


AVIS

Évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Une production de L'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Évaluation d'un produit sanguin
stable pour la mise à jour de la *Liste
des produits du système du sang du
Québec*

Rédigé par
Simon Bélanger
Phuong Hua
Julie Nieminen
Richard Bisailon

Coordination scientifique
Mariève Simoncelli

Sous la direction de
Michèle de Guise

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

Chaque produit sanguin a été évalué avec une approche méthodologique qui prend en considération, notamment, les facteurs suivants :

- les indications et l'utilité clinique du produit;
- l'efficacité et la valeur thérapeutique du produit;
- l'innocuité, le mode d'administration et la méthode d'inactivation des pathogènes;
- le coût et les impacts budgétaires.

Équipe de projet

Direction

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Coordination

Mariève Simoncelli, B.Pharm, M.Sc

Professionnels scientifiques

Simon Bélanger, M. Sc., MBA

Phuong Hua, M.Sc.,

Julie Nieminen, Ph. D.

Richard Bisailon, Ph. D.

Avec la collaboration de

Isabelle Ganache, Ph. D

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-82686-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 2018. 31 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts:

M^{me} Suzanne Deschênes Dion est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

M^{me} Julie Girard est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

D^r Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

D^r Hugo Chapdelaine a participé, au cours des deux dernières années, à des comités consultatifs pour CSL Behring, Octapharma et Shire.

GROUPE D'EXPERTS – PRODUITS SANGUINS STABLES

Membres

Suzanne Deschênes Dion

- Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Julie Girard

- Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Saguenay - Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Marianne Lavoie, M.D.

- Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

Anne-Sophie Lemay, M.D.

- Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

Benjamin Rioux-Massé, M.D.

- Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

Georges-Étienne Rivard, M.D.

- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

D^r Stéphane P. Ahern

- Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président

M. Luc Poirier

- Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^{re} Julie Bergeron

- Interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

D^r Jacques Bouchard

- Médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Bournival

- Pharmacien d'établissement, CISSS Chaudière-Appalaches (Hôtel-Dieu de Lévis)

M. Jean-Philippe Côté

- Pharmacien en établissement de santé

M. Martin Darveau

- Pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion

- Professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^{re} Sylviane Forget

- Gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfant – Centre universitaire de santé McGill

D^r Vincent Gaudreau

- Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Bernard Keating

- Professeur associé, Faculté de théologie et de science religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux

- Professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin

- Gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Daniel Reinharz

- Professeur, Département de médecine sociale et préventive – Université Laval

D^r Daniel Rizzo

- Médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec, professeur agrégé de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy

- Microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpitaux de l'Enfant-Jésus et du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Rosanna Baraldi

M^{me} Marie-France Boudreault

HAEGARDA^{MC}

Avis d'évaluation publié le 15 novembre 2018

SOMMAIRE

Haegarda^{MC}, un concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) humain, est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes. Sa concentration est de 500 UI/ml pour une administration par voie sous-cutanée (s.c.).

Effacité

- Les études retenues soutiennent l'efficacité du CSL830 (Haegarda^{MC}) pour la prophylaxie de routine chez les patients atteints d'AOH. Comparativement au placebo, le CSL830 aux doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg a permis de réduire de au moins 50 % des crises d'AOH et l'usage de la médication de secours.
- Chez les patients ayant de fréquentes crises d'AOH, le traitement de prévention de routine au CSL830 est plus efficace que la thérapie sur demande seule (placebo en prophylaxie) pour améliorer la qualité de vie des patients. Dans la majorité des cas, la réponse à la thérapie par C1-INH était bonne ou excellente, du point de vue des sujets et des investigateurs.

Innocuité

- D'après les études retenues, le CSL830 était généralement bien toléré sans événement indésirable (EI) grave relié à cette médication.
- La proportion des EI survenus était similaire chez les sujets recevant le CSL830 (aux doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg) et ceux recevant le placebo. La majorité d'entre eux étaient d'intensité légère.
- Aucune réaction anaphylactique ou d'anticorps inhibiteurs anti-C1-INH, aucune séroconversion (virus de l'immunodéficience humaine ou de l'hépatite B ou C) et aucun décès n'ont été observés durant l'étude clinique.

Recommandations des organisations d'intérêt

- L'utilisation du concentré de C1-INH est recommandée pour prévenir des crises d'AOH en prophylaxie à long terme chez les patients de tout âge, incluant les populations vulnérables.
- Le concentré de C1-INH peut être requis lors d'échec ou d'intolérance aux autres traitements prophylactiques, mais ce n'est pas un prérequis à son utilisation.

Impact budgétaire

L'ajout d'Haegarda^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pourrait générer des coûts supplémentaires en inhibiteur de la C1 estérase d'environ ■■■\$ pour le total des trois premières années.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Haegarda^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (humain). Poudre lyophilisée à reconstituer pour l'obtention d'une solution injectable pour perfusion, 500 UI/ml. Les formats disponibles sont : 2000 UI/4 ml et 3000 UI/6 ml.

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 1^{er} septembre 2017

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 1^{er} septembre 2017

Identification numérique de drogue (DIN) : 02468069, 02468077

Date de commercialisation¹ du produit au Canada : prévue pour juillet 2019

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 services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

Aux fins de validation du présent avis, l'expert consulté est :

D^r Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

¹ Date à partir de laquelle le produit a été disponible sur le marché canadien.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Haegarda^{MC} est un concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) humain lyophilisé et pasteurisé. Il est présenté sous forme de poudre à reconstituer pour l'obtention d'une solution d'injection par voie sous-cutanée. Il ne contient aucun agent de conservation. Aucun composant utilisé durant le conditionnement ne contient de latex.

Les formes posologiques disponibles sont : 2000 UI/flacon avec 4 ml d'eau stérile et 3000 UI/flacon avec 6 ml d'eau stérile. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/ml pour ces deux formats.

L'emballage contient un flacon d'Haegarda^{MC}, un flacon d'eau stérile pour préparation injectable, un dispositif de transfert Mix2Vial^{MC} pour reconstitution, une seringue (10 ml) pour prélever le liquide et un ensemble de perfusion par voie sous-cutanée.

Tableau 1 Liste des ingrédients après reconstitution d'Haegarda^{MC}

INGRÉDIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (mg)
PRINCIPE ACTIF	
Inhibiteur de la C1 estérase	500 UI/ml
EXCIPIENTS	
Glycine	10
Chlorure de sodium	8,5
Citrate de sodium	2,5

Source : Monographie fournie par CSL Behring Canada.
Abréviations : UI : unité internationale

2.2 Origine du produit

Haegarda^{MC} est un concentré d'inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma humain provenant des centres de collecte de plasma, aux États-Unis, qui sont homologués par la Food and Drug Administration (FDA).

3 INDICATION

3.1 Indication

Haegarda^{MC} est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes.

Populations particulières

Pédiatrie

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants de moins de 12 ans. L'efficacité et l'innocuité d'Haegarda^{MC} ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique réalisée auprès d'un sous-groupe de six patients pédiatriques âgés de 12 à 17 ans. Les résultats de l'analyse par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude.

Femmes enceintes et celles qui allaitent

Selon une quantité limitée de données, le risque n'est pas accru chez les femmes enceintes qui utilisent des produits inhibiteurs de la C1 estérase à usage général. Celui-ci est une composante physiologique du plasma humain. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement avant et après la naissance chez l'humain n'est attendu. L'administration d'Haegarda^{MC} à une femme enceinte doit se faire uniquement en cas de nécessité absolue.

La présence de l'inhibiteur de la C1 dans le lait maternel est inconnue. Haegarda^{MC} doit donc être donné aux femmes qui allaitent seulement si le besoin est clairement indiqué.

Gériatrie

Une étude clinique portant sur l'efficacité et l'innocuité d'Haegarda^{MC} a été menée auprès d'un sous-groupe de sept patients gériatriques âgés de 65 à 72 ans. Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude.

3.2 Contre-indications et mises en garde

Haegarda^{MC} est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité potentiellement mortelles, y compris l'anaphylaxie, à des préparations de C1-INH ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du récipient.

Haegarda^{MC} ne devrait pas être utilisé pour traiter une crise d'AOH aiguë. En cas de crise aiguë d'AOH, il faut instaurer un traitement personnalisé.

Risque d'infection

Malgré les mesures prises pour prévenir les infections, Haegarda^{MC}, comme tout produit médicamenteux préparé à partir de sang ou de plasma humain, présente un risque de transmission d'agents infectieux qui ne peut être entièrement exclu. Ce risque s'applique à tous les virus et agents pathogènes (incluant les prions²), inconnus ou émergents.

Les mesures prises sont considérées comme étant efficaces contre les virus à enveloppe (tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B et C) et contre les virus sans enveloppe (tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19). Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être généralement envisagée chez les patients recevant de façon régulière ou réitérée des produits dérivés du plasma humain.

Réactions allergiques

Si des réactions allergiques graves surviennent, l'administration d'Haegarda^{MC} devrait être interrompue immédiatement. Des traitements médicaux appropriés devront alors être instaurés.

Événements thromboemboliques

Aux doses recommandées pour administration par voie sous-cutanée, la présence d'une relation de cause à effet entre les événements thromboemboliques et l'utilisation de concentré de C1-INH n'a pu être établie.

Interactions médicamenteuses

Haegarda^{MC} n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses.

² Les prions sont des agents causaux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3.3 Portrait clinique

L'angioœdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bork et Davis-Lorton, 2013; Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les manifestations cliniques de l'angioœdème 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 (œdèmes des voies respiratoires, du tractus gastro-intestinal et des voies génito-urinaires). Lors d'une crise d'angioœdème 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 cela, en particulier chez des patients qui ne reçoivent pas de traitement [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients atteints d'angioœdème héréditaire subissent au moins une crise laryngée au cours de leur vie [Bork *et al.*, 2006; Agostoni et Cicardi, 1992].

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 gravité des crises d'angioœdème héréditaire [Betschel *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Bien qu'Haegarda^{MC} ait obtenu l'approbation de Santé Canada en 2017 pour la prévention de routine des crises aiguës d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents, ce produit n'est pas encore commercialisé (Tableau 2). La commercialisation est prévue en 2019.

Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (1 ^{er} septembre 2017)	Prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire chez les patients adolescents et adultes
FDA (22 juin 2017)	Prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire chez les patients adolescents et adultes
EMA (22 décembre 2017) Sous le nom Berinert ^{MC} , dose de 2000 UI et de 3000 UI	Berinert ^{MC} pour injection sous-cutanée pour la prévention des crises d'angioœdème héréditaire chez les patients adolescents et adultes atteints d'un déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase

Source : Information fournie par CSL Behring, communication électronique du 7 juin 2018.

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

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

Huit publications, publiées depuis 2013, ont été retenues (Tableau 3) [Maurer *et al.*, 2018; Farkas *et al.*, 2017; Katelaris *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Bouillet *et al.*, 2015; Longhurst *et al.*, 2015; Betschel *et al.*, 2014; Zuraw *et al.*, 2013]. Elles présentent essentiellement des recommandations relatives à la gestion clinique des patients atteints d'angioœdème héréditaire (AOH). Sept d'entre elles recommandent l'usage du concentré d'inhibiteur de la C1 estérase en prophylaxie à long terme, comme agent prophylactique chez les patients de tout âge, incluant les populations vulnérables (ex. : femmes enceintes ou qui allaitent) [Maurer *et al.*, 2018; Farkas *et al.*, 2017; Katelaris *et al.*, 2017; Bouillet *et al.*, 2015;

Longhurst *et al.*, 2015; Betschel *et al.*, 2014; Zuraw *et al.*, 2013]. En outre, sept publications recommandent l'utilisation du concentré de C1-INH en prophylaxie à court terme avant une intervention chirurgicale ou invasive [Maurer *et al.*, 2018; Farkas *et al.*, 2017; Katelaris *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Bouillet *et al.*, 2015; Betschel *et al.*, 2014; Zuraw *et al.*, 2013]. Aucune recommandation n'a été formulée relativement à la voie d'administration puisque les seuls produits disponibles sur le marché sont pour la voie intraveineuse.

Tableau 3 Sommaire des publications retenues

PUBLICATIONS	OBJET
World Allergy Organization (WAO) et European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [Maurer <i>et al.</i> , 2018]	Développement et mise à jour des recommandations relatives à la gestion de l'AOH de type 1 (C1-INH déficient) et de type 2 (C1-INH dysfonctionnel)
Hereditary Angioedema International Working Group (HAWK) [Farkas <i>et al.</i> , 2017]	Recommandations, issues d'un consensus international, portant sur le diagnostic et la gestion des patients pédiatriques atteints d'AOH avec une déficience du C1-INH
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) [Katelaris <i>et al.</i> , 2017]	Lignes directrices relatives au diagnostic et à la gestion de l'angioedème héréditaire de type 1 et 2
National Health Service (NHS) [Alachkar et Herwadkar, 2016]	Lignes directrices relatives au diagnostic et à la gestion de l'AOH sans égard aux sous-types
Centre de référence national des angioedèmes (CREAK) [Bouillet <i>et al.</i> , 2015]	Recommandations relatives au traitement et à la prophylaxie des crises chez les patients atteints d'AOH associé ou non à une déficience du C1-INH
UK Primary Immunodeficiency Network (UK PIN) et Hereditary Angioedema UK (HAE UK) [Longhurst <i>et al.</i> , 2015]	Recommandations, issues d'un consensus basé sur la méthode Delphi, portant sur la gestion des patients atteints de déficience du C1-INH
Canadian Hereditary Angioedema Network (CHAEN) [Betschel <i>et al.</i> , 2014]	Guide pratique clinique sur la gestion des patients atteints d'AOH de type 1 et 2 et d'AOH avec une fonction normale de C1-INH au Canada
US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board (US HAEA MAB) [Zuraw <i>et al.</i> , 2013]	Recommandations pour le traitement et la gestion de l'AOH causé par une déficience de C1-INH aux États-Unis

Prophylaxie à court terme

La prophylaxie à court terme, recommandée pour les interventions chirurgicales, médicales ou dentaires (en traitement prophylactique préopératoire) [Maurer *et al.*, 2018; Katelaris *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Betschel *et al.*, 2014], devrait être personnalisée en tenant compte de la nature de l'intervention, la gravité des crises d'AOH et la réponse aux interventions précédentes [Alachkar et Herwadkar, 2016]. Elle n'est normalement pas requise pour des

interventions mineures [Alachkar et Herwadkar, 2016] ou non traumatisantes (ex. : détartrage) puisque le traitement sur demande (médication de secours) est préférable et disponible en cas de crise d'AOH [Farkas *et al.*, 2017; Bouillet *et al.*, 2015].

L'administration du concentré de C1-INH est recommandée pour la prophylaxie à court terme [Maurer *et al.*, 2018; Katelaris *et al.*, 2017; Betschel *et al.*, 2014] quelques heures avant l'exposition au facteur stressant [Farkas *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Bouillet *et al.*, 2015; Zuraw *et al.*, 2013]. Chez la femme enceinte, le concentré de C1-INH n'est pas requis pour un accouchement vaginal normal mais est nécessaire pour l'anesthésie générale, une césarienne, une épidurale et des interventions anténatales (ex. : amniocentèse, échantillonnage de villosités choriales) [Maurer *et al.*, 2018; Alachkar et Herwadkar, 2016].

Prophylaxie à long terme

La prophylaxie à long terme (traitement de fond) est indiquée, mais sans s'y limiter, pour les patients souffrant d'au moins 5 crises d'AOH par année [Bouillet *et al.*, 2015] ou d'au moins 2 crises par semaine [Longhurst *et al.*, 2015]. Bien que la fréquence des crises soit une variable importante, d'autres facteurs doivent être pris en compte lors de la décision d'initier une prophylaxie à long terme, incluant l'intensité des crises, les répercussions sur la qualité de vie, l'accès au traitement d'urgence et la capacité d'autoadministration [Betschel *et al.*, 2014].

La prophylaxie à long terme devrait être personnalisée [Maurer *et al.*, 2018; Katelaris *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Zuraw *et al.*, 2013] en tenant compte, notamment, de :

- l'âge du patient, la planification familiale [Alachkar et Herwadkar, 2016];
- l'intensité et la fréquence des crises d'AOH [Maurer *et al.*, 2018; Katelaris *et al.*, 2017; Alachkar et Herwadkar, 2016; Zuraw *et al.*, 2013];
- la localisation des crises [Katelaris *et al.*, 2017];
- la présence des facteurs déclencheurs connus [Katelaris *et al.*, 2017];
- l'échec du contrôle des crises (avec des traitements sur demande) [Maurer *et al.*, 2018];
- l'accessibilité aux soins de santé [Maurer *et al.*, 2018; Zuraw *et al.*, 2013];
- la qualité de vie du patient [Maurer *et al.*, 2018];
- la préférence du patient [Maurer *et al.*, 2018; Alachkar et Herwadkar, 2016; Zuraw *et al.*, 2013].

Le concentré de C1-INH est recommandé en prophylaxie à long terme [Bouillet *et al.*, 2015; Betschel *et al.*, 2014] en première intention [Maurer *et al.*, 2018] ou en deuxième intention [Katelaris *et al.*, 2017]. Il peut être requis lors d'échec ou d'intolérance aux autres traitements [Farkas *et al.*, 2017; Longhurst *et al.*, 2015]. Il est également l'option privilégiée chez les enfants [Katelaris *et al.*, 2017] et durant la grossesse et l'allaitement lorsque la prophylaxie est nécessaire [Maurer *et al.*, 2018; Katelaris *et al.*, 2017]. Cependant, l'échec aux autres traitements prophylactiques n'est pas un prérequis à l'utilisation du concentré de C1-INH [Betschel *et al.*, 2014].

La posologie du concentré de C1-INH devrait être ajustée en fonction de la réponse clinique [Maurer *et al.*, 2018] ou être donnée à la plus faible dose tout en préservant une qualité de vie normale [Zuraw *et al.*, 2013]. Une révision régulière de la dose administrée est recommandée [Betschel *et al.*, 2014].

Il est recommandé d'effectuer un suivi médical des patients pédiatriques au moins une fois par année ou aux 3 à 6 mois pour ceux qui ont besoin d'un suivi plus étroit [Farkas *et al.*, 2017]. Chez les patients adultes, le suivi devrait se faire au moins 1 ou 2 fois par année [Katelaris *et al.*, 2017];

Zuraw *et al.*, 2013]. À la suite d'une initiation ou d'un changement au traitement, un suivi mensuel pendant 4 mois est recommandé [Zuraw *et al.*, 2013].

La prophylaxie à long terme n'est pas nécessairement indiquée pour toute la vie du patient et sa pertinence (initiation, maintien ou arrêt) devrait être réévaluée périodiquement ou régulièrement [Maurer *et al.*, 2018; Betschel *et al.*, 2014; Zuraw *et al.*, 2013]. De plus, comme ce n'est pas une cure, les patients devraient être préparés à gérer les symptômes d'une crise aiguë [Betschel *et al.*, 2014] en ayant un plan d'action et un accès à des traitements sur demande [Maurer *et al.*, 2018; Betschel *et al.*, 2014].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les principales mesures mises en œuvre dans le but d'assurer l'innocuité virale du plasma utilisé pour la fabrication d'Haegarda^{MC} sont les suivantes :

- sélection des centres de collecte du plasma et des donneurs;
- dépistage de marqueurs viraux spécifiques (VIH-1, VIH-2, VHA, VHB, VHC, B19V) dans les dons individuels et les pools de plasma;
- seul le plasma ayant satisfait au test de dépistage des virus est utilisé à des fins de production.

Le procédé de fabrication d'Haegarda^{MC} inclut plusieurs étapes d'inactivation des virus et de réduction de leurs capacités :

- pasteurisation en solution aqueuse à 60 °C pendant 10 heures;
- chromatographie d'interactions hydrophobes;
- filtration de virus (ou nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et de 15 nm, en série.

Tableau 4 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Haegarda^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH	VDVB	PPV	VNO	VHA	PVC	B19V
Pasteurisation	■	■	■	■	■	■	■
Chromatographie	■	■	■	■	■	■	■
Nanofiltration	■	■	■	■	■	■	■
Réduction totale	■	■	■	■	■	■	■

Source : informations confidentielles fournies par CSL Behring.

Abréviations : B19V : parvovirus humain B19; N/A : non applicable; n.d. : information non disponible; PVC : parvovirus canin; VDVB : virus de la diarrhée virale bovine; VHA : virus de l'hépatite A; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; VNO : virus du Nil occidental; VPP : virus de la pseudorage porcine

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

La durée de conservation d'Haegarda^{MC} est de 36 mois. S'il est entreposé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre 2 °C et 30 °C), Haegarda^{MC} est stable jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de l'emballage et du flacon.

Après reconstitution et s'il n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante.

5.2 Enjeu d'entreposage

Haegarda^{MC} devrait être gardé dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation, protégé contre la lumière. Il ne doit pas être congelé.

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Haegarda^{MC} est administré après la reconstitution par voie sous-cutanée à un débit toléré par le patient, dans la région abdominale ou aux autres sites d'injection sous-cutanée. La posologie recommandée est de 60 UI/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours).

La dose maximale tolérée administrée chez les patients lors des études cliniques était de 10 000 UI, ce qui correspond à un volume de 20 ml, injectée deux fois par semaine par voie sous-cutanée. Toutefois, le fabricant n'a émis aucune restriction relative au volume d'injection maximal³.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Haegarda^{MC} est destiné à une administration par injection sous-cutanée seulement. À l'aide de techniques aseptiques, la reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en utilisant l'ensemble de transfert doté d'un filtre Mix2Vial^{MC}, une seringue et l'ensemble de perfusion fournis avec le produit.

La solution reconstituée d'Haegarda^{MC} doit être incolore et claire à légèrement opalescente. Elle ne doit pas être utilisée si elle contient des particules en suspension ou sous forme de dépôts. Haegarda^{MC} ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux ou diluants.

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) est un constituant normal du plasma humain et appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase (serpines), qui comprend également l'antithrombine III, l'inhibiteur de l'alpha1-protéase, l'alpha2-antiplasmine et le cofacteur II de l'héparine. Comme d'autres inhibiteurs de ce groupe, C1-INH a un potentiel d'inhibition considérable sur plusieurs systèmes en cascade importants du corps humain, dont le système du complément, le système de la fibrinolyse et le système de la coagulation. La régulation de ces systèmes est assurée par la formation de complexes entre la protéase et l'inhibiteur, résultant dans l'inactivation de ces derniers et la consommation de C1-INH.

Le C1-INH, qui est habituellement activé lors du processus inflammatoire, désactive son substrat par la formation de liaisons covalentes sur le site du réactif. Il est le seul inhibiteur connu des sous-composants C1r et C1s du complément 1 (C1), du facteur XIIIa de la coagulation et de la kallibréine plasmatique. De plus, C1-INH est l'inhibiteur principal du facteur XIa de la coagulation.

³ Communication électronique du 7 juin 2018 avec CSL Behring.

Les patients atteints d'AOH présentent des taux de C1-INH endogène ou fonctionnel bas ou nuls. Malgré le fait que les événements qui provoquent les crises d'angioedème chez les patients atteints d'AOH ne soient pas bien définis, il a été postulé que l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la manifestation clinique des crises d'AOH pourraient être principalement médiées via l'activation de la voie extrinsèque (ou de contact) de la coagulation. La suppression de l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation par C1-INH via l'inactivation de la kallikréine plasmatique et le facteur XIIa modulerait cette perméabilité vasculaire par la prévention de la formation de bradykinine. L'administration d'Haegarda^{MC} permet de remplacer la protéine C1-INH manquante ou déficiente chez les patients atteints d'AOH⁴.

7.2 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de C1-INH ont été déterminées à partir de données regroupées issues de 3 études cliniques menées auprès de sujets en bonne santé et de sujets atteints d'angioedème héréditaire (Tableau 5).

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques d'Haegarda^{MC} suivant l'administration par voie sous-cutanée deux fois par semaine chez les sujets sains et ceux atteints d'angioedème héréditaire

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	HAEGARDA ^{MC}	IC 95 %
CL (ml/h)	83,0	72,7 – 94,2
V _{éq} (litre)	4,3	3,5 – 5,2
t _{max} médiane (heure)	59	23 – 134
Demi-vie médiane (heure)	69	24 – 250
État d'équilibre fonctionnel minimal moyen après une dose de 60 UI/kg (%)	48,0	25,1 – 102,0
Biodisponibilité relative F moyenne (%)	43,0	35,2 – 50,2

Source : Monographie du produit.

Abréviations : CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre

Il a été observé que la clairance de C1-INH était directement proportionnelle au poids corporel total. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique de C1-INH par voie sous-cutanée était indépendante de la dose, pour les doses se situant entre 20 UI/kg et 80 UI/kg chez les patients atteints d'AOH. En outre, l'âge n'influçait pas la pharmacocinétique de C1-INH.

⁴ Information tirée de la monographie du produit, CSL Behring.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Trois publications ont été retenues relativement à l'étude COMPACT⁵ portant sur le concentré de C1-INH nommé CSL830, de la marque Haegarda^{MC} ou une formulation en volume réduit de Berinert^{MC}, administré par voie sous-cutanée (s.c.). Les résultats préliminaires d'une prolongation de l'étude sont également présentés dans la présente section. Les forces et les limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

L'étude CSL830-2001 [Zuraw *et al.*, 2015] était une étude clinique randomisée (COMPACT phase II), multicentrique, prospective, en croisée et ouverte, menée auprès de 18 sujets, âgés de 18 ans ou plus, atteints d'angioedème héréditaire (AOH) en vue d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'innocuité de l'administration par voie sous-cutanée de CSL830 (Berinert^{MC} en volume réduit). Une dose unique de Berinert^{MC} (20 UI/kg) était administrée par voie intraveineuse (i.v.) de 2 à 7 jours avant le début de la première période de l'étude. Les sujets étaient répartis à l'une des six séquences de traitement : 1500 UI, 3000 UI ou 6000 UI de CSL830 (en s.c.) durant 2 périodes de 4 semaines de traitement (chacun des sujets recevait deux des trois doses possibles), avec une période de sevrage (*washout*) entre les périodes de traitement.

L'étude CSL830-3001 [Longhurst *et al.*, 2017] était une étude clinique randomisée (COMPACT phase III), multicentrique, prospective, en croisée avec groupe placebo à double insu, menée en vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de CSL830 (Haegarda^{MC})⁶ par voie sous-cutanée dans la prophylaxie de routine pour prévenir les crises d'AOH. L'étude a été menée auprès de 90 sujets adultes et adolescents (60 femmes et 30 hommes), âgés de 12 à 72 ans, atteints d'AOH de type I ou II. Les sujets ont été répartis aléatoirement selon l'une des quatre séquences de traitement suivantes : CSL830 à 40 UI/kg ou à 60 UI/kg durant 16 semaines, précédé ou suivi d'injection de placebo durant 16 semaines (traitement sur demande). Les patients se sont autoadministré le concentré de C1-INH ou le placebo par voie s.c. deux fois par semaine. Les paramètres de qualité de vie liée à la santé ont été évalués et rapportés dans une publication subséquente [Lumry *et al.*, 2018].

L'étude CSL830-3002 (en cours⁷) est une étude clinique randomisée (COMPACT phase IIIb), prospective, multicentrique, ouverte, à bras parallèle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de CSL830 aux doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg, administré par voie s.c. dans le traitement prophylactique à long terme (c.-à-d. de routine) de l'AOH. L'étude a porté sur 126 sujets⁸, soit 76 femmes (60,3 %) et 50 hommes (39,7 %). Il s'agit d'une prolongation de l'étude CSL830-3001. Chez les sujets participant aux sites hors des États-Unis, la durée du traitement prévue était de 52 semaines, pour une durée d'étude totale pouvant aller jusqu'à 58 semaines, en incluant le processus de sélection et le suivi final⁹. Chez les sujets des États-Unis, la durée du traitement prévue était de 140 semaines, incluant une prolongation

⁵ COMPACT : *Clinical Studies for Optimal Management of Preventing Angioedema with Low-Volume Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy*.

⁶ Information fournie par CSL Behring.

⁷ *An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase Inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema*, Étude CSL830-3002, rapport d'étude clinique intérimaire, juin 2016 et rapport d'analyse finale, mars 2018; documents confidentiels fournis par le demandeur.

⁸ Sur les 126 sujets, 64 sujets provenaient de l'étude CSL830-3001 et 62 sujets ont été nouvellement recrutés pour l'étude.

⁹ La durée maximale du processus de sélection est de 4 semaines et le suivi final est de 2 semaines.

optionnelle de 88 semaines (évaluation de la qualité de vie chez 46 sujets), pour une durée d'étude totale pouvant aller jusqu'à 146 semaines, en incluant le processus de sélection et le suivi final.

8.1 Crises d'angioedème héréditaire, réduction des crises et utilisation de la médication de secours

L'efficacité du concentré de C1-INH, le CSL830 comme traitement prophylactique des crises d'AOH a été évaluée à l'aide de diverses variables dont le nombre et la réduction des crises d'AOH (fréquence et intensité) ainsi que l'utilisation de la médication de secours dans les études CSL830-3001 et CSL830-3002.

Étude CSL830-3001

D'après l'étude CSL830-3001 [Longhurst *et al.*, 2017], l'administration de CSL830 à 60 UI/kg et à 40 UI/kg par voie s.c. deux fois par semaine a permis de réduire significativement ($p < 0,001$) la fréquence des crises d'AOH respectivement de 3,51 crises/mois (84 %) et de 2,42 crises/mois (55 %) comparativement au placebo (Tableau 6). Cela revient, en moyenne, à 0,52 crises/mois et à 1,19 crises/mois respectivement. Aucune différence significative n'a été observée entre les séquences de traitement aux doses de 60 UI/kg et de 40 UI/kg.

Le pourcentage de sujets réagissant favorablement à CSL830 avec une diminution ≥ 50 % du nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps, comparativement au placebo, était de 90 % avec la dose de 60 UI/kg et de 76 % avec la dose de 40 UI/kg. Chez les sujets présentant une réduction de ≥ 90 % du nombre de crises d'AOH, cette proportion est de respectivement 58 % et 43 %. Le pourcentage de sujets qui ont présenté ≥ 1 crise d'AOH par mois avec le placebo et < 1 crise d'AOH par mois avec CSL830 était de 71,1 % avec la dose de 60 UI/kg et de 53,3 % avec la dose de 40 UI/kg. Quant aux patients n'ayant présenté aucune crise, la proportion était de 40 % (contre 9 % avec placebo) avec la dose de 60 UI/kg et de 38 % (contre 0 % avec placebo) avec la dose de 40 UI/kg.

Comparativement au placebo, le CSL830 a permis de réduire significativement la fréquence d'utilisation de médicaments de secours de 3,57/mois (89 %) et de 4,42/mois (70 %) avec respectivement les doses de 60 UI/kg et de 40 UI/kg. Cela revient à un nombre moyen d'utilisation de médicaments de secours à 0,32/mois (contre 3,89/mois avec placebo) et à 1,13/mois (contre 5,55/mois avec placebo) respectivement.

Tableau 6 Nombre et réduction des crises d'AOH et médication de secours*

VARIABLES ÉVALUÉES	Séquences de traitement avec CSL830 à 60 UI/kg (N = 45)		Séquences de traitement avec CSL830 à 40 UI/kg (N = 45)	
	CSL830 (N = 43)	Placebo (N = 42)	CSL830 (N = 43)	Placebo (N = 44)
CRISES D'ANGIOÈDÈME				
Nombre moyen de crises d'AOH normalisé par mois† (IC à 95 %)	0,52 (0,00 à 1,04)	4,03 (3,51 à 4,55)	1,19 (0,54 à 1,85)	3,61 (2,96 à 4,26)
Intervalle min.-max.	0,0 à 3,1	0,6 à 11,3	0,0 à 12,5	0,0 à 8,9
Différence entre CSL830 et placebo† (IC à 95 %)	-3,51 (-4,21 à -2,81)		-2,42 (-3,38 à -1,46)	
Valeur p†	< 0,001		< 0,001	
RÉDUCTION DES CRISES				
Réduction des crises vs placebo	moyenne 84 % médiane 95 %		moyenne 55 % médiane 89 %	
Patients avec ≥ 50 % réduction des crises vs placebo (IC à 95 %)	90 % (77 à 96)		76 % (62 à 87)	
Patients avec ≥ 70 % réduction des crises vs placebo (IC à 95 %)	83 % (68 à 91)		67 % (52 à 79)	
Patients avec ≥ 90 % réduction des crises vs placebo (IC à 95 %)	58 % (42 à 72)		43 % (29 à 58)	
Patients sans crise	40 %	0 %	38 %	9 %
Patients avec réduction à < 1 crise par période de 4 semaines‡	32/45 (71 %)	s.o.	24/45 (53 %)	s.o.
Nombre de jours de symptômes d'AOH par mois	1,61 ± 4,39	7,51 ± 5,59	1,57 ± 2,64	7,00 ± 5,75
Score moyen d'intensité des crises§	1,64 ± 0,56	1,94 ± 0,47	1,77 ± 0,59	2,03 ± 0,49
MÉDICATION DE SECOURS				
Nombre moyen d'utilisation de la médication de secours par mois† (IC à 95 %)	0,32 (-0,33 à 0,97)	3,89 (3,23 à 4,55)	1,13 (-1,44 à 3,69)	5,55 (3,10 à 8,00)
Différence entre CSL830 et placebo† (IC à 95 %)	-3,57 (-4,50 à -2,64)		-4,42 (-8,03 à -0,81)	
Valeur p†	< 0,001		0,02	
Réduction de l'utilisation de la médication vs placebo	moyenne 89 % médiane 100 %		moyenne 70 % médiane 89 %	

Source : Longhurst *et al.*, 2017 et monographie d'Haegarda^{MC} fournie par CSL Behring.

Abréviations : AOH : angioedème héréditaire; IC : intervalle de confiance; max. : maximum; MC : moindres carrés; min. : minimum; N : nombre; s.o. : sans objet; UI/kg : unité internationale par kilogramme; vs : *versus*

* Analyse en intention de traiter sur la population

† Moyenne des moindres carrés, d'après un modèle mixte

‡ Patients qui ont eu ≥ 1 crise durant une période de 4 semaines pendant qu'ils recevaient un placebo (nombre/nombre total de patients)

§ Score d'intensité (gravité) des crises : 1 pour « légère », 2 pour « modérée », 3 pour « élevée » (ou de l'anglais *severe*)

L'intensité des crises est plus faible chez les patients recevant CSL830 que recevant le placebo (Tableau 7). Les 13 patients (14 %) qui recevaient CSL830 ont eu au total 52 crises intenses alors que les 64 patients (71 %) recevant le placebo ont eu 252 crises de cette intensité. Le nombre de patients ayant eu une crise laryngée était réduit avec le CSL830 (5 patients traités à 40 UI/kg, aucun patient à 60 UI/kg) comparativement au groupe placebo (25 patients).

Tableau 7 Pourcentage de patients selon l'intensité des crises d'AOH

INTENSITÉ DES CRISES	CSL830 à 60 UI/kg (N = 45)	CSL830 à 40 UI/kg (N = 45)	Groupes CSL830 combinés (N = 90)	Placebo à volume faible* (N = 45)	Placebo à volume élevé* (N = 45)	Groupes placebo combinés (N = 90)
Élevée	9	20	14 (52 crises)	69	73	71 (252 crises)
Modérée	29	27	28	22	13	18
Légère	18	11	14	2	2	2
Inconnue	4	4	4	7	2	4
Sans crise	40	38	39	0	9	4

Source : Longhurst *et al.*, 2017.

* Le placebo à volume faible est le comparateur du CSL830 à 60 UI/kg alors que le placebo à volume élevé est le comparateur du CSL830 à 40 UI/kg.

Étude CSL830-3002

Dans l'étude CSL830-3002, la plupart des sujets recevant la dose de 60 UI/kg (■ %) et de 40 UI/kg (■ %) ont répondu au traitement. En effet, il y a eu une réduction de ≥ 50 % du nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps lorsqu'ils ont été traités avec le CSL830 par rapport au nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps, utilisé pour qualifier la participation à l'étude (Tableau 8). La proportion de sujets ayant une fréquence de < 1 crise d'AOH par période de 4 semaines était de ■ % (dose de 60 UI/kg) et de ■ % (dose de 40 UI/kg). La réduction moyenne du nombre de crises d'AOH était respectivement de ■ crises et de ■ crises. Le taux moyen de crises d'AOH était faible pour les deux groupes, soit à 60 UI/kg (■ crise par mois) et à 40 UI/kg (■ crise par mois).

Relativement à la médication de secours, la proportion de sujets ayant au moins une crise d'AOH traitée était de ■ % (■ crises) à la dose de 60 UI/kg et de ■ % (■ crises) à la dose de 40 UI/kg. Pour ces deux groupes, la plupart des crises d'AOH étaient traitées avec une seule médication (■ % à la dose de 60 UI/kg et ■ % à la dose de 40 UI/kg). Le taux d'utilisation de médication de secours par mois, c'est-à-dire le nombre moyen d'utilisation de la médication de secours normalisé par unité de temps, était de ■ à la dose de 60 UI/kg et de ■ à la dose de 40 UI/kg.

Dans le groupe recevant la dose de 60 UI/kg, la majorité des crises d'AOH traitées était d'intensité élevée (■ crises traitées) alors que dans le groupe recevant la dose de 40 UI/kg, l'intensité était modérée (■ crises traitées). La proportion de sujets sans crise d'AOH était de ■ % dans le groupe de 60 UI/kg et de ■ % avec la dose de 40 UI/kg. Aucun sujet n'a interrompu l'étude à cause d'un manque d'efficacité des traitements.

Tableau 8 Nombre et réduction des crises d'AOH et médication de secours*

VARIABLES ÉVALUÉES	CSL830 à 60 UI/kg (N = 63)	CSL830 à 40 UI/kg (N = 63)	Groupes CSL830 combinés (N = 126)			
CRISES D'ANGIOÈDÈME						
Nombre moyen de crises d'AOH normalisé par mois						
Intervalle min.-max.						
RÉDUCTION DES CRISES						
Patients avec ≥ 50 % réduction des crises†						
IC à 95 % Wilson						
Patient avec < 1 crise par période de 4 semaines						
Patient avec ≥ 1 crise par période de 4 semaines						
Réduction moyenne du nombre de crises d'AOH normalisé par mois (IC à 95 %)						
MÉDICATION DE SECOURS						
Crises d'AOH traitées	Sujets‡ (N = 63)	Crises (N = 371)	Sujets‡ (N = 63)	Crises (N = 374)	Sujets‡ (N = 126)	Crises (N = 745)
Toute médication de secours (%)						
1 médication de secours (%)						
2 médicaments de secours (%)						
3 médicaments de secours (%)						
> 3 médicaments de secours (%)						
Nombre moyen d'utilisation de la médication de secours normalisé par mois						
Intervalle min.-max.						

Source : Rapport sur l'étude CSL830-3002, analyse finale, mars 2018, document confidentiel fourni par CSL Behring.
 Abréviation : IC à 95 % Wilson : intervalle de confiance asymptotique Wilson; max. : maximum; min. : minimum; N : nombre;
 UI/kg : unité internationale par kilogramme

* Analyse en intention de traiter sur la population.

† Sujets ayant une réduction de ≥ 50 % du nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps et recevant le CSL830.

‡ Nombre de sujets ayant au moins 1 crise d'AOH.

8.2 Qualité de vie

Dans l'étude COMPACT, les questionnaires utilisés dans l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé sont : l'*European Quality of Life – 5 Dimensions Questionnaire* (EQ-5D), le *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), le *Work Productivity and Impairment Questionnaire* (WPAI) et le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). De plus, deux échelles ont été utilisées pour déterminer l'évaluation subjective des réponses au traitement : *Investigator* et *Subject Global Assessments of Response to Therapy* (IGART et SGART). Le Tableau 9 présente la différence moyenne entre les scores obtenus à l'aide des questionnaires ci-mentionnés, aux études CSL830-3001 et CSL830-3002.

Étude CSL830-3001

Comparativement à la prophylaxie avec placebo (traitement sur demande seulement), le traitement de prévention au CSL830¹⁰ (s.c.), administré deux fois par semaine (aux doses de 60 UI et de 40 UI, résultats combinés), est associé à une meilleure santé générale (EQ-5D VAS), à moins d'anxiété (HADS Anxiété), à un meilleur présentéisme¹¹, moins de perte de productivité au travail et de détérioration des activités quotidiennes (WPAI), à une plus grande efficacité et une satisfaction générale à l'égard du traitement (TSQM) [Lumry *et al.*, 2018].

De plus, sur l'échelle SGART, davantage de patients ont autodéclaré une « bonne » ou « excellente » réponse à la prévention au CSL830 comparativement à la prophylaxie placebo (75,6 % contre 23,3 %). Ces données sont similaires à celles obtenues par l'échelle IGART qui fait appel à l'évaluation des investigateurs (80,0 % contre 12,2 %). Pour chacune des mesures de la qualité de vie reliée à la santé, une plus grande proportion des patients ont indiqué une amélioration cliniquement significative avec le C1-INH [Lumry *et al.*, 2018].

Étude CSL830-3002

Aucun changement notable n'a été observé entre le début et la fin de l'étude CSL830-3002 pour les paramètres évalués aux questionnaires EQ-5D et HADS. Des améliorations ont été observées avec les questionnaires WPAI et TSQM. Ces observations sont davantage accentuées avec les valeurs médianes (résultats non présentés ici).

La réponse¹² à la thérapie par CSL830 était « bonne ou excellente » sur l'échelle SGART chez ■ % des sujets recevant la dose de 60 UI/kg et chez ■ % des sujets recevant la dose de 40 UI/kg. Sur l'échelle IGART, cette réponse est de ■ % chez les sujets de chacun des groupes ci-mentionnés.

¹⁰ Le concentré de C1-INH est nommé Haegarda^{MC} dans l'article. Pour des fins d'uniformité du document, il est désigné sous le nom CSL830.

¹¹ Ici, le présentéisme réfère à la déficience ou au handicap (*health-related impairment*) dans la productivité au travail. Quant à l'absentéisme, il réfère au temps de travail perdu.

¹² Réponse à la thérapie, à la fin de l'étude de 53 ou 88 semaines, selon la participation des sujets.

Tableau 9 Différence moyenne de score du traitement au CSL830 aux questionnaires d'évaluation de la qualité de vie

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE	ÉTUDE CSL830-3001			ÉTUDE CSL830-3002					
	N	DIFF.* CSL830 ET PLACEBO	IC À 95 %	N	DIFF.† 60 UI/kg	IC à 95 %	N	DIFF.† 40 UI/kg	IC À 95 %
EQ-5D HSV	58	0,04	-0,01 à 0,08	■	■	■	■	■	■
EQ-5D VAS	58	8,53	4,10 à 12,97	■	■	■	■	■	■
HADS Anxiété	58	-1,05	-1,79 à -0,31	■	■	■	■	■	■
HADS Dépression	58	-0,55	-1,11 à 0,01	■	■	■	■	■	■
WPAI Absentéisme	29	-3,68	-12,02 à 4,66	■	■	■	■	■	■
WPAI Présentéisme	29	-15,86	-25,21 à -6,52	■	■	■	■	■	■
WPAI Perte de productivité au travail	29	-19,97	-30,84 à -9,10	■	■	■	■	■	■
WPAI Détérioration de l'activité	58	-19,83	-27,78 à -11,88	■	■	■	■	■	■
TSQM Efficacité	58	37,07	24,86 à 49,28	■	■	■	■	■	■
TSQM Effets indésirables	2	-21,88	-379,24 à 335,49	■	■	■	■	■	■
TSQM Commodité	58	3,93	-0,72 à 8,58	■	■	■	■	■	■
TSQM Satisfaction générale	58	38,07	28,08 à 48,06	■	■	■	■	■	■

Source : Lumry *et al.*, 2018 et Rapport sur l'étude CSL830-3002, analyse finale, mars 2018; document confidentiel fourni par CSL Behring.

Abréviations : diff. : différence; EQ-5D : European Quality of Life-5 Dimensions; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale; HSV : *health state value*; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre de patients; s.o. : sans objet; TSQM : Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UI/kg : unité internationale par kilogramme; VAS : *visual analog scale*; WPAI : Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.

* Différence moyenne de score entre le traitement au C1-INH (s.c.) et le placebo, entre la première (*baseline*) et la dernière mesure (14^e semaine). Le traitement au C1-INH (s.c.) inclut les doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg, pour un total de 90 patients (devis en croisée). Les différences statistiquement significatives ($p < 0,05$) sont indiquées en gras.

† Différence moyenne de score du traitement au C1-INH (s.c.) entre la première mesure (*baseline*) et la dernière mesure.

8.3 Événements indésirables

L'innocuité du concentré de C1-INH, le CSL830, a été évaluée en tenant compte des événements indésirables observés durant les études CSL830-2001, CSL830-3001 et CSL830-3002.

Étude CSL830-2001

L'étude CSL830-2001 [Zuraw *et al.*, 2015] montre que le CSL830 est généralement bien toléré, sans événement indésirable (EI) grave lié à cette médication ou de décès, ni d'abandon de l'étude à cause des EI. Aucun événement thromboembolique n'a été observé. Deux EI graves non reliés au CSL830 ont été rapportés : un épisode de syncope passagère (1 patient) observé 2 jours après l'administration de C1-INH (i.v.) et un choc hypovolémique (1 patient) survenu le premier jour de dosage du CSL830 durant une crise abdominale qui a débuté avant l'administration de la médication. Il n'y a pas eu de production d'auto-anticorps inhibiteurs¹³.

Les événements indésirables les plus communs étaient des réactions locales aux sites d'injection telles que la douleur, l'enflure, les ecchymoses et le prurit. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et étaient résolues en 3 jours (Tableau 10).

Tableau 10 Événements indésirables du traitement par groupe de dosage

Événements indésirables	Dose de 1500 UI (N=12)	Dose de 3000 UI (N=12)	Dose de 6000 UI (N=12)	Tous les sujets traités (N=18)
Sujets qui ont rapporté un EI (%)	10 (83,3)	8 (66,7)	9 (75,0)	17 (94,4)
Événements d'intensité élevée (%)	3 (25,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	5 (27,8)
Événements d'intensité modérée (%)	5 (41,7)	4 (33,3)	5 (41,7)	8 (44,4)
Événements liés au traitement selon les investigateurs (%)	5 (41,7)	1 (8,3)	2 (16,7)	6 (33,3)
Sujets avec réactions locales au site d'injection (%)	11 (91,7)	8 (66,7)	11 (91,7)	17 (94,4)
Douleur (%)	9 (81,8)	8 (100,0)	7 (63,6)	14 (82,4)
Enflure (%)	8 (72,7)	7 (87,5)	9 (81,8)	14 (82,4)
Ecchymoses (%)	5 (45,5)	1 (12,5)	4 (36,4)	7 (41,2)
Prurit (%)	2 (18,2)	0	0	2 (11,8)

Source : Zuraw *et al.*, 2015.

Abréviation : EI : événements indésirables; N : nombre de sujets; UI/kg : unité internationale

Les symptômes liés à l'AOH survenant durant l'étude étaient rapportés comme des événements indésirables. Au total, 29 EI liés à l'AOH ont été répertoriés chez 7 patients durant l'étude. Parmi ces EI, 11 ont été rapportés durant la période de 4 semaines de traitement au CSL830 (s.c.) et 18, durant les périodes sans exposition à la médication étudiée. Chez le groupe recevant les doses de 1500 UI, 2 des 12 patients ont eu 2 et 5 crises d'AOH respectivement. Dans le groupe de 3000 UI, 2 patients ont eu 1 et 3 crises respectivement. Aucun patient dans le groupe de 6000 UI n'a connu de symptômes liés à l'AOH durant la période de 4 semaines de traitement.

¹³ De l'anglais, *inhibitory auto-antibody development*.

Étude CSL830-3001

La proportion des événements indésirables (EI) rapportés durant l'étude CSL830-3001 [Longhurst *et al.*, 2017] était similaire chez les sujets recevant le CSL830 aux doses de 60 UI/kg et de 40 UI/kg et le placebo (Tableau 11). La majorité des EI étaient d'intensité légère. Toutefois, 3 EI ont conduit à l'interruption de l'étude : une embolie pulmonaire (1 patient, placebo), une urticaire (1 patient, dose de 60 UI/kg) et une augmentation des taux d'aminotransférase hépatique (1 patient, dose de 60 UI/kg). Chez 3 sujets, 4 EI graves ont été rapportés : une infection urinaire (1 patient, dose de 40 UI/kg); une crise d'AOH, une embolie pulmonaire et une syncope (2 patients, placebo). La plupart des EI étaient des réactions au site d'injection qui sont survenues chez 31 % des sujets recevant le CSL830 et chez 24 % de ceux recevant le placebo.

Aucune séroconversion pour les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite B ou C (VHB, VHC) n'a été observée durant l'étude clinique. Aucune réaction anaphylactique ni d'anticorps inhibiteurs anti-C1-INH n'ont été détectés. Aucun décès n'est survenu durant l'étude¹⁴.

Tableau 11 Événements indésirables rapportés durant l'étude clinique CSL830-3001*

ÉVÉNEMENTS	Dose 60 UI/kg (N = 43)	Dose 40 UI/kg (N = 43)	Total CSL830 (N = 86)	Placebo (N = 86)
<i>Nombre de sujets (%)</i>				
Type d'événements indésirables				
EI	30 (70)	29 (67)	59 (69)	57 (66)
EI liés†	15 (35)	14 (33)	29 (34)	22 (26)
EI graves	0	1 (2)	1 (1)	2 (2)
EI graves liés†	0	0	0	1 (1)
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	2 (5)	0	2 (2)	1 (1)
EI non graves chez ≥ 5 % des sujets				
Réaction au site d'injection‡	15 (35)	12 (28)	27 (31)	21 (24)
Nasopharyngite	8 (19)	1 (2)	9 (11)	6 (7)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (7)	3 (7)	6 (7)	6 (7)
Hypersensibilité§	3 (7)	2 (5)	5 (6)	1 (1)
Vertiges	0	4 (9)	4 (5)	1 (1)
Fatigue	1 (2)	1 (2)	2 (2)	6 (7)
Douleur au dos	1 (2)	1 (2)	2 (2)	5 (6)

Source : Longhurst *et al.*, 2017.

Abréviations : EI : événement indésirable; UI/kg : unité internationale par kilogramme

* La population de l'analyse en intention de traiter pour l'aspect d'innocuité incluait tous les sujets qui ont reçu au moins une dose de la médication à l'étude. Sont inclus les patients ayant des événements indésirables qui sont survenus dans les 24 heures après l'administration, lesquels étaient suivis jusqu'à leur résolution.

† Les événements indésirables reliés étaient des effets indésirables classés par les investigateurs comme étant reliés à CSL830.

‡ Les réactions au site d'injection incluaient l'ecchymose, l'érythème, la douleur, l'enflure, l'œdème, l'hémorragie et l'induration.

§ L'hypersensibilité incluait le prurit, l'éruption cutanée (*rash*) et l'urticaire.

¹⁴ Information fournie par CSL Behring, rapport daté de mai 2016.

Étude CSL830-3002

La proportion des événements indésirables (EI) rapportés durant l'étude CSL830-3002 était similaire chez les sujets recevant les doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg, pour un total de ■ injections de CLS830 (Tableau 12). Les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes chez les sujets recevant la dose de 40 UI/kg que ceux de la dose de 60 UI/kg (■ % contre ■ %).

Au total, ■ EI ont été rapportés. La majorité était d'intensité légère (■ %, ■ EI) ou modérée (■ %, ■ EI). Seulement ■ EI (■ %) étaient d'intensité élevée. Bien que ■ EI graves¹⁵ aient été déclarés parmi ■ sujets, aucun d'entre eux n'est lié au produit à l'étude. Parmi les EI ayant mené à l'interruption de l'étude, l'un était grave (infarctus du myocarde) alors que les ■ autres n'étaient pas considérés comme graves (mal de tête, myalgie, arthralgie). Les EI ont été résolus dans ■ % (■ EI) des cas. Aucun sujet n'a interrompu sa participation à l'étude à cause de l'innocuité du produit. Aucun cas de septicémie, de bactériémie, de réaction anaphylactique ni de décès n'a été rapporté durant l'étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les infections et les infestations (nasopharyngite, infection aux voies respiratoires supérieures), les troubles généraux et ceux au site d'administration (douleur, érythème et ecchymoses), les troubles gastro-intestinaux, les troubles du système nerveux (céphalée) ainsi que les troubles musculosquelettiques et aux tissus conjonctifs¹⁶. La proportion des sujets et le nombre d'EI sont similaires pour les deux groupes de traitement, quoiqu'il y ait un plus grand nombre d'EI rapportés dans le groupe recevant la dose de 40 UI/kg comparativement à la dose de 60 UI/kg, relativement aux troubles généraux et ceux au site d'administration (■ EI contre ■ EI).

Tableau 12 Événements indésirables rapportés durant l'étude clinique CSL830-3002

ÉVÉNEMENTS	Dose 60 UI/kg (N = 70)*		Dose 40 UI/kg (N = 63)		Total CSL830 (N = 126)	
	Sujets (%)	E	Sujets (%)	E	Sujets (%)	E
Type d'événements indésirables						
EI	■	■	■	■	■	■
EI liés	■	■	■	■	■	■
EI graves	■	■	■	■	■	■
EI graves liés	■	■	■	■	■	■
EI conduisant à l'arrêt de l'étude	■	■	■	■	■	■
Réactions au site d'injection	■	■	■	■	■	■
Gravité des EI						
Événement d'intensité légère	■	■	■	■	■	■

¹⁵ Événement indésirable grave, de l'anglais *serious adverse event*.

¹⁶ Selon la classe de système d'organes (de l'anglais, *System Organ Class*), classification MedDRA.

ÉVÉNEMENTS	Dose 60 UI/kg (N = 70)*		Dose 40 UI/kg (N = 63)		Total CSL830 (N = 126)	
	Sujets (%)	E	Sujets (%)	E	Sujets (%)	E
Événement d'intensité modérée	██████	■	██████	■	██████	■
Événement d'intensité élevée	██████	■	██████	■	██████	■
Classe d'EI chez ≥ 5 % des sujets						
Infektions et infestations	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Nasopharyngite	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Infection des voies respiratoires supérieures	██████	■	██████	■	██████	■
Troubles généraux et ceux au site d'administration†	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Douleur au site d'injection	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Érythème au site d'injection	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Ecchymoses au site d'injection	██████	■	██████	■	██████	■
Troubles gastro-intestinaux	██████	■	██████	■	██████	■
Troubles du système nerveux	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Céphalée	██████	■	██████	■	██████	■
▪ Migraine	██████	■	██████	■	██████	■
Troubles musculosquelettiques et aux tissus conjonctifs	██████	■	██████	■	██████	■

Source : Rapport sur l'étude CSL830-3002, analyse finale, mars 2018; document confidentiel fourni par CSL Behring.

Abréviations : E : événement; EI : événement indésirable

* Initialement, 126 sujets ont été randomisés : 63 sujets pour la dose de 40 UI/kg et 63 sujets pour 60 UI/kg. Durant l'étude, 7 sujets assignés à la dose de 40 UI/kg ont reçu une dose plus élevée, soit 60 UI/kg, ce qui porte à 70 sujets pour la dose de 60 UI/kg (communication électronique de CSL Behring, le 7 juin 2018).

† Includ : douleur, érythème, ecchymoses, hématome, induration, enflure et réactions au site d'injection. Les statistiques de toutes ces catégories ne sont pas présentées ici.

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

Berinert^{MC} et Cinryze^{MC} sont des concentrés d'inhibiteur de C1 estérase qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec* (ci-nommé Liste). Berinert^{MC} est homologué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angioœdème héréditaire d'intensité modérée ou élevée, bien que dans la pratique québécoise, ce produit soit également utilisé pour la prévention de routine et en prophylaxie à court terme avant une procédure médicale. Quant à Cinryze^{MC}, il est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire chez les adolescents et les adultes.

Les caractéristiques de ces produits et de celles d'Haegarda^{MC} sont présentées au Tableau 13.

Tableau 13 Caractéristiques des différents concentrés d'inhibiteur de la C1 estérase

Marque de commerce	BERINERT ^{MC}	CINRYZE ^{MC}	HAEGARDA ^{MC}
Fabricant	CSL Behring	Shire Pharma Canada	CSL Behring
Indications	Traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angioœdème héréditaire d'intensité modérée ou grave chez les patients adolescents et adultes	Prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents	Prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire chez les adultes et les adolescents
Contre-indications	Hypersensibilité (réaction anaphylactique ou réaction systémique grave)	Hypersensibilité (réaction anaphylactique) potentiellement mortelle	Hypersensibilité (réaction anaphylactique) potentiellement mortelle
Étapes d'inactivation des pathogènes	Pasteurisation Chromatographie Nanofiltration (15 et 20 nm)	Précipitation au PEG Pasteurisation Nanofiltration (15 nm)	Pasteurisation Chromatographie Nanofiltration (15 et 20 nm)
Stabilité	À 500 UI : 30 mois, entre 2 °C et 25 °C; à 1500 UI : 36 mois, entre 2 °C et 25 °C	24 mois, entre 2 °C et 25 °C	36 mois, entre 2 °C et 30 °C; si reconstitué, maximum 8 h à la température ambiante
Concentration	50 UI/ml, 500 UI/ml	100 UI/ml	500 UI/ml
Agent de conservation	Aucun	Aucun	Aucun
Posologie	Dose en fonction du poids, 20 UI/kg	Dose fixe de 1 000 UI	Dose en fonction du poids, 60 UI/kg
Voie d'administration	Intraveineuse	Intraveineuse	Sous-cutanée
Volume d'injection recommandé	s.o.	s.o.	Aucune restriction
Vitesse d'injection recommandée	I.V. à 4 ml/min	I.V. à 1 ml/min	Débit toléré par le patient
Formats	500 UI/10 ml, 1500 UI/3 ml	500 UI/5 ml	2000 UI/4 ml, 3000 UI/6 ml
Conditionnement	Flacon à usage unique, sans latex	Flacon à usage unique	Flacon en verre à usage unique, bouchon de flacon en caoutchouc de bromobutyle, bouchon du diluant en caoutchouc de chlorobutyle, capuchon en aluminium et polypropylène, composantes d'emballage sans latex

Sources : Monographies de produit pour Cinryze^{MC} [ViroPharma Biologics, 2015] et pour Berinert^{MC} [CSL Behring Canada, 2017]; monographie d'Haegarda^{MC} et informations fournies par CSL Behring, dont une communication électronique du 7 juin 2018.

Abréviations : IgG : immunoglobuline G; IgA : immunoglobuline A; I.V. : intraveineuse; mPa*s : millipascal-seconde; s.o. : sans objet

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Haegarda^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) pour les produits distribués par Héma-Québec. Le scénario de base présenté au tableau 14 réfère aux coûts liés à l'usage actuel du comparateur. Le nouveau scénario proposé considère l'ajout d'Haegarda^{MC} à la liste comme une option thérapeutique à ce produit comparateur.

L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses et considérations émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- La prévalence de l'AOH est estimée à 1/50 000, soit 0,002 %.
- Environ ■ % des patients atteints d'AOH sont diagnostiqués.
- Il est anticipé qu'environ ■ % des patients diagnostiqués reçoivent un traitement.
- Parmi ces patients, il est prévu qu'environ ■ % pourraient bénéficier d'une prévention de routine des crises d'AOH.
- Il est estimé qu'Haegarda^{MC} pourrait détenir ■ %, ■ % et ■ % des parts de marchés des produits utilisés en prévention de routine au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système de sang du Québec*, ce qui correspondrait respectivement à ■, ■ et ■ patients.
- Les parts de marchés d'Haegarda^{MC} proviendraient presque exclusivement de son principal comparateur, Berinert^{MC} qui figure actuellement à la liste. Ce produit est d'ailleurs indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'AOH modérée ou grave. Il est toutefois aussi utilisé pour la prévention de routine (indication non approuvée par Santé Canada).
- Le prix d'Haegarda^{MC} est de ■ \$ par UI, alors qu'il est de ■ \$ par UI pour Berinert^{MC}.
- Une posologie de ■ UI/kg deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) administrée par injection sous-cutanée a été considérée pour Haegarda^{MC}.
- Le nombre annuel moyen de crises d'AOH pour les patients utilisant Haegarda^{MC} ou son principal comparateur pour la prévention de routine est estimé à ■.
- La croissance annuelle de la population québécoise est estimée à ■ %.

Tableau 14 Impact budgétaire de l'ajout d'Haegarda^{MC} à la Liste des produits du système de sang du Québec pour la prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nouveau scénario : Prise du marché par Haegarda^{MC}				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	■	■	■	■
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les moins élevés ^a			■
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^b			■
^a Les estimations tiennent compte d'une dose plus faible, soit de 40 UI/kg au lieu de 60 UI/kg, administrée aux 3 à 4 jours ^b Les estimations tiennent compte d'une proportion de patients traités plus importante parmi ceux qui ont été diagnostiqués comme étant atteints d'angioœdème héréditaire.				

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Haegarda^{MC} à la Liste des produits du système de sang du Québec pourrait générer des coûts supplémentaires en inhibiteur de la C1 estérase d'environ ■ \$ pour le total des trois premières années.

En considérant uniquement l'aspect matériel, les coûts liés à l'administration du produit à l'étude, administré par voie sous-cutanée, et de son comparateur, administré par voie intraveineuse, sont jugés similaires. Toutefois, selon l'opinion des experts consultés, il est possible qu'en raison de la survenue de complications d'utilisation de la voie intraveineuse, le patient ne soit pas apte à procéder à l'injection par lui-même. Il devra alors se déplacer en établissement pour recevoir son injection dans certaines circonstances. Ceci peut notamment se traduire par des coûts additionnels difficilement quantifiables, mais également influencer sa qualité de vie.

11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Enjeux éthiques et cliniques

Le principe éthique de non-malfaisance amène à se préoccuper de l'innocuité des produits sanguins. Pour le patient malade, il s'agit d'offrir un produit thérapeutique sans mettre en danger sa vie ou sans introduire de nouveaux problèmes de santé [Garraud et Tissot, 2016]. Le plasma utilisé pour la fabrication d'Haegarda^{MC} provient de centres de plasmaphérèse et de banques communautaires de sang des États-Unis où la plupart des donateurs sont rémunérés. À cet effet, plusieurs organisations, dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), considèrent que les dons volontaires sans rémunération constituent l'une des bases pour un approvisionnement sûr et suffisant de produits sanguins, en limitant la transmission d'agents infectieux [WHO, 2013]. D'autres acteurs remettent en question cette position en soulignant que des infections continuent à être transmises par l'entremise de dons volontaires et que la suffisance en approvisionnement des produits sanguins peut être compromise à cause de l'anticipation d'une réduction de dons de sang causée par l'absence d'incitatifs [Farrugia *et al.*, 2015]. En effet, malgré les mesures mises en œuvre visant à minimiser les risques de transmission d'agents pathogènes (dépistage lors du recrutement des donateurs rémunérés ou non, procédés d'inactivation virale), ces risques ne sont pas nuls (agents inconnus, prions) peu importe le mode d'approvisionnement.

Les modes de reconnaissance et d'incitation aux dons de sang soulèvent des enjeux éthiques. Le don de sang offert contre rémunération s'inscrit comme un exemple de commercialisation du corps humain qui présente des risques éthiques [Derpmann et Quante, 2015; Walsh, 2015]. Cette marchandisation des substances ou des parties du corps humain affecte l'autonomie des donateurs [White, 2015] et pourrait s'apparenter à une forme d'exploitation lorsque les populations cibles présentent des vulnérabilités économiques. En revanche, relativement aux dons volontaires sans rémunération, la nécessité d'un approvisionnement suffisant mène à des pratiques variées de reconnaissance et d'incitation aux dons qui soulèvent leur lot d'enjeux éthiques propre [Folléa *et al.*, 2014]. Les motivations des donateurs volontaires sont variables. Parmi celles-ci, il y a la solidarité, l'altruisme, les pressions sociales et l'opportunisme (la possibilité de recevoir une compensation, d'obtenir des bilans médicaux ou des tests de dépistage) [Carver *et al.*, 2018; Lacetera *et al.*, 2013; Campbell *et al.*, 2012]. Par ailleurs, la commercialisation des produits dérivés du sang, fabriqués à partir de dons volontaires, peut se heurter à des considérations éthiques, dont le non-respect du don ou l'absence d'un consentement éclairé [Farrugia *et al.*, 2015; Petrini et Alleva, 2013].

Enjeux organisationnels

La possibilité d'ajouter davantage de choix de voie d'administration du traitement (par exemple, la voie sous-cutanée) et d'améliorer la sécurité de l'approvisionnement favoriserait l'ajout de produits concurrents à la Liste.

12 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Haegarda^{MC} est le seul produit actuellement offert pour une administration par voie sous-cutanée, dans la prévention de routine des crises d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Haegarda^{MC}

La recommandation de l'INESSS – Dans le cas d'un nouveau produit

- Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*- Avec Condition : atténuation du fardeau économique.
- Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Les membres du groupe d'experts sur les produits sanguins stables reconnaissent les avantages d'un produit offert pour une administration par voie sous-cutanée. L'enseignement aux patients est toutefois nécessaire pour une autoadministration.
- ✓ Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Haegarda^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* si une mesure d'atténuation du fardeau économique est mise en place.

Motifs de la position unanime

- Il s'agit du seul produit offert pour une administration par voie sous-cutanée qui est homologué par Santé Canada pour la prévention de routine des crises d'angioedème héréditaire chez les adultes et les adolescents.
- Son administration sous-cutanée est avantageuse comparativement à l'utilisation du comparateur utilisé par voie intraveineuse.
- Le devis des études est considéré comme adéquat et le faible nombre de patients inclus est jugé acceptable dans un contexte de maladie rare.
- Les données appuyant la reconnaissance de la valeur thérapeutique de ce produit sont de niveau de preuve jugé acceptable.
- L'utilisation de ce produit entraîne des effets indésirables qui sont surtout liés au site d'injection et son profil d'innocuité est jugé acceptable.
- Les données présentées sur l'inactivation des pathogènes sont jugées adéquates.
- La difficulté à bien sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement de prophylaxie a été soulevée comme étant une préoccupation. La rareté de la maladie et l'importante variabilité interindividuelle des crises d'AOH rendent difficile l'établissement de critères spécifiques.
- Des mécanismes de suivi visant à assurer l'usage optimal de ce produit devraient être mis en place en s'appuyant sur les données colligées dans le système informatique *Traceline*.
- Le coût de traitement est plus élevé que celui de son comparateur.
- L'impact budgétaire net d'Haegarda^{MC} sur le système du sang est estimé à environ ■\$ pour les trois premières années suivant son inscription.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Étude CSL830-2001 [Zuraw <i>et al.</i>, 2015]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude clinique randomisée (COMPACT phase II) ▪ Étude internationale (2 pays), multicentrique (8 sites) ▪ Devis en croisée ▪ Assignment des sujets aux séquences de traitement générée par ordinateur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte (<i>open-label</i>) ▪ Petite taille (18 sujets) ▪ Conflits d'intérêt déclarés : financé par CSL Behring. Certains auteurs sont des employés de cette entreprise, d'autres ont reçu des subventions de recherche ou ont été des conférenciers pour d'autres compagnies pharmaceutiques
Étude CSL830-3001 [Longhurst <i>et al.</i>, 2017]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude clinique randomisée (COMPACT phase III) ▪ Étude internationale (10 pays), multicentrique (38 sites) ▪ Étude prospective ▪ Devis en croisée avec groupe placebo, à double insu ▪ Taille moyenne (90 sujets) ▪ Analyse en intention de traiter (aspects d'efficacité et d'innocuité) ▪ Période de sevrage (<i>wash-out</i>) entre les périodes de traitement et de préinclusion (<i>run in</i>) ▪ Révision périodique des données d'innocuité par un comité indépendant de monitoring des données 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de courte durée (16 semaines par traitement, dont 14 consacrées à l'aspect d'efficacité) ▪ Exclusion des effets indésirables survenant plus de 24 heures suivant l'injection ▪ Conflits d'intérêt déclarés : financé par CSL Behring
Étude CSL830-3001, volet Qualité de vie [Lumry <i>et al.</i>, 2018]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude clinique randomisée (COMPACT phase III) ▪ Devis en croisée avec groupe placebo, à double insu ▪ Taille moyenne (90 sujets) ▪ Questionnaires pour l'évaluation de la qualité de vie validés et reconnus (HADS, EQ-5D-3L, WPAI, TSQM) ▪ Analyse en intention de traiter (aspects de la qualité de vie liée à la santé) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse <i>post hoc</i> des données ▪ Étude ouverte (<i>open-label</i>), traitement sur demande des crises si nécessaire ▪ Étude de courte durée (14 à 16 semaines) ▪ Taux de réponse variable aux questionnaires ▪ Conflits d'intérêt déclarés : financé par CSL Behring. Certains auteurs

	sont des employés de cette entreprise, d'autres ont reçu des subventions de recherche ou ont été des conférenciers pour d'autres compagnies pharmaceutiques
Étude CSL830-3002 (ou NCT02316353, CSL Behring, en cours)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude clinique randomisée (COMPACT phase IIIb) ▪ Étude internationale (11 pays) et multicentrique (32 sites) ▪ Étude prospective, à bras parallèle ▪ Taille moyenne (126 sujets) ▪ Questionnaires pour l'évaluation de la qualité de vie reconnus et validés (HADS, EQ-5D, WPAI, TSQM) ▪ Analyse intérimaire de l'efficacité par intention de traiter 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte ▪ Actuellement en cours

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.
- Alachkar H et Herwadkar A. Hereditary angioedema diagnosis and management. D7 - Issue No 4. Salford, Royaume-Uni: Salford Royal NHS Foundation Trust; 2016. Disponible à : <http://www.srft.nhs.uk/media-centre/publications/policies/?categoryesctl809150=311&assetdet584896=13568&categoryesctl826203=314>.
- 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 et Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: Assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45(1):7-16.
- Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692-7.
- Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006;119(3):267-74.
- Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O. Traitements des angioédèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioédèmes (consensus 2014 de Bordeaux). *Presse Med* 2015;44(5):526-32.
- 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.
- Campbell AV, Tan C, Boujaoude FE. The ethics of blood donation: Does altruism suffice? *Biologicals* 2012;40(3):170-2.
- Carver A, Chell K, Davison TE, Masser BM. What motivates men to donate blood? A systematic review of the evidence. *Vox Sang* 2018;113(3):205-19.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Berinert^{MC} 500 / Berinert^{MC} 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2017. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf>.
- Derpmann S et Quante M. Money for blood and markets for blood. *HEC Forum* 2015;27(4):331-45.
- Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72(2):300-13.
- Farrugia A, Penrod J, Bult JM. The ethics of paid plasma donation: A plea for patient centeredness. *HEC Forum* 2015;27(4):417-29.
- Folléa G, Seifried E, de Wit J. Renewed considerations on ethical values for blood and plasma donations and donors. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s387-8.
- Garraud O et Tissot JD. Les produits sanguins thérapeutiques : des médicaments ou des produits de santé à part ? *Transfus Clin Biol* 2016;23(3):127-31.

- Katellaris C, Smith W, Wong M, Jordan A. Position paper on hereditary angioedema (HAE). Balgowlah, Australie : Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA); 2017. Disponible à : https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Paper_HAE_2017.pdf.
- Lacetera N, Macis M, Slonim R. Public health. Economic rewards to motivate blood donations. *Science* 2013;340(6135):927-8.
- Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376(12):1131-40.
- Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol* 2015;180(3):475-83.
- Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-related quality of life with subcutaneous C1-inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(5):1733-41.
- Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-96.
- Petrini C et Alleva E. Humans as donors and producers of biological material: Some ethical considerations on a thin red line. *Ann Ist Super Sanita* 2013;49(4):329-31.
- ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze^{MC} (inhibiteur de C1 [humain]). Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/cinryze-pm-fr.pdf>.
- Walsh A. Compensation for blood plasma donation as a distinctive ethical hazard: Reformulating the Commodification Objection. *HEC Forum* 2015;27(4):401-16.
- White L. Does remuneration for plasma compromise autonomy? *HEC Forum* 2015;27(4):387-400.
- World Health Organization (WHO). Towards self-sufficiency in safe blood and blood products based on voluntary non-remunerated donation – Global status. Genève, Suisse : WHO; 2013. Disponible à : <http://www.transfusion.ru/2014/02-26-2.pdf>.
- Zuraw BL, Cicardi M, Longhurst HJ, Bernstein JA, Li HH, Magerl M, et al. Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015;70(10):1319-28.
- Zuraw BL, Banerji A, Bernstein JA, Busse PJ, Christiansen SC, Davis-Lorton M, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 recommendations for the management of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(5):458-67.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

