



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 juin 2012

CINRYZE 500 unités, 2100 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 2 flacons (code CIP : 218 563-0)

Laboratoires VIROPHARMA SAS

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

Code ATC : B02AB03 (Inhibiteur de C1)

Liste I

Médicament à prescription hospitalière, inscrit sur la liste rétrocession.

Date de l'AMM (centralisée) : 15/06/2011

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Inhibiteur de la C1 estérase humaine

1.2. Indication

« Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

Prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les adultes et adolescents présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. »

1.3. Posologie

« Le traitement par Cinryze doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

Posologie

Adultes :

Traitement des crises d'angio-œdème

- 1000 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.
- Une deuxième dose de 1000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.
- Pour les patients présentant des crises sévères, notamment les crises laryngées, ou si le traitement tarde à être mis en œuvre, la deuxième dose peut être administrée avant la fin de ce délai de 60 minutes.

Prévention systématique des crises d'angio-œdème : La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angio-œdème est de 1000 unités de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par Cinryze doit être réévaluée régulièrement.

Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 1000 unités de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Population pédiatrique : Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les adolescents, la dose est la même que pour les adultes. La sécurité et l'efficacité de Cinryze chez les enfants avant l'adolescence n'ont pas encore été établies. [...]

Patients âgés : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la dose est la même que pour les adultes.

Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, la dose est la même que pour les adultes.

Mode d'administration : Par voie intraveineuse. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

B :	Sang et organes hématopoïétiques
B02 :	Antihémorragiques
B02A :	Antifibrinolytiques
B02AB :	Inhibiteurs de protéinases
B02AB03 :	Inhibiteur C1

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres inhibiteurs de C1 estérase indiqués dans le traitement des crises aiguës d'angioœdème chez l'adulte présentant un angioœdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase :

- BERINERT (Inhibiteur de C1 estérase humaine) ; **9/07/2009, SMR important, ASMR III,**
- RUCONEST (inhibiteur recombinant de C1 estérase) ; **9/03/2011, SMR important, ASMR V par rapport à BERINERT et FIRAZYR.**

Ces spécialités ne sont pas indiquées en prévention des crises.

Les spécialités BERINERT et CINRYZE contiennent le même principe actif (inhibiteur de C1 estérase humaine) mais possèdent un procédé de fabrication et des indications différents.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments utilisés dans « les crises d'angio-œdème héréditaire » :

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- FIRAZYR (icatibant) ; **29/10/2008, SMR important, ASMR IV dans la prise en charge.**

Médicament indiqué dans le traitement de fond de « l'œdème angioneurotique héréditaire » :

- DANATROL 200 mg (danazol) ; **RI 07/01/2009 SMR important.**

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de CINRYZE ont été évaluées dans le cadre de 4 études cliniques de phase III :

- 2 études dans le traitement de la crise :
 - étude CHANGE partie A, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de CINRYZE par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioedème,
 - étude CHANGE 2, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage de crises traitées avec CINRYZE.
- 2 études dans le traitement prophylactique :
 - étude CHANGE partie B, randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de CINRYZE par rapport au placebo en termes de nombre de crise d'angioedème au cours de chaque séquence de traitement,
 - étude CHANGE 3, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la fréquence des crises sous CINRYZE.

3.1.1. Traitement de la crise aiguë

Etude CHANGE A

Méthodologie : étude de phase III, comparative CINRYZE versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 68 patients avec angioedème héréditaire (AOH).

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH documenté (anomalies des taux de C4 bas et un taux de C1 inhibiteur) et en crise modérée à sévère :

- depuis moins de 4 heures,
- localisée au niveau abdominal, génito-urinaire, ou facial.

Du fait de la comparaison au placebo, les formes sévères (œdème laryngé) n'ont pas été incluses dans l'étude en double-aveugle.

Traitement :

- CINRYZE 1000 U, perfusion, n=35,
- Placebo, n=33.

Critère principal : délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AOH et le début de soulagement¹ sans équivoque du patient après une seule dose de traitement.

Le soulagement sans équivoque était défini par 3 réponses consécutives de type « symptôme désormais absent mais présent avant » ou « symptôme présent mais amélioré »

RESULTATS :

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Après une injection, une diminution significative du délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été observée avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] avec CINRYZE versus plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], p=0,017.

1 Défini par une échelle à 5 niveaux : 1.Absent now and before; 2.Absent now but present before; 3.Present, symptoms new; 4.Present, symptoms worse or the same; 5.Present, symptoms better

Etude CHANGE 2

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation répétée de CINRYZE dans le traitement des crises d'AOH.

Méthodologie : étude de phase III, non comparative réalisée chez 113 patients avec angioœdème héréditaire (AOH) : 101 patients ont été traités pour une crise aiguë et 12 ont été traités en prévention à court terme avant une intervention chirurgicale mineure.

Le traitement par CINRYZE était proposé aux patients dans le cadre d'une intervention chirurgicale (en urgence ou programmée) ou de soins dentaires.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH et antécédents de plus de deux crises par mois toutes localisations confondues.

Critère principal : délai médian entre les premiers symptômes de la crise d'AOH et le début de soulagement sans équivoque du patient après une seule dose de traitement.

RESULTATS : cf. tableau 1

Au cours de la période de suivi (3 mois), 15/101 patients avec AOH ont été traités pour plus de 10 crises et 4 pour plus de 20 crises. Au total, 609 crises ont été observées au cours de la phase de suivi.

Tableau 1 : Nombre de patients soulagés pour chaque crise

Nombre de crises	Nombre de patients encore suivis	Nombre de patients soulagés	Taux de réponse [IC 95%]
1	101	80	0,79 [0,70 ; 0,87]
2	77	64	0,83 [0,73 ; 0,91]
3	58	52	0,90 [0,79 ; 0,96]
4	50	43	0,86 [0,73 ; 0,94]
5	38	32	0,84 [0,69 ; 0,94]
6	29	23	0,79 [0,60 ; 0,92]
7	23	21	0,91 [0,72 ; 0,99]
8	20	19	0,95 [0,75 ; 1,00]
9	18	16	0,89 [0,65 ; 0,99]
10	15	12	0,80 [0,52 ; 0,96]
15	9	8	0,89 [0,52 ; 1,00]
20	4	4	1,00 [0,54 ; 1,00]
.....55	2	2	1,00 [0,16 ; 1,00]

Ces données suggèrent un maintien de l'efficacité de CINRYZE jusqu'à la quinzième crise mais les effectifs de patients encore suivis sont faibles ; au-delà le nombre de patients suivis est trop faible (<4) pour permettre de conclure.

3.1.2. Traitement prophylactique

Etude CHANGE B

Méthodologie : étude de phase III, comparative CINRYZE versus placebo, randomisée, en double-aveugle, et cross over (2 périodes de 12 semaines) réalisée chez 22 patients avec angioœdème héréditaire (AOH).

Les patients inclus dans cette étude avaient dans un premier temps participé à l'étude CHANGE A décrite précédemment.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans avec AOH documenté (anomalies des taux de C4 bas et un taux de C1 inhibiteur) et plus de deux crises par mois.

Traitement :

- CINRYZE 1000 U, perfusion, n=11,
- Placebo, n=11.

Après 12 semaines, les traitements étaient inversés pour une seconde période de 12 semaines.

Critère principal : nombre total de crises d'AOH au cours de chaque période de traitement.

RESULTATS : cf. tableau 2

A l'inclusion les caractéristiques de patients étaient comparables.

Tableau 2 : Nombre total de crises par groupe

	CINRYZE/Placebo N=12	Placebo/CINRYZE N=12
Nombre de crises		
- moyenne (DS)	6,1 (5,43)	12,7 (4,8)
- médiane [IC95%]	6 [0 ; 17]	13,5 [6 ; 22]
p	<0,001	

Au cours des deux périodes, 22 crises d'AOH ont été observées (11 au cours de chacune des périodes). Le nombre de crises a été significativement diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 (\pm 5,43) crises versus 12,7 (\pm 4,8) crises, $p < 0,001$.

Etude CHANGE 3

Méthodologie : étude de phase III, non comparative réalisée chez 146 patients avec angioœdème héréditaire (AOH). Les patients ont été suivis sur une durée moyenne de 243 jours.

Critères d'inclusion : patients de plus de un an, issus des études CHANGE A ou B, avec antécédents d'au moins une crise d'AOH par mois ou avec antécédents de crises laryngées.

Traitement : CINRYZE 1000 U, perfusion, n=146.

Critère principal : fréquence moyenne des crises d'AOH au cours du suivi

RESULTATS : cf. tableau 3

Tableau 3 : Nombre de crises par mois

Nombre de crise/mois	CINRYZE
A l'inclusion	
- Moyenne (DS)	4,7 (5,18)
- Médiane [IC 95%]	3 [0,08 ; 28]
A l'issu du suivi	
- Moyenne (DS)	0,5 (0,754)
- Médiane [IC 95%]	0,21 [0 ; 4,56]

Au cours du suivi, le nombre moyen de crises a été réduit 4,7 par mois (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754) par mois avec CINRYZE (étude descriptive avant-après).

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude CHANGE A, 6 patients (8,5%) ont présenté des événements indésirables (2 dans le groupe CINRYZE et 4 dans le groupe placebo), avec notamment des vertiges (1 vs 0) et des anxiétés (1 vs 0).

Dans l'étude CHANGE 2, 46/113 patients (40,7%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>3%) ont été : sinusite (6 patients), rhinopharyngite (5), AOH (4), pharyngite à streptocoques (4).

Dans l'étude CHANGE B, 9/24 patients (37,5%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) ont été : infection des voies respiratoires supérieures (3 patients) et rash (3 patients).

Dans l'étude CHANGE 3, 39/146 patients (26,7%) ont présenté des événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents (>3%) ont été : céphalée (8 patients), nausées (6).

3.3. Conclusion

CINRYZE a été évalué chez des patients de plus de 6 ans atteints d'angioœdème héréditaire d'une part en traitement de la crise (durée de moins de 4 heures, sans œdème laryngé) dans deux études (CHANGE A, randomisée en double-aveugle et CHANGE 2, non comparative) et d'autre part en prophylaxie dans deux études (CHANGE B, randomisée en double-aveugle et CHANGE 3, non comparative en prophylaxie à court terme lors d'intervention chirurgicale ou soins dentaires).

En traitement de la crise :

Dans l'étude CHANGE A, randomisées en double-aveugle après une injection, le délai médian jusqu'au soulagement des symptômes a été réduit avec CINRYZE par rapport au placebo : 2 heures [0,8 – NA] *versus* plus de 4 heures [2,0 – NA] avec placebo, HR 2,407 [1,171 ; 4,948], $p=0,017$.

Dans l'étude CHANGE 2, non comparative un maintien de l'efficacité de CINRYZE jusqu'à la quinzième crise est suggéré mais les effectifs de patients sont trop faibles pour conclure.

En prévention de la crise :

Dans l'étude CHANGE B (patients ayant dans un premier temps participé à l'étude CHANGE A), au cours, des deux périodes de 12 semaines de traitement, le nombre de crises d'AOH a été diminué avec CINRYZE par rapport au placebo : 6,1 (\pm 5,43) crises *versus* 12,7 (\pm 4,8) crises, $p<0,001$.

Dans une étude non comparative, réalisée chez 146 patients issus des études CHANGE A ou B, suivis sur une durée moyenne de 6 mois (CHANGE 3), le nombre moyen de crises par mois est passé de 4,7 (5,18) à l'inclusion à 0,5 (0,754).. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude descriptive avant-après), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Aucune étude *versus* comparateur actif, notamment l'icatibant (FIRAZYR), les inhibiteurs de C1 estérase (BERINERT) ou (RUCONEST) ou le danazol (DANATROL) n'est disponible.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été : vertiges, céphalée, anxiété, infections des voies aériennes supérieures, rash nausées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement de la crise et un traitement de seconde intention dans le traitement préventif des crises d'AOH.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment dans le traitement des crises BERINERT, RUCONEST et FIRAZYR et en prévention DANATROL.

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

Intérêt en termes de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares 2010-2014)

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

La spécialité CINRYZE n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CINRYZE dans cette indication (en curatif et préventif).

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans les indications de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la stratégie de prise en charge de l'AOH, CINRYZE n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux traitements déjà disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2, 3}

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

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

² Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

³ EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

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

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

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

CINRYZE, qui s'administre par voie intraveineuse, a démontré son efficacité en termes de délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes des crises d'AOH. Il représente une alternative aux autres traitements des crises d'AOH disponibles par voie intraveineuse (BERINERT et RUCONEST) ou sous-cutanée FIRAZYR.

CINRYZE a démontré également son efficacité en termes de réduction du nombre de crise dans le cadre d'un traitement préventif. Il peut être proposé aux patients intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements de fond (DANATROL).

4.4. Population cible

La population cible de CINRYZE correspond aux patients avec crises aiguës d'angioœdèmes héréditaire (AOH) et un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioœdèmes non histaminiques⁴, 1000 patients présentaient un angioœdème héréditaire, en 2007,
- parmi ces patients, 85% présenteraient un déficit en C1 estérase,

Compte tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles relatives aux formes qui relèvent d'un traitement par CINRYZE, sa population cible ne peut être établie qu'avec incertitude. Néanmoins, les données précitées et les avis d'experts permettent d'estimer le nombre de patients présentant des crises d'angioœdème héréditaire avec déficit en C1 estérase à environ 650 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

⁴ CREAK « les angio-œdèmes non histaminiques » L. Bouillet, 1/07/2007.