

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](#).

BERINERT^{MC} – 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.

Beriner^{MC} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave et figure actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

La littérature scientifique a démontré qu'un traitement de Beriner^{MC} entraîne une réduction statistiquement significative du délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes des crises d'angio-œdème héréditaire comparativement à un placebo.

Dans un registre de surveillance de Beriner^{MC}, 318 patients ont été exposés à Beriner^{MC} par l'intermédiaire de plus de 15 000 injections intraveineuses. Le taux global d'effets indésirables par injection était de 3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections et des troubles gastro-intestinaux. Neuf événements indésirables ont été considérés possiblement associés au Beriner^{MC}, dont un effet indésirable grave, soit une thrombose veineuse profonde.

Plusieurs organismes et consensus internationaux, dont l'Hereditary Angioedema International Working Group, le World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance et le Réseau Canadien d'angioœdème héréditaire, recommandent notamment une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande qui incluent le concentré plasmatique de l'inhibiteur de la C1 estérase.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Berinert^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase; poudre pour solution; 500 UI et 1 500 UI

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 31 mai 2010

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 17 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 500 UI : 02352575; 1 500 UI : 02436078.

Date de commercialisation du produit au Canada : 5 octobre 2010

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).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Beriner^{MC} est un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH). La composition de Beriner^{MC} 500 et de Beriner^{MC} 1500 (volume réduit) est présentée dans le tableau 1. La boîte de la trousse d'administration de Beriner^{MC} contient un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial^{MC}, une seringue et un dispositif de perfusion [CSL Behring Canada, 2014].

Tableau 1 La composition de Beriner^{MC} 500 et de Beriner^{MC} 1500

COMPOSITION	TENEUR	
	BERINERT ^{MC} 500	BERINERT ^{MC} 1500
Ingrédient médicinal		
Concentré lyophilisé de C1-INH d'origine humaine	500 UI	1 500 UI
Ingrédients non actifs		
Glycine	85 à 115 mg	25,5 à 34,5 mg
Citrate de sodium	25 à 35 mg	4,5 à 10,5 mg
Chlorure de sodium	70 à 100 mg	21 à 30 mg
Diluant		
Flacon d'eau stérile	10 ml	3 ml

Abréviations: C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; UI : Unités internationales

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé dans la fabrication de Beriner^{MC} est recueilli dans des centres aux États-Unis inspectés par les autorités compétentes pertinentes, puis vérifié par CSL Behring [CSL Behring Canada, 2014].

2.3 Teneurs et formats

Chaque flacon de Beriner^{MC} 500 contient 500 unités internationales (UI) de C1-INH. Chaque flacon de Beriner^{MC} 1500 contient 1 500 UI de C1-INH [CSL Behring Canada, 2014].

3 INDICATION

3.1 Indication

Beriner^{MC} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave¹ [CSL Behring Canada, 2014].

¹ Une crise d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'angio-œdème héréditaire qui résulte en une certaine interférence avec les activités quotidiennes. Une crise d'angio-œdème héréditaire d'intensité grave est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'angio-œdème héréditaire qui rend impossible la pratique des activités quotidiennes [CSL Behring Canada, 2014].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Ni l'efficacité ni l'innocuité de Berinert^{MC} n'ont été systématiquement déterminées chez les enfants [CSL Behring Canada, 2014].

Femmes enceintes

Dans le cadre d'une étude de cas rétrospective, 20 femmes enceintes âgées de 20 ans à 35 ans ont reçu des doses répétées de Berinert^{MC} allant jusqu'à 3 500 UI par crise. Aucune complication pendant l'accouchement ni d'effet néfaste sur les 34 nouveau-nés n'ont été rapportés. Les avantages et les risques potentiels associés à l'utilisation de Berinert^{MC} devraient être pris en considération avant d'administrer ce produit à des femmes enceintes [CSL Behring Canada, 2014].

Femmes qui allaitent

Berinert^{MC} n'a pas été évalué chez les mères atteintes d'angio-œdème héréditaire et qui allaitent [CSL Behring Canada, 2014].

Gériatrie

Ni l'efficacité ni l'innocuité de Berinert^{MC} n'ont été établies dans la population gériatrique. Les études cliniques sur Berinert^{MC} incluaient quatre sujets de plus de 65 ans [CSL Behring Canada, 2014].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Berinert^{MC} est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue ou ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave à des préparations de C1-INH ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant [CSL Behring Canada, 2014].

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

Beriner^{MC} a été approuvé par Santé Canada en 2010 pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire².

Beriner^{MC} a d'abord été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2009 pour le traitement des crises abdominales et faciales, puis pour le traitement des crises laryngées en 2011³.

Beriner^{MC} est utilisé pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en Allemagne depuis plus de 30 ans. Une entente signée par vingt-trois pays européens en 2008 (*Mutual Recognition Procedure*) a permis son utilisation dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en Europe⁴. En 2013, l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*, EMA) a approuvé Beriner^{MC} pour une prophylaxie à court terme chez les enfants et les adultes lors de procédures médicales, dentaires ou chirurgicales⁵.

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada	Le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave
FDA	Le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents
EMA	- Le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents - La prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents lors de procédures médicales, dentaires et chirurgicales.

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

3.5 Orientations d'autres organisations

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

² Santé Canada. BERINERT^{MC}. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_berinert_121221-fra.php (consulté le 16 juin 2016).

³ Food and Drug Administration (FDA). Beriner – Supporting Documents [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm186264.htm> (consulté le 16 juin 2016).

⁴ CSL Behring. CSL Behring Receives European Health Authorities' Approval for Self-Administration of Beriner[®] [site Web]. Communiqué du 25 août 2011. Disponible à : <http://www.cslobehring.com/news-room/european-health-authorities-approve-self-administration-of-beriner.htm> (consulté le 20 avril 2016).

⁵ CSL Behring. CSL Behring Receives European Health Authorities' Approval of Beriner[®] for Short-Term Prophylaxis in Adults and Children [site Web]. Communiqué du 16 avril 2013. Disponible à : <http://www.cslobehring.com/newsroom/Beriner-Wins-EMA-Approval-for-Short-Term-Prophy-Label?tabSelections=1255923338766¤tPage=1> (consulté le 20 avril 2016).

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.*, 2012a] recommandent tous une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande, avec le concentré plasmatique de C1-INH, le C1-INH recombinant, l'ecallantide ou l'icatibant [Cicardi *et al.*, 2012; Craig *et al.*, 2012a; Lang *et al.*, 2012; Bowen *et al.*, 2010].

Des lignes directrices canadiennes sur l'angio-œdème héréditaire ont aussi été publiées en 2014 par le Réseau Canadien d'angio-œdème 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 traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (Élevé, Fort) [Betschel *et al.*, 2014].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les principales mesures complémentaires suivantes sont mises en œuvre pour assurer la sécurité virale du plasma utilisé dans la fabrication de Berinert^{MC} :

- la sélection des centres de collecte de plasma;
- la sélection des donneurs;
- la réalisation de tests sur chaque don pour vérifier l'absence de marqueurs viraux (détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2 (VIH-1 et 2);
- la réalisation de tests sur des pools d'échantillons de dons pour vérifier l'absence des génomes viraux du virus de l'hépatite A (VHA), du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC, du VIH-1 ou de titres élevés du virus B19 humain (VB19 ou parvovirus B19). Ce système de test fondé sur l'analyse de pools d'échantillons facilite l'élimination de dons de plasma individuels contaminés;
- le rejet de tout don de plasma en stock soupçonné rétrospectivement de contenir des virus à la suite d'une revue de l'information disponible.

Le processus d'inactivation des virus dans la fabrication de Berinert^{MC} comprend trois étapes :

1. le traitement dans une solution aqueuse stabilisée à 60 °C pendant 10 heures (pasteurisation);
2. la chromatographie d'interactions hydrophobes;
3. la nanofiltration à travers deux filtres (20 nm et 15 nm) en séries.

Des études de validation de l'inactivation virale portant sur la formule actuelle de Berinert^{MC} destinée à la commercialisation ont été menées afin d'évaluer la capacité du processus de fabrication de Berinert^{MC} à inactiver ou éliminer les virus. La réduction moyenne cumulative totale de la charge virale variait de 14,5 log₁₀ à 19,9 log₁₀ ou plus (Tableau 3) [CSL Behring Canada, 2014].

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

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH-1	VDVB	VPR	VNO	VHA	PVC	VB19
Pasteurisation	≥ 6,6	≥ 9,2	6,3	≥ 7,0	≥ 6,4	1,4	3,9
Chromatographie d'interactions hydrophobes	≥ 4,5	≥ 4,6	≥ 6,5	n.d.	2,8	6,4	n.d.
Nanofiltration	≥ 5,1	≥ 5,3	≥ 7,1	≥ 8,0	≥ 5,3	≥ 7,2	n.d.
Réduction totale	≥ 16,2	≥ 19,2	≥ 19,9	≥ 15,0	≥ 14,5	≥ 15,0	n.a.

Abréviations : n.a. : ne s'applique pas; n.d. : non déterminée; PVC : Parvovirus canin; VB19 : Virus B19; VDVB : Virus de la diarrhée virale des bovins (modèle de virus de l'hépatite C); VHA : Virus de l'hépatite A; VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (aussi modèle pour le VIH-2); VNO : Virus du Nil occidental; VPR : Virus de la pseudo-rage (modèle de virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus herpès)).

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Berinert^{MC} se conserve au réfrigérateur ou à la température ambiante (2°C à 25°C) et ne doit pas être congelé. Lorsque sa température de conservation est respectée, Berinert^{MC} est stable jusqu'à 30 mois pour Berinert^{MC} 500 et 36 mois pour Berinert^{MC} 1500 [CSL Behring Canada, 2014].

5.2 Enjeu d'entreposage

Berinert^{MC} doit être protégé de la lumière [CSL Behring Canada, 2014].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose recommandée de Berinert^{MC} pour le traitement des crises abdominales, faciales et laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave est de 20 UI par kg de poids corporel (UI/kg p. c.). Il est recommandé d'administrer :

- Berinert^{MC} 500 par injection intraveineuse lente à un débit de 4 ml/minute; et
- Berinert^{MC} 1500 par injection intraveineuse lente [CSL Behring Canada, 2014].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Reconstitution

Les flacons de produits et de diluant doivent être à la température ambiante pour la reconstitution de Berinert^{MC}. Pour assurer la stérilité du produit, il faut reconstituer et administrer Berinert^{MC} au moyen de techniques aseptiques. Pour reconstituer Berinert^{MC}, il est recommandé d'utiliser le dispositif de transfert à filtre Mix2Vial^{MC} fourni avec Berinert^{MC}, ou une aiguille à deux pointes et une aiguille à filtre stérile avec prise d'air si le dispositif

Mix2Vial^{MC} n'est pas utilisé, et la seringue fournie avec le produit.

Berinert^{MC} ne doit pas être réfrigéré après la reconstitution. Avant l'administration, Berinert^{MC} doit être examiné à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration. La solution reconstituée de Berinert^{MC} 500 devrait être incolore et claire, tandis que celle de Berinert^{MC} 1500 devrait être incolore, claire à légèrement opalescente [CSL Behring Canada, 2014].

Administration

Berinert^{MC} ne contient aucun agent de conservation, le produit reconstitué doit donc être administré immédiatement après la reconstitution.

Berinert^{MC} ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical et doit être administré au moyen d'une tubulure de perfusion séparée [CSL Behring Canada, 2014].

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 protéine sanguine, qui appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase à sérine (serpine), contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont les systèmes fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation. Un déficit ou un dysfonctionnement de C1-INH entraîne une activation de ces cascades, ce qui mène à une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdèmes [Lumry, 2013]. L'administration de Berinert^{MC} aux patients avec une déficience en C1-INH remplace les protéines manquantes ou déficientes chez ces patients [CSL Behring Canada, 2014].

7.2 Pharmacocinétique

Selon la monographie, la pharmacocinétique de Berinert^{MC} 500 a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte unicentrique et sans témoin chez 40 patients atteints d'angio-œdème héréditaire léger ou grave. Tous les patients ont reçu une injection intraveineuse unique de 500 UI à 1 500 UI de Berinert^{MC} 500. La dose médiane était de 1 058 UI (intervalle de 526 à 1 010 UI) et la dose médiane par kg de poids corporel était de 14,5 UI par kg (intervalle de 9,9 à 22,1 UI/kg). Les paramètres de pharmacocinétique médians sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques médians suivant l'administration d'une dose de 500 UI à 1 500 UI de Berinert^{MC} 500 chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	500 UI À 1 500 UI DE BERINERT ^{MC}
V _{ss}	45,4 ml/kg
CL	1,0 ml/min
t _{1/2}	36,1 h

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance systémique; C_{max} : concentration maximale; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; V_{ss} : Volume de distribution.

Le volume de distribution médian de Berinert^{MC} 500 à l'état d'équilibre chez tous les patients était de 45,4 ml/kg de poids corporel, ce qui correspond à 3,2 litres chez un individu

pesant 70 kg. La clairance systémique médiane était de 1,0 ml/kg/heure (70 ml/h chez un individu pesant 70 kg), résultant en une demi-vie d'élimination médiane globale de 36,1 heures [CSL Behring Canada, 2014].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

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

L'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert^{MC} dans le traitement des crises aiguës faciales et abdominales d'angio-œdème héréditaire s'appuient principalement sur les résultats d'une étude contrôlée randomisée menée à double insu auprès de 125 patients atteints d'angio-œdème héréditaire de type I ou II [Craig *et al.*, 2009]. Parmi ces patients, 57 ont également participé à une seconde étude prospective et ouverte qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert^{MC} dans le traitement à long terme de tous les types de crises d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2011]. De plus, trois analyses *post hoc* ont été publiées concernant la population pédiatrique [Schneider *et al.*, 2013], le délai d'administration de Berinert^{MC} [Craig *et al.*, 2013] et l'administration répétée de Berinert^{MC} [Craig *et al.*, 2012b]. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1.1 L'étude contrôlée randomisée I.M.P.A.C.T. 1 de Craig et ses collaborateurs [2009]

L'étude clinique de phase II/III I.M.P.A.C.T.⁶ 1 menée à double insu auprès de 125 patients atteints d'angio-œdème héréditaire visait à comparer l'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert^{MC} administré par voie intraveineuse à une dose de 20 UI/kg p. c. comparativement à un placebo dans le traitement de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité d'une dose plus faible de Berinert^{MC}, soit 10 UI/kg p. c. Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 6 ans et avaient un diagnostic d'angio-œdème héréditaire de type I ou II confirmé en laboratoire. Ces patients étaient traités lors d'une crise abdominale ou faciale aiguë d'angio-œdème héréditaire modérée ou grave dans les 5 heures suivant le début d'une crise jugée d'intensité modérée par le patient et confirmé par l'investigateur de l'étude. Les patients étaient randomisés dans l'un des trois groupes parallèles : Berinert^{MC} à une dose de 20 UI/kg p. c., Berinert^{MC} à une dose de 10 UI/kg p. c. ou un placebo. Pour chaque patient, une seule crise abdominale (colique abdominale et non cutanée) ou faciale (non laryngée) a été traitée et évaluée. Les patients étaient observés pour un minimum de 4 heures suivant l'administration du traitement. Lorsqu'un patient rapportait que ses symptômes ne s'amélioraient pas ou que le soulagement était insuffisant après 4 heures, il pouvait recevoir un traitement de rattrapage (20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} pour les patients ayant reçu le placebo; 10 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} pour ceux ayant reçu 10 UI/kg p. c. de Berinert^{MC}; et un placebo pour ceux ayant reçu 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC}). Des 125 patients recrutés, un patient a été exclu des analyses en raison du recours à Berinert^{MC} en traitement ouvert avant de recevoir son traitement randomisé.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, tel que déterminé par le patient par réponse à une question standard posée à certains intervalles au cours des 24 heures suivant le début du traitement. Ce délai était significativement plus court chez les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} (0,5 heure) par rapport au placebo (1,5 heures; $p = 0,0025$) (Tableau 4), tandis que la différence n'était pas significative chez les patients ayant reçu une

⁶ I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial.

dose de 10 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} (1,17 heures par rapport à 1,5 heures pour le placebo; p = 0,2731). Dans l'heure suivant le traitement, plus de 75 % des patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} ont rapporté un soulagement des symptômes par rapport à près de 40 % des patients ayant reçu un placebo.

Les paramètres d'efficacité secondaires, soit le délai de résolution de tous les symptômes, la proportion de patients avec une aggravation de l'intensité des symptômes entre 2 heures et 4 heures suivant le traitement et le nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le traitement, ont tous été en faveur de l'efficacité d'une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} par rapport au placebo (tableau 4).

Les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} ont rapporté moins d'effets indésirables à l'intérieur de 4 heures après le début du traitement comparativement aux patients du groupe placebo (19,6 % contre 43,9 %, respectivement). Les effets indésirables possiblement liés au traitement étaient également moins fréquents chez les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} comparativement aux patients du groupe placebo (10,9 % contre 19,5 %, respectivement).

Les auteurs de cette étude ont conclu que Berinert^{MC}, administré à une dose de 20 UI/kg p. c., était efficace et sécuritaire pour le traitement des crises abdominales et faciales aiguës d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2009].

Tableau 5 Paramètres d'efficacité primaire et secondaires de l'étude I.M.P.A.C.T. 1

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	PLACEBO (N = 42)	BERINERT ^{MC}		VALEUR P†
		10 UI/KG P. C. (N = 39)*	20 UI/KG P. C. (N = 43)	
Délai médian entre le traitement et le début du soulagement des symptômes‡, h (écart)	1,50 (0,20-24,00)	1,17 (0,17-24,00)	0,50 (0,17-24,00)	0,0025
Délai médian entre le traitement et le soulagement complet de tous les symptômes§, h (écart)	7,79 (0,33-1486,17)	20,00 (0,47-1486,17)	4,92 (0,47-1486,17)	0,0237
Aggravation de l'intensité des symptômes entre 2 heures et 4 heures suivant le traitement, N (%)	13 (31,0)	8 (20,5)	2 (4,7)	0,0014
Épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le traitement, N médian (écart)	0 (0-16)	0 (0-4)	0 (0-2)	0,0329

* Des 125 patients recrutés, un patient a été exclu des analyses en raison du recours à Berinert^{MC} en traitement ouvert avant de recevoir son traitement randomisé.

† Berinert^{MC} (20 UI/kg p. c.) contre le placebo.

‡ Le délai avant le début du soulagement des symptômes était établi à 24 heures si le patient recevait un traitement de rattrapage OU un analgésique, un antiémétique, Berinert^{MC} en traitement ouvert ou du plasma après 4 heures. Le nombre de patients avec un délai établi à 24 heures était : 17/42 (40,5 %) pour le groupe placebo, 11/39 (28,2 %) pour le groupe Berinert^{MC} 10 UI/kg p. c. et 6/43 (14,0 %) pour le groupe Berinert^{MC} 20 UI/kg p. c.

§ Excluant l'utilisation d'un traitement de rattrapage, d'analgésique, d'antiémétique, de Berinert^{MC} en traitement ouvert ou de plasma avant le début du soulagement des symptômes. Les valeurs manquantes ont été fixées au délai maximal de résolution complète des symptômes, soit 1 486 heures.

8.1.2 L'étude ouverte I.M.P.A.C.T. 2 de Craig et ses collaborateurs [2011]

L'étude prospective, multicentrique, non contrôlée et ouverte I.M.P.A.C.T. 2 visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Berinert^{MC} à une dose de 20 UI/kg p. c. dans le traitement à long terme de tous les types de crises d'angio-œdème héréditaire, incluant les crises laryngées, chez 57 patients ayant participé à l'étude I.M.P.A.C.T. 1.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes. Un total de 1 085 crises chez 57 patients, âgés de 10 ans à 53 ans, a été traité au cours d'une période médiane de 24 mois (0 à 51 mois). Le délai médian entre le traitement et le début du soulagement des symptômes était de 0,46 heure (IC95 % : 0,39-0,53) et était comparable pour les crises abdominales, périphériques, faciales et laryngées. Ce délai était également comparable à celui rapporté dans l'étude I.M.P.A.C.T. 1, soit 0,50 heure.

Le paramètre d'efficacité secondaire était le délai de résolution (rapporté par les patients) de tous les symptômes d'angio-œdème héréditaire. Ce délai était de 15,48 heures (IC95 % : 11,64 à 21,59).

Vingt-cinq patients (43,9 %) ont subi au moins un effet indésirable, dont 8 (14,0 %) étaient possiblement liés au traitement. Un patient a été retiré de l'étude en raison d'une réaction au site d'injection.

Les auteurs ont conclu que l'étude I.M.P.A.C.T. 2 a démontré qu'une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC} est sécuritaire et efficace pour le traitement à long terme de crises successives d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2011].

8.1.3 Les analyses *post hoc* des études I.M.P.A.C.T. 1 et 2

L'analyse de la cohorte pédiatrique de Schneider et ses collaborateurs [2013]

L'objectif de cette analyse était de caractériser la nature des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire et d'évaluer la réponse clinique et la tolérance de Berinert^{MC} chez les enfants et les adolescents ayant participé aux études I.M.P.A.C.T. 1 et 2. Parmi les sept patients pédiatriques de l'étude I.M.P.A.C.T. 1 et les neuf patients pédiatriques de l'étude I.M.P.A.C.T. 2 ayant reçu 20 UI/kg p. c. de Berinert^{MC}, le délai avant le début du soulagement des symptômes était de 0,42 heure et de 0,49 heure, respectivement (Tableau 5). Malgré le faible nombre de patients inclus dans cette analyse, les auteurs ont conclu que le traitement de Berinert^{MC} des patients pédiatriques est généralement bien toléré et la réponse au traitement est comparable à celle des adultes [Schneider *et al.*, 2013].

Tableau 6 La réponse au traitement de Berinert^{MC} des patients pédiatriques et adultes.

POPULATION	I.M.P.A.C.T. 1	I.M.P.A.C.T. 2	
	PATIENT/CRISE*	PATIENT	CRISE
<i>Délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, h † (n), délai médian (écart)</i>			
Tous les patients	(n = 43), 0,50 (0,17-24,0)	(n = 57), 0,46 (0,17-497,0)	(n = 1 085), 0,37 (0,05-497,0)
10-18 ans	(n = 7), 0,42 (0,17-24,0)	(n = 9), 0,49 (0,24-1,65)	(n = 115), 0,48 (0,05-17,75)
> 18 à <65 ans	(n = 33), 0,68 (0,23-24,0)	(n = 48), 0,45 (0,17-497,0)	(n = 970), 0,35 (0,07-497,0)
≥ 65 ans	(n = 3), 0,48 (0,17-1,00)	-	-
<i>Délai entre le traitement et la résolution complète des symptômes, h ‡ (n), délai médian (écart)</i>			
Tous les patients	(n = 43), 4,92 (0,47-1 486)	(n = 57), 15,5 (0,64-497,0)	(n = 1 085), 14,28 (0,17-497,0)
10-18 ans	(n = 7), 8,08 (0,83-52,0)	(n = 9), 14,1 (1,85-23,3)	(n = 115), 12,0 (0,70-71,7)
> 18 à <65 ans	(n = 33), 5,35 (0,47-1 486)	(n = 48), 15,9 (0,64-497,0)	(n = 970), 14,5 (0,17-497,0)
≥ 65 ans	(n = 3), 2,98 (0,83-4,00)	-	-

Abréviations : I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial.

* Une seule crise par patient était évaluée dans l'étude I.M.P.A.C.T 1, ainsi, le nombre de patients correspond au nombre de crises.

† Le délai avant le début du soulagement des symptômes était établi à 24 heures si le patient recevait un traitement de rattrapage OU un analgésique, un antiémétique, Berinert^{MC} en traitement ouvert ou du plasma après 4 heures.

‡ Excluant l'utilisation d'un traitement de rattrapage, d'analgésique, d'antiémétique, de Berinert^{MC} en traitement ouvert ou de plasma avant le début du soulagement des symptômes. Les valeurs manquantes ont été fixées au délai maximal de résolution complète des symptômes, soit 1 486 heures.

L'étude du temps de réponse au traitement en fonction du temps d'administration de Berinert^{MC} de Craig et ses collaborateurs [2013]

Cette analyse visait à évaluer le temps de réponse au Berinert^{MC} à une dose de 20 UI/kg p. c. en fonction du délai d'administration (< 6 heures contre ≥ 6 heures suivant le début de la crise) chez les patients ayant participé aux études I.M.P.A.C.T. 1 et 2. Dans l'étude I.M.P.A.C.T. 1, un traitement débutant dans les 6 heures suivant le début de la crise était associé à un soulagement plus rapide des symptômes et à la résolution complète des symptômes plus rapide comparativement au placebo. Les auteurs ont conclu que le traitement précoce des crises d'angio-œdème héréditaire a procuré une meilleure réponse au traitement par rapport à un traitement tardif, ce qui supporte les recommandations internationales de traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire le plus tôt possible [Craig *et al.*, 2013].

Tableau 7 La réponse au traitement en fonction du temps d'administration de Berinert^{MC} après le début de la crise d'angio-œdème héréditaire

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	I.M.P.A.C.T. 1				I.M.P.A.C.T. 2	
	< 6 H		≥ 6 H		< 6 H	≥ 6 H
	20 UI/KG P. C. DE BERINERT ^{MC} (N = 20)	PLACEBO* (N = 24)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT ^{MC} (N = 22)	PLACEBO* (N = 17)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT ^{MC} (CRISES = 570)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT ^{MC} (CRISES = 503)
Délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes						
Délai médian, h (Écart)	0,50 (0,17-1,25)	3,00 (0,20-5,90)	0,52 (0,23-5,77)	0,98 (0,25-5,00)	0,42 (0,05-15,33)	0,27 (0,07-7,00)
RRI (IC95 %)	3,362 (1,692 – 6,679)		1,183 (0,620 – 2,257)		-	
Délai entre le traitement et le soulagement complet des symptômes						
Délai médian, h (Écart)	2,78 (0,83-52,00)	8,04 (0,33-76,98)	7,85 (0,47-81,53)	6,17 (0,85-104,92)	12,55 (0,17-96,20)	14,4 (0,33-322,60)
RRI (IC95 %)	4,303 (2,098 – 8,823)		1,609 (0,799 – 3,239)		-	

Abréviations : IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial; RRI : Rapport de risque instantané.

* Si le soulagement ne débutait pas dans les 4 heures, les patients recevaient Berinert^{MC} à une dose de 20 UI/kg p. c.

L'analyse de la réponse au traitement à la suite d'administration répétée de Berinert^{MC} de Craig et ses collaborateurs [2012b]

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'association entre la réponse au traitement et les traitements répétés de Berinert^{MC} à une dose de 20 UI/kg p. c. Parmi les patients ayant participé à l'étude I.M.P.A.C.T. 2, 18 ont reçu Berinert^{MC} pour le traitement d'au moins 15 crises aiguës d'angio-œdème héréditaire sur une période moyenne de 34 mois. La fréquence d'administration antérieure de Berinert^{MC} n'était pas associée au délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, au délai entre le traitement et le soulagement complet des symptômes ni à l'intervalle de temps entre les crises d'angio-œdème héréditaire traitées avec Berinert^{MC}. Les auteurs ont conclu que la réponse au traitement de Berinert^{MC} était efficace chez les patients traités lors de crises successives d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2012b].

8.1.4 L'efficacité comparative de Berinert^{MC} dans 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. Idéalement, une étude prospective comparant ces différentes options et évaluant les paramètres d'efficacité à l'aide de critères validés devrait être réalisée. Toutefois, il est peu probable que cette étude soit réalisée en raison de la faible prévalence des patients atteints d'angio-œdème héréditaire et la complexité d'une telle étude, dans le contexte de la condition clinique d'urgence associée à une crise 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 également 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 Berinert^{MC} (I.M.P.A.C.T. 1 et 2), ainsi que ceux d'autres options thérapeutiques, soit Cinryze^{MC} (CHANGE Part A et 2) et Firazyr^{MC} (FAST 1, 2 et 3). Il est à noter que Cinryze^{MC} n'est pas actuellement approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Firazyr^{MC} a été approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en 2014⁷, puis a été inscrit sur la *Liste des médicaments d'exception* de la Régie de l'assurance maladie du Québec en 2015⁸.

L'étude comparative des options thérapeutiques lors de crises laryngées d'angio-œdème héréditaire de Bork et ses collaborateurs [2016]

Étant donné qu'une réponse thérapeutique rapide est requise lors d'une crise laryngée d'angio-œdème héréditaire, il est important de déterminer quelle option thérapeutique permet d'obtenir une réponse optimale. Ainsi, Bork et ses collaborateurs [2016] ont révisé et comparé les données des études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques utilisées dans le traitement des crises laryngées d'angio-œdème héréditaire (Cinryze^{MC}, Berinert^{MC}, Firazyr^{MC}, Ruconest^{MC} et Kalbitor^{MC}). Ils ont répertorié un total de 881 crises laryngées d'angio-œdème héréditaire dans douze études admissibles. Étant donné que Ruconest^{MC} et Kalbitor^{MC} ne sont pas homologués par Santé Canada, seuls les résultats des paramètres d'efficacité de Berinert^{MC}, de Cinryze^{MC} et de Firazyr^{MC} sont présentés dans le tableau 7. En bref, 60 % à 100 % des patients ont rapporté un soulagement de leurs symptômes dans l'heure suivant le traitement, tandis que 77 % à 100 % étaient soulagés dans les 4 heures. Le délai médian avant le début du soulagement des crises laryngées variait de 15 minutes à près de 2 heures pour l'ensemble des options thérapeutiques, le délai le plus court ayant été observé chez les patients ayant reçu Berinert^{MC}. Les auteurs mentionnent que les résultats pour Cinryze^{MC} et Berinert^{MC} doivent être comparés et interprétés avec précaution, et ce, notamment en raison des différents devis expérimentaux et temps de collecte de données des paramètres d'efficacité [Bork *et al.*, 2016].

⁷ Santé Canada. ^{PI}FIRAZYR. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. 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).

⁸ 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).

Tableau 8 Les paramètres d'efficacité de Berinert^{MC}, de Cinryze^{MC} et de Firazyr^{MC} dans le traitement des crises laryngées d'angio-œdème héréditaire

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	CONCENTRÉ PLASMATIQUE C1-INH			ICATIBANT		
	BERINERT ^{MC}			CINRYZE ^{MC}	FIRAZYR ^{MC}	
	I.M.P.A.C.T. 2	BORK ET BARNSTEDT		CHANGE 2	FAST 1 ET 2	FAST 3
	20 U/KG, CRISES = 48	500 UI, CRISES = 48	1 000 UI, CRISES = 145	1 000 UI, CRISES = 84	30 MG, CRISES = 61	30 MG, CRISES = 21
<i>Début du soulagement (% des crises)</i>						
À l'intérieur de 1 h	93,8	100	99,5	59,5	62,3	s.o.
À l'intérieur de 4 h	100	100	100	77,4	s.o.	s.o.
<i>Délai entre le début des crises et la résolution complète des symptômes</i>						
Délai médian, h	15,0	16,0	9,0	s.o.	s.o.	s.o.
IC95 %	9,5-26,8	16,0-17,5	9,0-9,0	s.o.	s.o.	s.o.
<i>Délai entre le traitement et la résolution complète des symptômes*</i>						
Délai médian, h	8,4	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	6,0
IC95 %	6,2-21,5	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	2,2-24,3

Source : Tiré de [Bork *et al.*, 2016].

Abréviations : C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial; s.o. : sans objet.

* Définition de la résolution complète des symptômes : symptôme minimal ou soulagement quasiment complet des symptômes.

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

Aucune étude repérée n'a évalué Berinert^{MC} dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.

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

Quelques études évaluant de façon rétrospective l'administration de Berinert^{MC} avant une procédure médicale, dentaire ou lors d'un accouchement pour prévenir les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire ont été repérées [Gavigan *et al.*, 2014; Farkas *et al.*, 2012; Bork *et al.*, 2011]. Toutefois, elles ne sont pas décrites dans le présent document puisque Berinert^{MC} n'est pas homologué par Santé Canada pour cette indication.

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Le registre de surveillance de Berinert^{MC}

Un registre a été ouvert de 2010 à 2014, le Patient Registry Study of Berinert^{MC} in Normal Clinical Practice, dans le but de compiler les données d'innocuité et d'utilisation de Berinert^{MC}. Busse et ses collaborateurs [2015] ont analysé les données de surveillance active des trois premières années et Riedl et ses collaborateurs [2016] ont rapporté les données finales de ce registre. Il est à noter que les critères servant à définir les événements indésirables ont été raffinés dans cette dernière publication faisant en sorte que les signes

et les symptômes non sérieux des crises d'angio-œdème héréditaire n'étaient plus classifiés comme des effets indésirables, permettant ainsi une analyse spécifique de la tolérance et de l'innocuité de Berinert^{MC} [Riedl *et al.*, 2016].

L'analyse intérim à 3 ans du registre de Busse et ses collaborateurs [2015]

Un total de 135 patients provenant de 27 sites aux États-Unis et 4 sites en Europe a rapporté avoir reçu au moins une dose de Berinert^{MC} (3 196 injections intraveineuses). Parmi ces patients, 67,4 % ont reçu Berinert^{MC} en traitement sur demande, 8,9 % en prophylaxie et 23,0 % en traitement sur demande et en prévention de crises d'angio-œdème héréditaire. Vingt-sept patients ont rapporté un total de 299 événements indésirables, ce qui représente un taux global d'événement par injection de 9 %. Six (2,0 %) événements indésirables étaient considérés associés au Berinert^{MC}, dont cinq étaient possiblement associés (nausée, vomissement, douleur thoracique non-cardiaque, embolie graisseuse et fatigue) et un probablement associé (thrombose veineuse profonde). Au total, deux événements thromboemboliques ont été rapportés chez deux patients présentant des facteurs de risque pro-thrombotiques. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence qui suggère que Berinert^{MC} est un facteur de risque indépendant causant des événements thromboemboliques [Busse *et al.*, 2015].

L'analyse des données finales du registre de Riedl et ses collaborateurs [2016]

Un total de 318 patients provenant de 30 sites aux États-Unis et 7 sites en Europe a rapporté avoir reçu au moins une dose de Berinert^{MC} (15 000 injections intraveineuses). Parmi ces patients, 67 % ont reçu Berinert^{MC} en traitement sur demande, 4 % en prophylaxie et 29 % en traitement sur demande et en prévention de crises d'angio-œdème héréditaire. Seuls les patients ayant contribué aux données prospectives (n = 296) ont été inclus dans l'analyse d'innocuité. Quatre-vingt-cinq patients (28,7 %) ont rapporté un total de 252 effets indésirables, ce qui représente un taux global d'événements par injection de 3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections (12,8 % des sujets) et des troubles gastro-intestinaux (5,7 % des sujets). Neuf (3,6 %) événements indésirables subis par six sujets ont été considérés possiblement associés au Berinert^{MC}, dont des maux de tête (4 événements chez 3 sujets), un épisode de reflux gastro-œsophagien, un hématome, une douleur thoracique non cardiaque et de la fatigue ainsi qu'un effet indésirable sérieux, soit une thrombose veineuse profonde. Cette thrombose était localisée à un membre supérieur, affectant également la poitrine, chez une femme âgée de 36 ans portant une canule d'accès à la veine sous-clavière. Les auteurs ont conclu que leur analyse des données du registre a démontré l'innocuité de Berinert^{MC} dans la pratique clinique [Riedl *et al.*, 2016].

8.4.2 Surveillance après la commercialisation

Selon la monographie, les effets indésirables suivants, répertoriés selon le système de classes d'organes, ont été attribués à Berinert^{MC} à la suite de son utilisation après sa commercialisation :

- Troubles du système immunitaire : Réactions allergiques et anaphylactiques incluant les tachycardies, hyper ou hypotension, bouffées vasomotrices, urticaire, dyspnée, céphalée, étourdissement, nausée et, dans quelques rares cas, l'atteinte d'un choc anaphylactique;
- Troubles généraux/ensemble de l'organisme : Douleur ou réactions au site d'injection, frissons et fièvre [CSL Behring Canada, 2014].

8.4.3 Événements thrombotiques

Des événements thromboemboliques ont été signalés lors de l'utilisation de Berinert^{MC} à la dose recommandée à la suite du traitement de crises d'angio-œdème héréditaire. Ces événements incluent : thrombose de l'artère basilaire, microembolies pulmonaires multiples et thrombose. De plus, des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients qui recevaient Berinert^{MC} à des doses élevées non conformes à son indication durant une chirurgie cardiaque. Ils incluent : thrombose de l'artère carotide, thrombose cérébrale, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rénale, thrombose du sinus sagittal, thrombose de la veine cave inférieure, thrombose de la veine cave supérieure, thrombose de la veine jugulaire interne et thrombose veineuse périphérique [CSL Behring Canada, 2014].

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

Aucun produit équivalent au Berinert^{MC} n'est actuellement disponible sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire.

Cinryze^{MC} (concentré plasmatique humain de C1-INH) est approuvé par Santé Canada pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

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

- la posologie (une dose fixe de 1 000 UI de Cinryze^{MC} et une dose en fonction du poids de 20 UI/kg de Berinert^{MC})
- la vitesse de perfusion (1 ml/min pour Cinryze^{MC} et 4 ml/min pour Berinert^{MC}) [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 Berinert^{MC} et Cinryze^{MC}. La fonctionnalité de Cinryze^{MC} et de Berinert^{MC} étaient similaires, tandis que Berinert^{MC} avait un meilleur profil de pureté [Feussner *et al.*, 2014]. Des traces plus élevées d'une autre serpine plasmatique ont notamment été détectées dans Cinryze^{MC} comparativement à Berinert^{MC}. 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 Berinert^{MC}).

10 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 Québec⁹.

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Beriner^{MC} est actuellement le seul concentré plasmatique humain de C1-INH approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave¹⁰.

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

¹⁰ Santé Canada. BERINERT^{MC}. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_berinert_121221-fra.php (consulté le 16 juin 2016).

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Beriner^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- X Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Sur la base de l'homologation de Santé Canada, Beriner^{MC} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave.
- ✓ Il est recommandé d'utiliser ce produit avec prudence en raison du risque de thrombose.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Craig et ses collaborateurs [2009]	
▪ Étude contrôlée, randomisée, internationale menée à double-insu ▪ La taille d'échantillon est justifiée ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Le paramètre d'efficacité primaire était basé sur le jugement du patient, selon son appréciation de la diminution des symptômes
Craig et ses collaborateurs [2011]	
▪ Étude multicentrique ▪ Objectifs et paramètres d'efficacité bien présentés ▪ Analyse en intention de traiter ▪ Analyse de sous-groupes	▪ Étude ouverte et non contrôlée ▪ Le paramètre d'efficacité primaire était basé sur le jugement du patient, selon son appréciation de la diminution des symptômes
Schneider et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Analyse <i>post hoc</i> d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Échantillon de petite taille
Craig et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Analyse <i>post hoc</i> d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Les patients des études I.M.P.A.C.T. n'ont pas été randomisés selon un traitement précoce ou tardif. Ces études n'étaient pas planifiées pour évaluer l'effet du temps d'administration de Berinert^{MC} sur les paramètres d'efficacité
Craig et ses collaborateurs [2012b]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés ▪ Justification du choix du nombre de crises pour les analyses	▪ Analyse <i>post hoc</i> d'une étude prospective ouverte
Bork et ses collaborateurs [2016]	
▪ Objectifs bien présentés	▪ Étude descriptive ▪ Comparaison indirecte des résultats de 12 études ▪ Paramètres d'efficacité rapportés par les patients ▪ Les résultats doivent être comparés et

	interprétés avec précaution en raison des différents devis expérimentaux, paramètres évalués et des temps de collecte de données
Busse et ses collaborateurs [2015]	
▪ Analyse intérim du registre international de Berinert^{MC} ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Étude de registre (non contrôlée, rétrospective et prospective) ▪ Les patients participants au registre pourraient ne pas être représentatifs de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire
Riedl et ses collaborateurs [2016]	
▪ Analyse des données finales du registre international de Berinert^{MC} ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Étude de registre (non contrôlée, rétrospective et prospective) ▪ Les patients participants au registre pourraient ne pas être représentatifs de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire

ANNEXE B

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

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 ^{MC} (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 ^{MC} (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 ^{MC} (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	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	7,9	< 0,001	17 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif	2,0	12,0	< 0,001	

2010]		à grave	du symptôme initial†				
			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 AWTTC, 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 à l'intérieur de 48 heures, tandis que 11 % des patients ayant participé à l'étude FAST-1 et aucun des patients ayant participé à l'étude FAST-2 ont reçu une 2^e dose à l'intérieur de 12 heures.

† 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, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(1):58-64.
- 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.
- Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: Findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):213-9.
- 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* 2012a;5(12):182-99.
- Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012b;33(4):354-61.
- Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(3):211-5.
- 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>.
- Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandras G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—A long-term survey. *Allergy* 2012;67(12):1586-93.
- 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.
- Gavigan G, Yang WH, Santucci S, Harrison R, Karsh J. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: A retrospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):17.
- 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 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, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(5):963-71.

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.

Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: A pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(1):54-60.

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, 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. /41783a-fra.php.