

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2022

Version : 8

Création : Mars 2013
Révision : Décembre 2022

Médicament dérivé du Sang (MDS)

[RCP Cinryze®](#)

Indications AMM

- Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) présentant un angioedème héréditaire (AOH).

AMM européenne	■ 15/06/2011 ; 26/01/2017 (extension à la population pédiatrique)
Avis HAS / CT	■ 20/06/2012 ; 06/12/2017 (extension à la population pédiatrique) ; 25/07/2018 (réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ ≥ 12 ans : JO 02/08/2012 ; JO 26/04/2018 (changement laboratoire) ■ ≥ 2 ans et < 12 ans : JO 12/02/2019
Liste en sus	■ ≥ 12 ans : JO 26/10/2012 ■ ≥ 2 ans et < 12 ans : JO 12/02/2019

Chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans : un nouvel avis CT a été rendu le 25/07/2018, dont les conclusions ne changent pas celles rendues en 2012 (absence de nouvelles données cliniques).

SMR important dans les indications de l'AMM. **ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu** par rapport aux traitements déjà disponibles.

Concernant la population pédiatrique, la commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'adulte et adolescents ≥ 12 ans (avis du 20/06/2012) : traitement à visée symptomatique, en L1 dans le traitement de la crise et en L2 dans le traitement préventif des crises d'AOH. Alternatives thérapeutiques médicamenteuses pour le traitement des crises (Berinert®, Ruconest® et Firazyr®) et en prévention (Danatrol®). Rapport efficacité/effets indésirables important.

Chez l'enfant âgé de 2 ans et plus (avis du 06/12/2017) : Cinryze® représente une alternative à Berinert® dans le traitement des crises d'AOH et leur prévention de courte durée, intermittente en cas de geste invasif programmé (intervention chirurgicale, soins dentaires).

Pertinence scientifique :

▶ **HAS/PNDS relatif à l'angioedème héréditaire** (CREAK, MaRIH – Mars 2021)

▶ **Revue Cochrane (novembre 2022) relative aux traitements préventifs des crises d'AOH**. Le C1-INH, le bérotrastat, le lanadelumab et le danazol semblent réduire le risque de crises d'AOH et augmenter la qualité de vie des personnes atteintes d'AOH. Les médicaments ne semblent pas entraîner une augmentation des effets secondaires (niveau de preuve limité au regard du faible nombre d'études et de participants/étude).

▶ Efficacité et tolérance de Cinryze® évaluées dans le cadre de 4 phases III dont 2 études dans le traitement de la crise :

- étude **CHANGE partie A**, (n=68) randomisée en double-aveugle, comparant l'efficacité de Cinryze® par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration des symptômes de crises d'angioedème. Ce délai médian a été **réduit** avec CINRYZE® par rapport au placebo : 2 heures vs plus de 4 heures avec placebo (HR 2,407[1,171 ; 4,948], p=0,017).

- étude **CHANGE 2**, non comparative, (n=113), dont l'objectif était d'évaluer le pourcentage de crises traitées avec Cinryze®. Ces données suggèrent un maintien de l'efficacité de Cinryze® **jusqu'à la 15^{ème} crise** mais les effectifs de patients encore suivis sont faibles.

- Administration, en ouvert, dans les **24 heures** précédant un total de 91 interventions médicales, dentaires ou chirurgicales (enfants : n =40 interventions ; adultes : n = 51 interventions). Pour **98 % des interventions**, aucune crise d'AOH n'a été décrite dans les **72 heures suivant** la dose de Cinryze® (Grant JA, 2012).

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

► L'extension d'AMM à la population pédiatrique repose sur les résultats des essais :

- de phase II 0624-203 (traitement, n = 9 enfants) : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01095510>

- de phase III 0624-301 (prévention, n = 6 enfants) : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052141>.

Bowen T et al, 2010 ; Bouillet L, 2007, 2008 ; Zuraw BL et al, 2010 (étude LEVP2005-1/CHANGE Partie A) ; Grant JA et al, 2012 (étude LEVP2005-1/CHANGE Partie A) ; Riedl MA et al, 2012 (étude LEVP2006-1/CHANGE2) ; PRAC/ Assessment report 2014.

- Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème 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.

AMM européenne

Avis HAS / CT

- 15/06/2011 ; 26/01/2017 (extension à la population pédiatrique)
- 20/06/2012 ; 06/12/2017 (extension à la population pédiatrique) ; 25/07/2018 (réévaluation)

Agrément aux collectivités

- **≥ 12 ans** : JO 02/08/2012 ; JO 26/04/2018 (changement laboratoire)

Liste en sus

- **≥ 2 ans et < 12 ans** : JO 12/02/2019
- **≥ 12 ans** : JO 26/10/2012
- **≥ 2 ans et < 12 ans** : **NON**

Chez l'adulte et l'adolescent ≥ 12 ans : un nouvel avis CT a été rendu le 25/07/2018, dont les conclusions ne changent pas celles rendues en 2012 (absence de nouvelles données cliniques).

SMR important dans les indications de l'AMM. **ASMR V : pas d'amélioration du service médical rendu** par rapport aux traitements déjà disponibles.

Concernant la population pédiatrique, la commission souligne l'importance de la mise à disposition de formes pharmaceutiques facilitant l'administration chez l'enfant (notamment par voie sous-cutanée).

Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'enfant ≥ 6 ans (avis du 06/12/2017), en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité du traitement préventif par voie orale par l'acide tranexamique (utilisé hors-AMM) ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, Cinryze® a une place en prophylaxie à long terme.

Pertinence scientifique :

► [HAS/PNDS relatif à l'angioedème héréditaire](#) (CREAK, MaRIH – Mars 2021)

► [Revue Cochrane \(novembre 2022\) relative aux traitements préventifs des crises d'AOH](#). Le C1-INH, le bérotrastat, le lanadelumab et le danazol semblent réduire le risque de crises d'AOH et augmenter la qualité de vie des personnes atteintes d'AOH. Les médicaments ne semblent pas entraîner une augmentation des effets secondaires (niveau de preuve limité au regard du faible nombre d'études et de participants/étude).

► L'efficacité et la tolérance de Cinryze® ont été évaluées dans le cadre de 4 études cliniques de phase III dont 2 études dans le traitement prophylactique :

- étude **CHANGE partie B** (n=22), randomisée en double-aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de Cinryze® par rapport au placebo en termes de **nombre de crises d'angioedème** au cours de chaque séquence de traitement. Au cours, des 2 périodes de **12 semaines de traitement**, le nombre de crises d'AOH a été diminué avec CINRYZE® par rapport au placebo : **6,1** (± 5,43) crises vs **12,7** (± 4,8) crises (p<0,001).
- étude **CHANGE 3** (n=146, suivi moyen 243 jours), non comparative, dont l'objectif était d'évaluer **la fréquence des crises** sous Cinryze®. Au cours du suivi, le nombre moyen de crises par mois est passé de **4,7** à l'inclusion à **0,5**. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude descriptive avant-après), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

► L'extension d'AMM à la population pédiatrique repose sur les résultats des essais :

- de phase II 0624-203 (traitement, n = 9 enfants) : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01095510>
- de phase III 0624-301 (prévention, n = 6 enfants) : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052141>.

Bowen T et al, 2010 ; Bouillet L, 2009 ; Zuraw BL et al, 2010 (étude LEVP2005-1/CHANGE Partie B ; étude LEVP2006-4/CHANGE3) ; PRAC/ Assessment report 2014.

Références

- Bouillet L, « Angio-œdème héréditaire », Orphanet (Mai 2009) : <http://bit.ly/ZlGyhc>
- Bowen T, Cicardi M et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010 Jul 28;6(1):24.
- Grant JA, White MV, Li HH et al, Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. Allergy Asthma Proc. 2012 Jul-Aug;33(4):348-53.
- Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS et al, Nanofiltered C1-Esterase Inhibitor for the Acute Management and Prevention of Hereditary Angioedema Attacks due to C1-Inhibitor Deficiency in Children. J Pediatr. 2013 Jan 10. pii: S0022-3476(12)01364-9.
- PRAC/Assessment report 24/07/2014 (PSUV/0023): réactions d'hypersensibilité/ risqué identifié.
- PRAC/Assessment report 25/07/2013. Etudes /utilisation pédiatrique
- Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R et al, Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Jan;108(1):49-53.
- Zuraw BL, Busse PJ, White M et al, Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):513-22.