'elle touchait les membres supérieurs, la poitrine, l'abdomen ou le point d'injection. Aucun cas grave d'éruption cutanée n'a été signalé et aucun n'a entraîné l'arrêt du médicament [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 6 Effets indésirables soupçonnés d'être liés à Cinryze^{MD}

CLASSIFICATION*	FRÉQUENCE : EFFET INDÉSIRABLE†
Métabolisme et nutrition	Peu fréquent : Hyperglycémie
Système nerveux	Peu fréquent : Céphalées, étourdissements
Système vasculaire	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, brûlure veineuse, phlébite, thrombose veineuse
Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux	Peu fréquent : Toux
Appareil digestif	Peu fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Peau et tissu sous-cutané	Fréquent : Éruption cutanée Peu fréquent : Dermate de contact, érythème, prurit
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Peu fréquent : Arthralgie, enflure des articulations, myalgie
Troubles généraux et touchant le point d'administration	Peu fréquent : Douleur au point de perfusion, éruption cutanée/érythème au point d'injection, gêne thoracique, pyrexie

Source : ViroPharma Biologics, 2015.

* Classification selon le système ou l'organe.

† Définitions des catégories de fréquence : très fréquent (≥ 10 %), fréquent (≥ 1 % à < 10 %), peu fréquent (≥ 0,1 % à < 1 %), rare (≥ 0,01 % à < 0,1 %) et très rare (< 0,01 %).

¹² Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). FIRAZYR^{MC} – Angio-œdème héréditaire. Juin 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Firazyr_2015_06_CAV.pdf (consulté le 13 juillet 2016).

Événements thrombotiques

L'étude de Gandhi et ses collaborateurs [2012] visait à identifier les rapports d'événements thrombotiques associés à l'utilisation de concentrés plasmatiques de C1-INH chez les patients américains atteints d'angio-œdème héréditaire à partir de la base de données Adverse Event Reporting System (AERS) de la FDA. Dix cas d'événements thrombotiques ont été liés à l'utilisation de Cinryze^{MD} chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire ($IC_{025} = 2,91$)¹³ entre 2008 et 2011. La base de données de l'AERS du FDA ne permet pas d'établir un lien cause à effet, mais elle permet toutefois d'identifier une association entre Cinryze^{MD} et des événements thrombotiques qui pourrait requérir une surveillance continue et des études pharmacoépidémiologiques [Gandhi *et al.*, 2012].

Dans l'étude ouverte CHANGE 3 menée auprès de 146 patients atteints d'angio-œdème héréditaire ayant reçu Cinryze^{MD} en prophylaxie, cinq événements thrombotiques graves (dont un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire et deux accidents vasculaires cérébraux) se sont produits. Les investigateurs ont toutefois jugé qu'aucun de ces événements n'était associé au traitement de Cinryze^{MD} [Zuraw et Kalfus, 2012].

9 PRODUIT COMPARABLE INSCRIT SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Beriner^{MD}, un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé d'inhibiteur de la C1-INH, est actuellement disponible sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Beriner^{MD} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave [CSL Behring Canada, 2014]. Dans la pratique clinique québécoise, Beriner^{MD} est également utilisé pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire ainsi que dans la prophylaxie à court terme avant une procédure médicale.

Il existe certaines différences dans la méthode d'administration de Cinryze^{MD} et de Beriner^{MD}, incluant notamment :

- la posologie (une dose fixe de 1 000 UI de Cinryze^{MD} et une dose en fonction du poids de 20 UI/kg de Beriner^{MD})
- la vitesse de perfusion (1 ml/min pour Cinryze^{MD} et 4 ml/min pour Beriner^{MD}) [ViroPharma Biologics, 2015; CSL Behring Canada, 2014].

Feussner et ses collaborateurs [2014] ont comparé les caractéristiques biochimiques et le profil de pureté de quatre concentrés de C1-INH, dont Beriner^{MD} et Cinryze^{MD}. La fonctionnalité de Cinryze^{MD} et de Beriner^{MD} étaient similaires, tandis que Beriner^{MD} avait un meilleur profil de pureté. Des traces plus élevées d'une autre serpine plasmatique ont notamment été détectées dans Cinryze^{MD} comparativement à Beriner^{MD}. L'impact clinique de celle-ci demeure incertain [Feussner *et al.*, 2014]. Toutefois, il est à noter que cette étude a été financée par la compagnie CSL Behring (fabricant de Beriner^{MD}).

¹³ L' IC_{025} correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'*Information Component*. L' IC_{025} donne une indication sur la corrélation qui existe entre un médicament et un effet indésirable. Lorsque la valeur est positive, cela indique que l'association entre le produit thérapeutique et l'effet indésirable est rapportée dans la base de données plus souvent que ce qui est statistiquement attendu [Gandhi *et al.*, 2012].

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'introduction de Cinryze^{MD} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire. Deux scénarios sont présentés. Un premier dans lequel une introduction progressive de Cinryze^{MD} sur le marché est envisagée et un second qui considère l'usage des C1-INH en fonction de leur indication respective. L'analyse est effectuée selon une approche épidémiologique et les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du MSSS. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- La prévalence de l'angio-œdème héréditaire est estimée à 1 cas sur 50 000 personnes, soit 0,002 %;
- Environ ■■■ % des patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont diagnostiqués. La quasi-totalité de ceux-ci sont atteints d'angio-œdème héréditaire de type I ou II et ■■■ % d'entre eux reçoivent un traitement.
- Parmi ces patients, il est anticipé que ■■■ % pourraient bénéficier d'une prévention de routine avec Cinryze^{MD}.
- Il est estimé que Cinryze^{MD} pourrait détenir ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, ce qui correspondrait respectivement à ■■■, ■■■ et ■■■ patients. Les parts de marché proviendraient à ■■■ % de son principal comparateur, Berinert^{MD}, qui figure actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Berinert^{MD} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave. Toutefois, il est tout de même utilisé pour la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.
- Le prix par flacon de 500 UI est de ■■■ \$ pour Cinryze^{MD}, alors qu'il est de ■■■ \$ pour Berinert^{MD}.
- En considérant une posologie de 1 000 UI à tous les 3 jours à 4 jours, le coût d'un traitement de Cinryze^{MD} est de ■■■ \$. Concernant Berinert^{MD}, le coût par traitement varie en fonction du poids du patient. Le coût est estimé de ■■■ \$ à ■■■ \$, selon le poids moyen des patients pour une posologie de ■■■ UI à ■■■ UI tous les 3 jours à 4 jours.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle économique afin de mesurer leur effet sur les résultats présentés dans les tableaux 6 et 7.

Scénario 1 : Introduction progressive de Cinryze^{MD} sur le marché

Tableau 6 Impact budgétaire de l'introduction progressive de Cinryze^{MD} sur le marché pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire

SCÉNARIO 1	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Utilisation actuelle de Berinert^{MD}				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Introduction progressive de Cinryze^{MD}				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	-51 809 \$	-104 500 \$	-158 082 \$	-314 391 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-573 707 \$
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-102 658 \$

Le scénario 1 présenté au tableau 6 réfère à l'utilisation actuelle de Berinert^{MD} en prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire et à l'introduction progressive de Cinryze^{MD} selon les hypothèses énumérées ci-haut. Ainsi, en tenant compte de l'ensemble de ces considérations, l'ajout de Cinryze^{MD} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait générer une réduction des coûts estimée à un total de 314 391 \$ pour les trois premières années.

Scénario 2 : Usage des inhibiteurs de la C1 estérase selon leur indication respective

Tableau 7 Impact budgétaire de l'usage exclusif de Cinryze^{MD} à la liste des produits du système de sang pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire

SCÉNARIO 2	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Utilisation actuelle de Berinert^{MD}				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Usage exclusif de Cinryze^{MD}				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	-518 095 \$	-522 499 \$	-526 939 \$	-1 567 533 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-2 287 084 \$
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-1 023 690 \$

Considérant que Berinert^{MD} n'est pas indiqué par Santé Canada pour la prévention de routine de l'angio-œdème héréditaire, un second scénario dans lequel Cinryze^{MD} pourrait s'accaparer 100 % des parts de marché détenues par Berinert^{MD} pour cette indication a été analysé. Ainsi, selon ce scénario, une réduction des coûts de plus de 500 000 \$ pourrait être envisagée pour chacune des trois premières années suivant l'ajout de Cinryze^{MD} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour un total d'un peu plus de 1,5 M\$.

11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Des programmes de formation à l'autoadministration, indépendants du programme de la compagnie Shire, OnePath, sont déjà en place au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec¹⁴.

12 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Cinryze^{MD} est actuellement la seule approche thérapeutique approuvée par Santé Canada pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

¹⁴ Information fournie par Dr Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal le 20 juin 2016.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Cinryze^{MD}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Sur la base de l'homologation de Santé Canada, Cinryze^{MC} est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire.
- ✓ Il est recommandé d'utiliser ce produit avec prudence en raison du risque de thrombose.
- ✓ Le groupe d'expert est conscient que l'introduction de Cinryze^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* risque de le mettre en compétition avec Berinert^{MC} qui est une molécule équivalente indiquée pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Cinryze^{MD}

FORCES	LIMITES
Zuraw et ses collaborateurs [2010]	
▪ Étude contrôlée randomisée multicentrique ▪ Étude à devis croisée, chaque patient était son propre contrôle ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon	▪ 2 patients se sont retirés de l'étude et 2 patients n'ont pas complété le 2^e période de traitement. Les raisons du retrait et les caractéristiques de ces patients ne sont présentées ▪ Analyse « end-point » et non pas en intention de traiter ▪ Les intervalles de confiance ne sont pas présentés pour le paramètre d'efficacité primaire ▪ Les résultats de cette étude pourraient ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire car les patients admissibles devaient avoir un antécédent d'au moins deux crises d'angio-œdème héréditaire par mois ▪ 3 des 22 patients ont rapporté prendre des androgènes au début de cette étude. L'effet potentiellement confondant de cette variable n'a pas été évalué ▪ Le paramètre d'efficacité primaire (nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement) était rapporté par le patient
Lumry et ses collaborateurs [2014]	
▪ Étude contrôlée randomisée multicentrique ▪ Objectif et paramètre d'efficacité primaire clairement présentés ▪ Emploi d'un questionnaire de la qualité de vie validé	▪ 8 des 24 patients ont été exclus de l'analyse ▪ Le questionnaire SF-36 n'a pas été développé dans le contexte de l'angio-œdème héréditaire. La plupart des questions du questionnaire SF-36 faisaient appel à la mémoire des patients au sujet de leur état ressenti au cours des quatre semaines précédant une période de traitement ou la fin de celle-ci.

Zuraw et Kalfus [2012]	
▪ Étude prospective et multicentrique ▪ Grand nombre de patients inclus (n = 146) ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Étude ouverte et non-contrôlée ▪ Comparaison à une fréquence de crises historiques évaluée par le patient ▪ 67 des 146 sujets n'ont pas complété l'étude ▪ Les résultats de cette étude pourraient ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire car les patients admissibles devaient avoir un antécédent d'au moins une crise d'angio-œdème héréditaire par mois ▪ Le paramètre d'efficacité primaire (nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement) était rapporté par le patient
Lumry et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectif et paramètres d'efficacité clairement présentés	▪ Analyse <i>post hoc</i> du traitement prophylactique provenant d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Faible nombre de patients pédiatriques inclus
Grant et ses collaborateurs [2012]	
▪ Objectif et paramètres d'efficacité clairement présentés	▪ Étude non-contrôlée ▪ Analyse rétrospective des bases de données d'études cliniques préalablement publiées, incluant une étude ouverte

ANNEXE B

Comparaison indirecte des devis expérimentaux et des paramètres d'efficacité de traitement dans les études cliniques de phase III de Cinryze^{MD}, de Berinert^{MD}, et de Firazyr^{MD}

ÉTUDE	DEVIS	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS, CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	DÉLAI MÉDIAN, H		P	2 ^E DOSE REQUISE DANS LE GROUPE TRAITEMENT, % PATIENT
				TRAITEMENT	PLACEBO		
Berinert ^{MD} (20 UI/kg)							
I.M.P.A.C.T.1 [Craig <i>et al.</i> , 2009]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	125 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH faciale ou abdominale, modérée à grave	Délai avant le début du soulagement	0,50	1,50	0,0025	18,6 %
			Délai avant la résolution complète	4,92	7,79	0,0237	
I.M.P.A.C.T.2 [Craig <i>et al.</i> , 2011]	Ouverte, non contrôlée, MC	57 pts, ≥ 6 ans, tous les types de crises	Délai avant le début du soulagement	0,46	s.o.	s.o.	10,5 %
			Délai avant la résolution complète	15,48	s.o.	s.o.	
Cinryze ^{MD} (1 000 UI)							
CHANGE A [Zuraw <i>et al.</i> , 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	71 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH abdominale, faciale ou génitale, modérée ou grave	Délai avant le début du soulagement	2	> 4	0,02	65,7 %
			Délai avant la résolution complète	12,3	25,0	0,004	
CHANGE 2 [Riedl <i>et al.</i> , 2012]	Ouverte, non contrôlée, MC	113 pts, > 1 an, tous les types de crises	Délai avant le début de la résolution complète	0,75	s.o.	s.o.	30,9 %
Firazyr ^{MD} (30 mg)							
FAST-1 [Cicardi <i>et al.</i> , 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	56 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	16,9	< 0,001	22 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,5	4,6	0,14	

			Délai avant un soulagement presque complet	8,5	19,4	0,08	
FAST-2 [Cicardi <i>et al.</i> , 2010]	ECR (c. ATX), à double insu, MC	74 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	7,9	< 0,001	17 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,0	12,0	< 0,001	
			Délai avant un soulagement presque complet	10,0	51,0	< 0,001	
FAST-3 [Lumry <i>et al.</i> , 2011]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	88 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée modérée, 5 pts, crise laryngée légère	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	1,5	18,5	< 0,001	7 %
			Délai avant un soulagement presque complet des symptômes	8,0	36,0	0,012	

Inspiré de AWTC, 2013a et 2013b.

Abréviations: AOH : Angio-œdème héréditaire; ATX : acide tranexamique; ECR : Étude contrôlée randomisée; MC : Multicentrique; pts : Patients; s.o. : sans objet.

* La 2^e dose correspond à un traitement de rattrapage. Ces données correspondent aux patients ayant reçu une 2^e dose à l'intérieur de 48 heures. À l'intérieur de 12 heures, 11 % des patients ayant participé à l'étude FAST-1 et aucun des patients ayant participé à l'étude FAST-2 avaient reçu une 2^e dose.

† Le symptôme initial était défini comme le symptôme ayant le score le plus élevé entre l'œdème cutané, la douleur cutanée ou la douleur abdominale selon une échelle visuelle analogue, et ce, avant l'administration du traitement.

RÉFÉRENCES

- Agostoni A et Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):206-15.
- All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMMSG Secretariat Assessment Report. C1-esterase inhibitor (Berinert®) 500 units powder and solvent for solution for injection/infusion. Reference number: 1425. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013a. Disponible à : <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber.jsessionid=d3a439f045690fb3ffc7ff746103?resId=961>.
- All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMMSG Secretariat Assessment Report. C1 inhibitor (Cinryze®) 500 units powder and solvent for solution for injection. Reference number: 73. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013b. Disponible à : <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=641>.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50.
- Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. *J Emerg Med* 2016;50(4):567-80.e1.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692-7.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):24.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). C1 esterase inhibitor for prophylaxis against hereditary angioedema attacks: A review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2015. Disponible à : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2015/RC0650%20Prophylactic%20C1%20Esterase%20Inhibitor%20Final.pdf>.
- Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67(2):147-57.
- Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):532-41.

- Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5(12):182-99.
- Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011;66(12):1604-11.
- Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):801-8.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Berinert^{MD} 500 / Berinert^{MD} 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2014. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf>.
- Feussner A, Kalina U, Hofmann P, Machnig T, Henkel G. Biochemical comparison of four commercially available C1 esterase inhibitor concentrates for treatment of hereditary angioedema. *Transfusion* 2014;54(10):2566-73.
- Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: Investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):902-9.
- Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012;33(4):348-53.
- Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109(6):395-402.
- Lumry W, Soteris D, Gower R, Jacobson KW, Li HH, Chen H, Schranz J. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(7):674-80.
- Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr* 2013;162(5):1017-22.e1-2.
- Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(5):371-6.
- Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013;19(7 Suppl):s103-10.
- Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(6):529-37.

- Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Craig TJ, Fitts D, Kalfus I, Uknis ME. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(6):517-21.
- Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: An open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(1):49-53.
- ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze^{MC} (inhibiteur de C1 [humain]). Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : http://www.shirecanada.com/fr/PDF/CINRYZE_PM_FR.pdf.
- Zuraw BL et Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012;125(9):938.e1-7.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363(6):513-22.