

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

19 février 2014

**BERINERT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion**

Flacon en verre de 10 ml avec dispositif de transfert avec seringue, tampons alcoolisés (2) et pansement (CIP : 34009 574 596 3 5)

Laboratoire CSL BEHRING SA

DCI	Inhibiteur de C1 estérase humaine
Code ATC (2012)	B02AB03 (Inhibiteur C1 estérase)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH). [...] prévention avant une intervention des poussées aiguës. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Le service médical rendu par BERINERT est important dans cette extension d'indication à la prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant intervention.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement préventif à court terme des crises d'AOH.</b>
<b>Recommandations</b>	

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne) : 19/03/2009 Date de l'extension d'indication : 2/08/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I  Médicament à prescription hospitalière.
Classification ATC	2012 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Autres médicaments utilisés en hématologie B02A Autres médicaments utilisés en hématologie B02AB Inhibiteurs de protéinases B02AB03 Inhibiteur C1

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription dans une extension d'indication à « la prévention des poussées aiguës d'angio-oedème héréditaire (AOH) avant une intervention ».

Le principe actif contenu dans BERINERT, l'inhibiteur de C1 estérase humaine, est obtenu à partir d'extraction plasmatique.

BERINERT était déjà indiqué dans le traitement des poussées aiguës d'AOH ; cette indication a fait l'objet d'un examen par la Commission de la transparence en date du 08/07/2009.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement et **prévention avant une intervention** des poussées aiguës. »

## 04 POSOLOGIE

« Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 1000 UI moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Population pédiatrique : Prévention des crises d'angio-œdème avant une intervention : 15 à 30 UI par kilogramme de poids corporel (15 à 30 UI/kg p.c) moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale. La dose doit être choisie en tenant compte du contexte clinique (par exemple du type d'intervention et de la sévérité de la maladie). »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2,3</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 associées 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 du C4 ainsi que sur le dosage du C1-INH. Les œdèmes sont déclenchés par une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins, 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 par le DANATROL (danazol) en prévention des crises,
- la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine...),
- le traitement à court terme des crises :
  - o modérées qui repose sur l'acide tranéxamique (EXACYL, hors AMM) ;
  - o sévères (laryngées) qui repose sur l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) ou sur l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR).

La prévention à court terme des AOH dans le cadre d'interventions chirurgicales mineures (notamment chirurgie dentaire ou chirurgie nécessitant une intubation) repose sur l'administration de :

- hautes doses de DANATROL (danazol), administrées 5 à 7 jours avant l'intervention,
- un C1-INH moins de 6 heures avant l'intervention, CINRYZE, qui est le premier inhibiteur à avoir obtenu l'AMM dans la prévention des crises d'AOH.

---

<sup>1</sup> Dr L. Bouillet « Angio-œdème héréditaire » Orphanet, février 2008.

<sup>2</sup> Bowen et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010; 6:24

<sup>3</sup> David M. Lang. International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2012 ; 109: 395e402.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Même CPT*	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Médicaments indiqués dans la prévention à court terme des crises d'AOH</b>						
<b>CINRYZE</b> (Inhibiteur de C1 estérase humaine) Viropharma SAS	Oui	Traitement et <b>prévention avant une intervention</b> 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.	20/06/12	Important	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.	Oui
<b>DANATROL</b> (Danazol) Sanofi-Aventis France	Non	Œdème angioneurotique héréditaire.	07/01/09	Important		Oui
<b>A titre d'information, les médicaments indiqués ou utilisés dans le traitement des crises d'AOH</b>						
<b>RUCONEST</b> (Inhibiteur recombinant de C1 estérase)	Oui	RUCONEST est indiqué dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème chez l'adulte présentant un angio-œdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.	9/03/11	Important	Chez l'adulte présentant un angio-œdème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, RUCONEST n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles (FIRAZYR, BERINERT).	Oui
<b>FIRAZYR</b> (Icatibant)	Non	FIRAZYR est indiqué dans le traitement symptomatique des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez l'adulte (présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase).	29/10/08	Important	FIRAZYR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'angio-œdème héréditaire.	Oui
<b>EXACYL</b> (Acide tranexamique)	Non	Utilisation hors AMM				Non

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 06.2 Autres modalités de traitement

La suppression des facteurs déclenchants identifiables tels que certains aliments, certains médicaments (IEC...) fait partie de la prise en charge de cette pathologie.

► **Conclusion** : Les comparateurs cliniquement pertinents sont CINRYZE et DANATROL.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Informations sur la prise en charge du médicament dans l'extension d'indication objet de cet avis :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui	Angio-œdème héréditaire de type I et II (AOH). Traitement des crises d'angio-œdèmes et prévention avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.
Autriche		
Belgique		
Bulgarie		
Danemark		
Espagne		
Finlande		
Hongrie		
Italie		
Royaume-Uni		
Slovaquie		
Suisse	Oui	Congenital angioedema: Treatment of acute episodes and pre-procedure prevention.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Les données déposées par le laboratoire à l'appui de sa demande reposent sur une revue de la littérature ; aucune étude clinique spécifique ayant étudié l'efficacité de BERINERT en prévention à court terme des crises d'AOH avant intervention chirurgicale n'est actuellement disponible.

Les données fournies sont :

- Une étude rétrospective dont l'objectif était de comparer le nombre d'AOH apparu après extraction dentaire chez des patients prétraités ou non par inhibiteur de C1 estérase (Bork 2011<sup>4</sup>).
- Une analyse groupée de deux études réalisées avec CINRYZE en prévention à court terme des crises d'AOH dans le cadre d'interventions chirurgicale, dentaire ou médicale pour lesquelles seul un abstract est disponible (Lumry 2011). En conséquence, cette étude n'est pas développée dans cet avis.
- Des rapports de cas chez 15 patients ayant subi des interventions dentaires ou chirurgicales. Les études de cas ne constituent pas une preuve et ne sont donc pas pris en compte.

#### **Etude Bork 2011**

Cette étude a concerné 171 patients suivis dans un service de dermatologie en Allemagne qui ont été interrogés *a posteriori* sur le nombre de crises d'AOH apparues après une extraction dentaire. Les patients ayant subi plusieurs extractions dentaires ont pu recevoir ou non une prophylaxie à court terme selon les extractions. Ainsi, certains patients ont pu être comptabilisés plusieurs fois et l'analyse porte sur 196 patients : 148 sans prophylaxie et 48 avec une prophylaxie à court terme à base de C1-INH estérase à des doses de 500 ou 1000 UI.

<sup>4</sup> Bork K et al. 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 ;112:58-64.

### Résultats :

Des crises d'AOH ont été observées chez 55/148 patients (37,2%) sans prophylaxie versus 10/48 (20,8%) avec prophylaxie par C1-INH, test statistique non-disponible.

Des œdèmes ont été observés pour 124/577 (21,5%) des interventions sans prophylaxie versus 16/128 (12,5%) interventions pré- traités par C1-INH,  $p < 0,035$ .

Cette différence a été significative uniquement dans le groupe traité à la dose de 1 000 UI mais pas dans le groupe traité à des doses de 500 UI.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats qui sont purement exploratoires doivent être interprétés avec prudence. Ils devront être confirmés par des études cliniques.

## 08.2 Tolérance

Selon le RCP les effets indésirables les plus fréquents, observés à des fréquences rares ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) sont : réactions allergiques ou de type anaphylactique (par ex. tachycardie, hyper- ou hypotension, rougeurs, urticaire, dyspnée, mal de tête, vertiges, nausées), fièvre, réactions au site d'injection.

Ces effets indésirables ne sont pas différents d'une indication à une autre.

### En termes de sécurité virale :

Le principe actif contenu dans BERINERT, l'inhibiteur de C1 estérase humaine, est obtenu à partir d'extraction plasmatique.

Selon le RCP, « Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre, dans le procédé de fabrication, d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés tels que VHA et Parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée ».

## 08.3 Résumé & discussion

### Principaux résultats d'efficacité :

Dans l'étude Bork 2011, des crises d'AOH ont été observées chez 55/148 patients (37,2%) sans prophylaxie versus 10/48 (20,8%) avec prophylaxie par C1-INH, test statistique non-disponible.

Des œdèmes ont été observés pour 124/577 (21,5%) interventions chez des patients sans prophylaxie versus 16/128 (12,5%) interventions chez des patients prétraités par C1-INH,  $p < 0,035$ .

Cette différence a été significative uniquement dans le groupe traité à la dose de 1 000 UI mais pas dans le groupe traité à des doses de 500 UI.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude, les résultats qui sont purement exploratoires doivent être interprétés avec prudence. Ils devront être confirmés par des études cliniques.

### Principaux résultats de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents, observés à des fréquences rares ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) sont : réactions allergiques ou de type anaphylactique (par ex. tachycardie, hyper- ou hypotension, rougeurs, urticaire, dyspnée, mal de tête, vertiges, nausées), fièvre, réactions au site d'injection.

Dans la mesure où il s'agit de médicaments dérivés du plasma humain, les mesures de précaution vis à vis des infections virales doivent être suivies.

### **Discussion :**

Aucune étude clinique spécifique n'a étudié l'efficacité de BERINERT en prévention des crises d'AOH avant intervention chirurgicale autre qu'une extraction dentaire.

Aucune étude versus comparateur actif, notamment le danazol (DANATROL) n'est disponible.

## **08.4 Programme d'études**

Sans objet.

## **09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>**

---

Le traitement de l'angio-œdème héréditaire (AOH) repose sur le traitement de fond par un androgène (DANATROL), en prévention à long terme des crises et la suppression des facteurs déclenchant identifiables (aliments, médicaments tels que les IEC...).

Pour le traitement à court terme des crises :

- modérées, l'acide tranéxamique (EXACYL, hors AMM) est utilisé.
- sévères, en particulier laryngées, l'administration intraveineuse de concentré de C1-INH (BERINERT, CINRYZE ou RUCONEST) ou l'administration sous-cutanée d'icatibant (FIRAZYR) sont indiqués.

Les corticoïdes sont inefficaces.

La prévention à court terme des crises AOH dans le cadre d'interventions chirurgicales repose sur l'administration de :

- hautes doses de DANATROL (danazol) administrées 5 à 7 jours avant l'intervention,
- un C1-INH moins de 6 heures avant l'intervention. CINRYZE, est le premier inhibiteur à avoir obtenu l'AMM dans la prévention à court terme avant intervention des crises d'AOH.

### **Place de BERINERT :**

BERINERT est donc le second inhibiteur de C1-estérase à pouvoir être administré dans cette indication.

Les données cliniques fournies, obtenues avec un C1-INH, ne sont pas spécifiques de la spécialité, sont d'un faible niveau de preuve et ne concernent que des interventions pour extraction dentaires.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 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 préventive.

► Cette spécialité est un traitement de première intention préventif, à court terme, des crises d'AOH pour lequel les données cliniques fournies concernent des interventions pour extraction dentaires.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses, notamment dans la prévention des crises, CINRYZE et 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 un déficit en inhibiteur de la C1 estérase est faible du fait du nombre restreint de patients.

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 prévention à court terme des crises, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité BERINERT en terme populationnel, sur la morbi-mortalité et la qualité de vie de ces patients.

La spécialité BERINERT 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 BERINERT dans la prévention à court terme des crises d'AOH.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BERINERT est important dans cette extension d'indication.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Dans la stratégie de prévention à court terme des poussées aiguës d'AOH avant une intervention, BERINERT n'apporte pas d'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux traitements déjà disponibles.**

### 010.3 Population cible

La population cible de BERINERT correspond aux patients traités en prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) avant intervention.

Cette population est incluse dans la population de patients avec AOH (indication initiale de cette spécialité). Cette extension d'indication n'augmente pas la population cible initialement estimée, à savoir, 850 patients.

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « la prévention des poussées aiguës d'angio-œdème héréditaire (AOH) avant une intervention » et aux posologies de l'AMM.**