



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

8 juillet 2009

**BERINERT 500U, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion**  
**Boîte de 1, code CIP : 574 596-3**

**Laboratoires CSL Behring SA**

Inhibiteur de C1 estérase humaine  
Code ATC : B02AB03

Liste I  
Médicament réservé à l'usage hospitalier, inscrit sur la liste rétrocession.  
Médicament orphelin.

Date de l'AMM : 19/03/2009 (AMM reconnaissance mutuelle).

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Inhibiteur de C1 estérase humaine

### 1.2. Originalité

BERINERT est un concentré plasmatique en inhibiteur de la C1 estérase pouvant se substituer à la protéine manquante ou à son déficit fonctionnel chez les patients avec angio-œdème héréditaire (AOH) de type I ou II.

### 1.3. Indication

« Angioœdème héréditaire de type I et II (AEH). Traitement des poussées aiguës. »

### 1.4. Posologie

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase.

#### Posologie

20 unités par kilogramme de poids corporel (20 U/kg p.c).

#### Posologie pour les nouveau-nés, enfants en bas âge et enfants :

La dose pour les enfants est de 20 unités par kilogramme de poids corporel (20 U/kg p.c).

#### Mode d'administration

Berinerit doit être reconstitué (cf.RCP). La solution reconstituée doit être administrée par voie intraveineuse ou en perfusion lente. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- EXACYL (acide tranéxamique) : utilisation hors AMM,
- FIRAZYR (icatibant).

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

- DANATROL 200 mg (danazol).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de BERINERT ont été évaluées dans le cadre :

- d'une étude clinique de phase II/III, l'étude IMPACT 1, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de BERINERT 10 U/kg, BERINERT 20 U/kg par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration du symptôme de la crise d'angio-œdème abdominale ou faciale, évalué par le patient,
- de son suivi en ouvert, l'étude IMPACT 2 (étude actuellement en cours pour laquelle des résultats intermédiaires sont disponibles).

Une étude rétrospective de cas réalisée chez des femmes enceintes a également été versée au dossier. Compte-tenu de sa méthodologie, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.

##### 3.1.1. Etude IMPACT 1

Méthodologie : étude randomisée versus placebo en double-aveugle, réalisée chez 124 patients avec angio-œdème héréditaire (AOH) cutané et/ou abdominal.

Critères d'inclusion : patients de plus de 6 ans atteints d'AOH de type I (délétion ou mauvaise transcription du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase) ou II (mutation du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase) et en crise d'AOH cutanée ou abdominale d'intensité modérée à sévère depuis moins de 5 heures.

*Note : du fait de la comparaison au placebo, les formes sévères n'ont pas été incluses.*

Traitement :

- BERINERT 10 U/kg, perfusion, n=39,
- BERINERT 20 U/kg, perfusion, n=43,
- Placebo, n=42.

Critère principal : délai médian (heure) jusqu'à l'amélioration du symptôme de la crise d'AOH abdominale ou faciale après une seule dose de traitement, évalué par le patient sur la base d'un questionnaire<sup>1</sup> présenté par le médecin.

Note : Cette évaluation a été réalisée toutes les 15 minutes au cours des 2 premières heures, puis toutes les 30 minutes au cours des 2 heures suivantes puis à 5, 6, 7, 8, 12, 20 et 24 heures après le début de la crise.

Les patients ayant recours à un autre traitement avant l'amélioration du symptôme de la crise d'AOH étaient considérés comme non-répondeurs.

RESULTATS : cf. tableau 1

A l'inclusion, le type de crise d'AOH était réparti comme suit :

- type I : 35 patients (89,7%) dans le groupe BERINERT 10 U/kg, 35 patients (81,4%) dans le groupe BERINERT 20 U/kg et 38 patients (90,5 %) dans le groupe placebo,
- type II : 3 patients (7,7%) dans le groupe BERINERT 10 U/kg, 8 patients (18,6%) dans le groupe BERINERT 20 U/kg et 4 patients (9,5%) dans le groupe placebo.

<sup>1</sup> Contenu du questionnaire : En tenant compte de votre expérience sur l'ensemble des symptômes de la crise d'AOH, avez-vous observé un début d'amélioration ? Si la réponse est « oui » à deux reprises consécutives, le questionnaire est arrêté. Le délai jusqu'à l'amélioration du symptôme est alors défini par le temps jusqu'à la première des deux réponses consécutives. Si un recours à un traitement autorisé ou non a été effectuée avant l'amélioration des symptômes, les patients ont été considérés comme non-répondeurs

L'intensité des crises était répartie de la manière suivante :

- Modérée : 32 patients (82%) dans le groupe BERINERT 10 U/kg, 27 (63%) dans le groupe BERINERT 20 U/kg et 26 (62%) dans le groupe placebo,
- Sévère : 7 patients (18%) dans le groupe BERINERT 10 U/kg, 16 (37%) dans le groupe BERINERT 20 U/kg et 16 (38%) dans le groupe placebo,

Six patients (15,4%) du groupe BERINERT 10 U/kg, 4 patients (9,3%) du groupe BERINERT 20 U/kg et 4 patients (9,5%) du groupe placebo recevaient un traitement de fond par danazol.

*Tableau 1* : délai en heures jusqu'à l'amélioration des symptômes

	BERINERT 10 U/kg* n=39	BERINERT 20 U/kg n=43	Placebo n=42
<b>Délai médian</b>	1,17 [0,17 – 24]	<b>0,50 [0,17 – 24]</b>	1,50 [0,20 – 24]
Délai moyen (DS)	7,47 (10,513)	3,89 (8,202)	10,27 (11,481)
p versus placebo	Non disponible	0,00253	

\* posologie non validée par l'AMM

Après une injection ou perfusion, une diminution significative du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec BERINERT 20 U/kg par rapport au placebo : 0,50 heure [0,17 – 24] sous BERINERT 20 U/kg versus 1,50 [0,20 – 24] sous placebo,  $p=0,00253$ .

### 3.1.2. Etude IMPACT 2

L'étude de suivi en ouvert IMPACT 2, prévue pour une durée de 24 mois après la dernière inclusion, est actuellement en cours.

Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire réalisée après 24 mois (juillet 2007). Au total, sur 60 patients inclus 39 avec 355 crises ont été pris en compte dans l'analyse intermédiaire. Parmi ces patients, 33 (84,6%) ont eu des crises abdominales, 24 des crises cutanées (faciales ou périphériques) et 6 des crises laryngées (15,4%).

Le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été de 0,48 heure (0,37 heures pour les crises laryngées et 0,79 heures pour les crises faciales cutanées) avec BERINERT 20 U/kg.

### 3.2. Effets indésirables

Dans l'étude IMPACT 1, 21/124 patients ont eu des effets indésirables : 8/39 patients dans le groupe BERINERT 10 U/kg, 5/46 dans le groupe BERINERT 20 U/kg et 8/41 dans le groupe placebo.

Les effets indésirables observés sous BERINERT 10 U/kg (posologie non validée par l'AMM) ne seront pas détaillés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- Nausées : 2/46 patients du groupe BERINERT 20 U/kg versus 2/41 patients du groupe placebo,
- Douleurs : 1/46 versus 1/41,
- Spasmes musculaires : 1/46 versus 1/41,
- Dysgueusie : 2/46 versus 0/41.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de BERINERT ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase II/III (IMPACT 1) et de son suivi en ouvert (IMPACT 2) chez des patients présentant un angio-œdème héréditaire avec crises abdominales ou cutanées.

Dans l'étude IMPACT 1, après une injection ou perfusion, une diminution significative ( $p=0,00253$ ) du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes a été observée avec

BERINERT 20 U/kg (0,50 heure [0,17 – 24]) par rapport au placebo (1,50 heures [0,20 – 24]).

Dans l'analyse intermédiaire de l'étude de suivi en ouvert IMPACT 2, un délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes de 0,48 heure a été observé avec BERINERT 20 U/kg.

Aucune étude versus comparateur actif, notamment l'icatibant (FIRAZYR), n'est actuellement disponible.

Les effets indésirables observés au cours de ces études ont été: nausées, douleurs, spasmes musculaires et dysgueusie.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

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

#### *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\*).

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

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

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

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

BERINERT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte et l'enfant.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**<sup>2,3</sup>

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

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

Les AOH de type I et II sont dus à différentes altérations du gène de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) : délétion ou mauvaise transcription pour le type I et mutation pour le type II. Le diagnostic des AOH de type I et II repose sur le dosage de la concentration en C4 ainsi que sur le dosage pondéral et fonctionnel 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 prophylaxie pour prévenir les crises, la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...) et le traitement à court terme des crises. Les corticoïdes sont inefficaces.

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

BERINERT a démontré son efficacité en termes de délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes des crises d'AOH.

### **4.4. Population cible**

La population cible de BERINERT correspond aux adultes et enfants avec crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon le centre de référence français des angioœdèmes non histaminiques<sup>4</sup>, 1000 patients présentaient un angio-œdème 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 BERINERT, sa population cible ne peut être établie qu'avec incertitude. Néanmoins, les données précitées et les avis d'expert permettent d'estimer le nombre de patients présentant des crises d'angio-œdème héréditaire avec déficit en C1 estérase à environ 850 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.

---

<sup>2</sup> Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

<sup>3</sup> EPAR FIRAZYR – 24/04/2008

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