

GUIDE DE RESSOURCES ET DE FORMATION À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ TOUT CE QU'IL FAUT SAVOIR À PROPOS D'HAEGARDA^{MD}

Ce guide de ressources est conçu comme un outil pour éduquer les professionnels de la santé en ce qui concerne la perfusion d'HAEGARDA^{MD} à la maison, et non pour la formation des patients.

Pour la formation des patients, voir le cartable des ressources pour le patient sous traitement par HAEGARDA^{MD}, offert par CSL Behring Canada.



ESSAIS CLINIQUES SUR HAEGARDA^{MD}

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir terminé ce chapitre, vous serez en mesure de:

- ✓ Justifier l'utilisation d'un inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) sous-cutané.
- ✓ Décrire la méthodologie et les critères d'évaluation des essais COMPACT de phase II et de phase III.
- ✓ Expliquer les résultats relatifs à l'efficacité des essais COMPACT de phase II et de phase III.
- ✓ Discuter des résultats relatifs à l'innocuité des essais COMPACT de phase II et de phase III.
- ✓ Décrire les implications des résultats des essais COMPACT de phase II et III en ce qui a trait au traitement de l'AOH et aux soins aux patients.



ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'UTILISATION D'UN C1-INH SOUS-CUTANÉ

- Selon les lignes directrices canadiennes/internationales sur le traitement de l'angioedème héréditaire (AOH), la prophylaxie à long terme par un concentré de C1-INH dérivé du plasma est efficace chez certains patients atteints d'AOH de type 1/2.
- Le concentré d'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) remplace le C1-INH manquant ou défectueux, régulant ainsi la production normale de bradykinine.
- L'administration du concentré de C1-INH par voie sous-cutanée (s.-c.) **accroît et maintient l'activité fonctionnelle du C1-INH à l'état d'équilibre** et offre une exposition plus longue et des caractéristiques pharmacocinétiques plus constantes que celles offertes par une administration par voie intraveineuse (i.v.).
- L'administration par voie s.-c. **aide à réduire le fardeau thérapeutique associé à l'administration par voie i.v.:**
 - Difficultés d'accès aux veines pour l'administration
 - Survenues d'infections et de thromboses associées aux orifices d'administration par voie i.v.
 - Crises perthérapeutiques

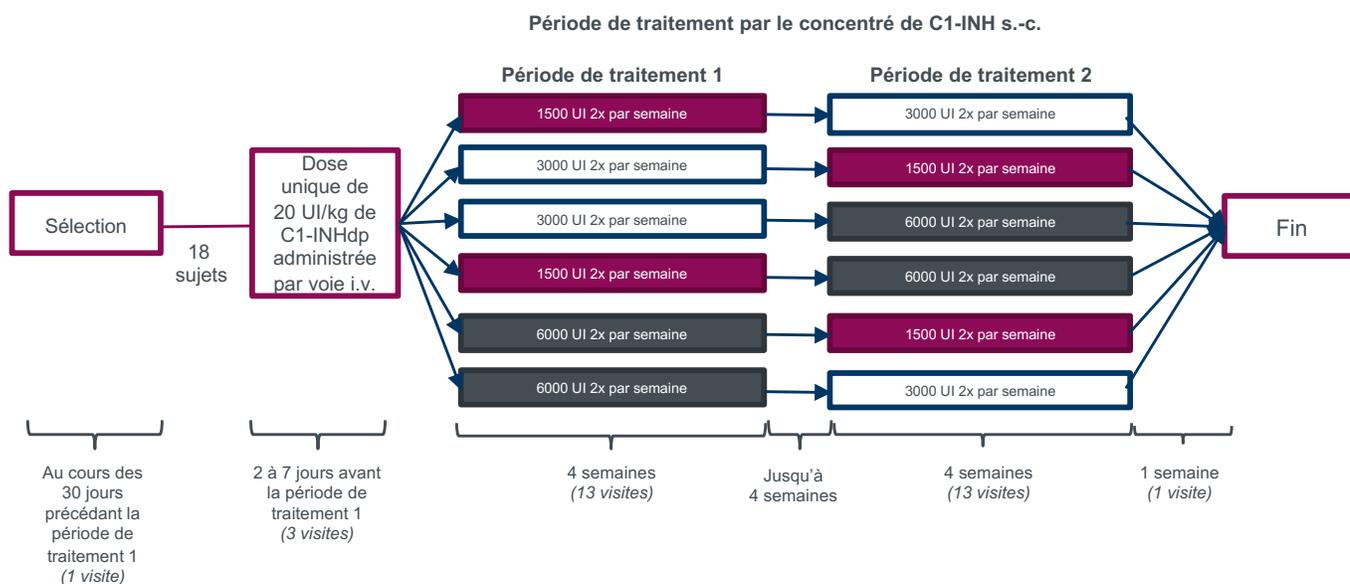
HAE, hereditary angioedema; C1-INH, C1 esterase inhibitor; SC, subcutaneous; IV, intravenous
Betschel et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
Zuraw et al. *Allergy.* 2015;70(10):1319–1328.
Craig et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: OBJECTIF ET MÉTHODOLOGIE

Méthodologie de l'essai

Étude croisée ouverte de phase II, prospective et multicentrique, visant à définir les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que l'innocuité du concentré de C1-INH (CSL830) administré par voie s.-c.



SC, subcutaneous; IV, intravenous; IU, international units; pd, plasma-derived
Zuraw et al. *Allergy*. 2015;70(10):1319–1328.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: CRITÈRES D'INCLUSION ET CRITÈRES D'ÉVALUATION CLINIQUES

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal:

activité fonctionnelle minimale moyenne du C1-INH à la semaine 4, obtenue par modélisation et simulation

Critères d'évaluation secondaires:

moyenne et variation moyenne par rapport au départ de l'activité fonctionnelle minimale du C1-INH, taux d'antigène C1-INH et taux d'antigène C4 à la semaine 4 de chaque schéma posologique, selon les données observées

Innocuité:

- Observation continue des effets indésirables (EI)
- Évaluations de l'innocuité: tolérabilité au point de perfusion, paramètres de laboratoire, signes vitaux, poids corporel, examen physique, utilisation concomitante de médicaments

Critères d'inclusion

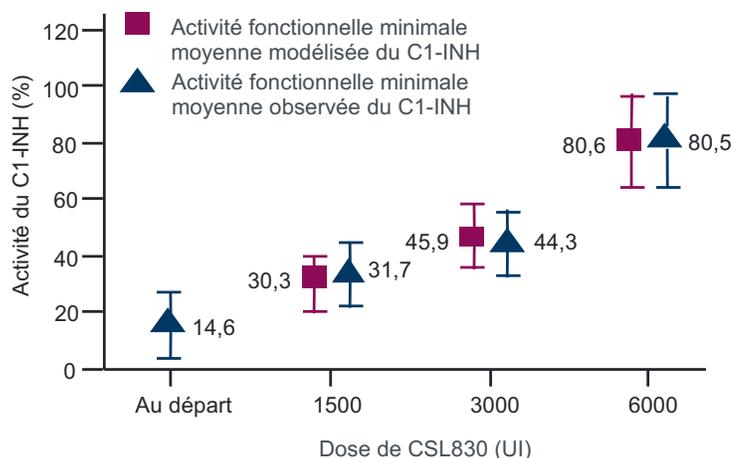
Hommes et femmes de **≥ 18 ans atteints d'AOH de type I ou II** présentant une activité fonctionnelle du C1-INH < 50 ou un taux d'antigène C1-INH inférieur à la plage de référence utilisée en laboratoire

Poids corporel ≥ 50 et ≤ 110 kg

≤ 5 crises d'AOH au cours des 3 mois précédant la visite de sélection, dont ≤ 1 crise au cours des 30 jours précédant la visite de sélection; le faible nombre de crises visait à réduire au minimum le nombre de patients recourant à un traitement de secours par un concentré de C1-INH, lequel interférerait avec les mesures pharmacocinétiques

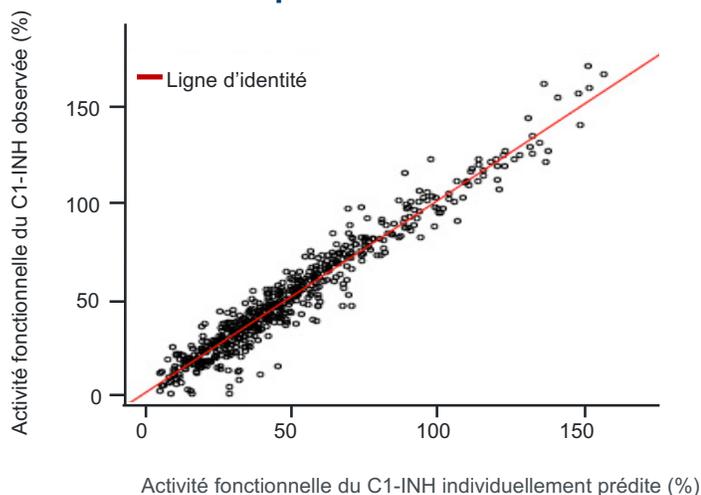
ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE MOYENNE DU C1-INH PROPORTIONNELLE À LA DOSE

Résultats pharmacocinétiques de l'activité fonctionnelle modélisée et observée du C1-INH à l'état d'équilibre



- L'administration du concentré de C1INH s.-c. a entraîné une augmentation proportionnelle à la dose de l'activité fonctionnelle du C1-INH observée.
- L'activité fonctionnelle modélisée du C1-INH était semblable à l'activité fonctionnelle observée du C1-INH.

Modèle pharmacocinétique de l'activité fonctionnelle du C1-INH observée vs individuellement prédite



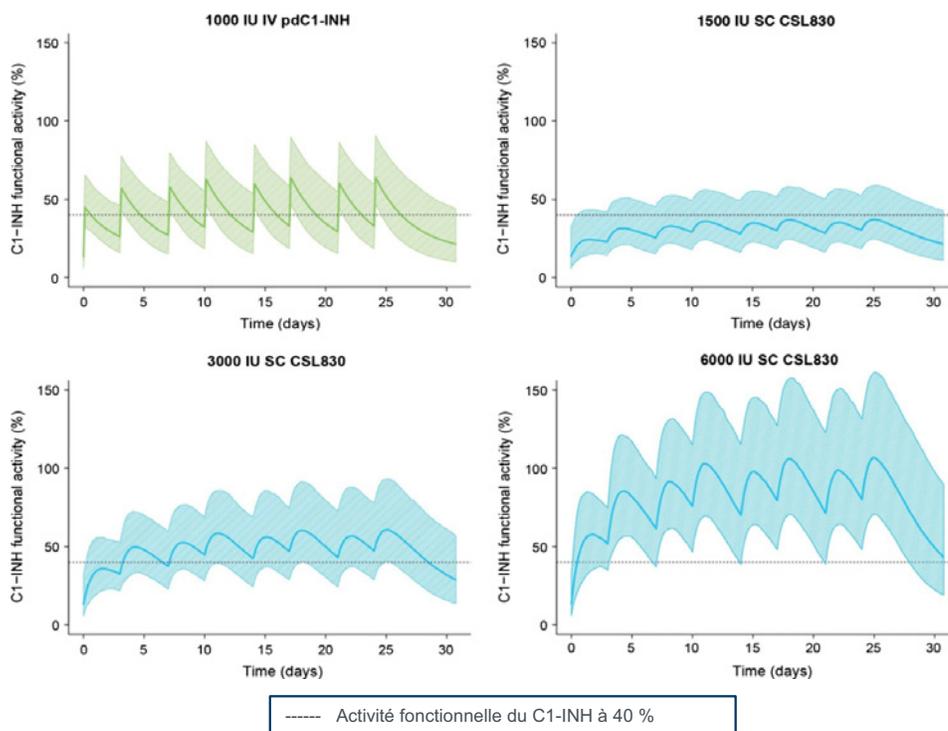
- Les valeurs de l'activité fonctionnelle du C1-INH observées concordaient avec les valeurs prédites.
- Ces données appuient la validité du modèle et renforcent la confiance face à son utilisation pour prédire l'activité fonctionnelle du C1-INH.

C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; s.-c., sous-cutané; UI, unité internationale.
Zuraw et al. *Allergy*. 2015;70(10):1319–1328.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: RELATION PROPORTIONNELLE À LA DOSE ENTRE LE C1-INH S.-C. ET L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE DU C1-INH

Activité fonctionnelle modélisée du C1-INH pour 3 traitements par C1-INH s.-c. (à des doses de 1500, 3000 et 6000 UI) vs 1 traitement par C1-INH i.v.



- Comme illustré ci-dessus, l'administration de **3000 UI et de 6000 UI** de concentré de C1-INH s.-c. a entraîné une **activité fonctionnelle du C1-INH constamment supérieure à 40 %**.
- Comparativement au concentré de C1-INH s.-c., le concentré de C1-INH i.v. entraîne une augmentation rapide suivie d'une diminution encore plus rapide de l'activité fonctionnelle de l'inhibiteur de la C1, ce qui se prête bien au traitement des crises aiguës.
 - Le concentré de C1-INH s.-c. a un rapport effet maximal-effet minimal plus faible, des concentrations minimales plus élevées et des paramètres pharmacodynamiques plus constants que le concentré de C1-INH i.v.

AOH, angioedème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; s.-c., sous-cutané; i.v., intraveineux; UI, unité internationale.
Zuraw et al. *Allergy*. 2015;70(10):1319–1328.



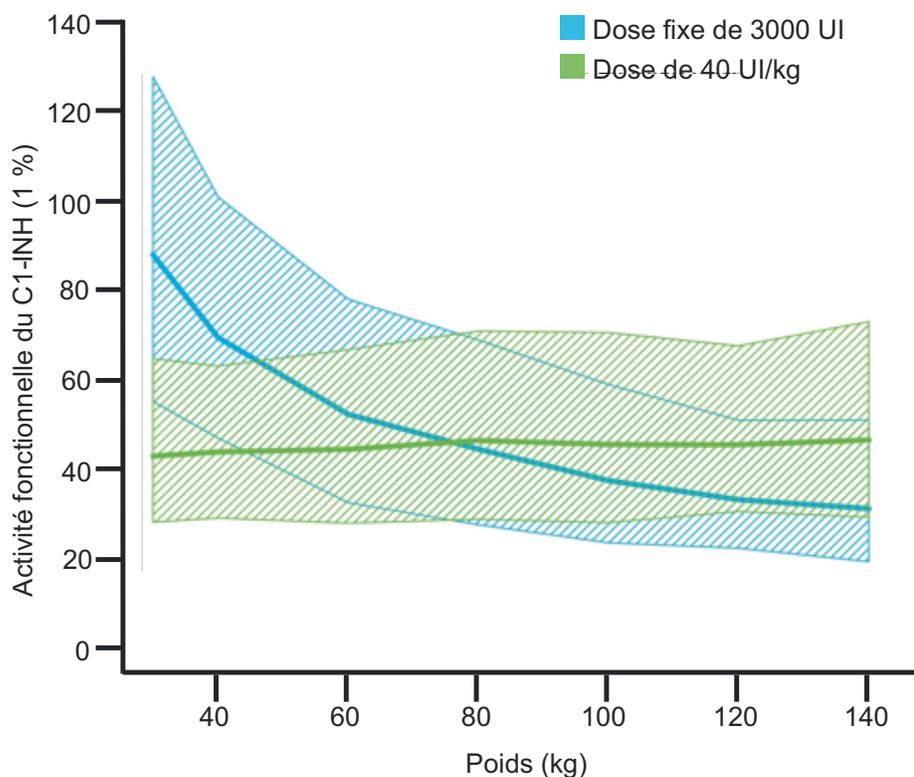
ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: AUGMENTATION PROPORTIONNELLE À LA DOSE ET NORMALISATION DU TAUX D'ANTIGÈNE C4



- Le taux d'antigène C4 a aussi augmenté de façon proportionnelle à la dose en réponse à l'administration de C1-INH s.-c. et s'est normalisé avec toutes les doses évaluées.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: MODÉLISATION DE LA POSOLOGIE AJUSTÉE EN FONCTION DU POIDS CORPOREL

Lien entre le poids corporel et l'activité fonctionnelle du C1-INH après l'administration d'une dose fixe ou d'une dose ajustée en fonction du poids corporel



- On s'attend à ce que les patients de faible poids corporel atteignent un niveau d'activité fonctionnelle du C1-INH plus élevé que les patients de poids corporel élevé à une dose fixe.
- On s'attend à ce qu'une dose ajustée en fonction du poids corporel permette d'atteindre un même niveau d'activité pour tout l'éventail des poids corporels.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE II: INNOCUITÉ

- Les EI les plus fréquemment signalés par les sujets de l'étude étaient des **réactions locales au site d'administration**, de gravité légère à modérée, incluant douleur, enflure, ecchymoses et démangeaisons.
- **Aucun EI grave**, décès lié au médicament, événement thromboembolique ou abandon en raison d'EI n'a été rapporté.
- Un total de 29 événements liés à l'AOH ont été signalés, dont 11 sont survenus pendant l'administration du traitement par C1-INH s.-c.:
 - **1500 UI**: 2 patients ont eu 7 crises
 - **3000 UI**: 2 patients ont eu 4 crises
 - **6000 UI**: Aucun patient n'a présenté de symptômes d'AOH

**Le traitement par C1-INH s.-c. a été bien toléré,
aucun effet indésirable grave lié au médicament n'étant survenu.**



CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE COMPACT DE PHASE II



L'administration d'un C1-INH s.-c. 2 fois par semaine pendant 4 semaines entraîne **une augmentation proportionnelle à la dose de l'activité fonctionnelle du C1-INH**, et des taux d'antigènes C1-INH et C4, les doses de 3000 et 6000 UI permettant d'obtenir une activité fonctionnelle du C1-INH > 40 %.



L'activité fonctionnelle du C1-INH a atteint des valeurs avoisinant la plage de valeurs normales avec la dose de 6000 UI de C1-INH s.-c.



Le modèle pharmacocinétique a prédit des profils d'activité fonctionnelle du C1-INH en fonction du temps marqués par un rapport effet maximal-effet minimal plus faible et **des expositions plus constantes avec l'administration s.-c. qu'avec l'administration i.v.**



La modélisation de la posologie ajustée en fonction du poids corporel a démontré l'obtention d'une **activité fonctionnelle du C1-INH plus constante sur tout l'éventail des poids corporels** avec celle-ci qu'avec une dose fixe.



Le traitement par C1-INH s.-c. semble sûr et bien toléré, les patients n'ayant présenté aucun EI grave.

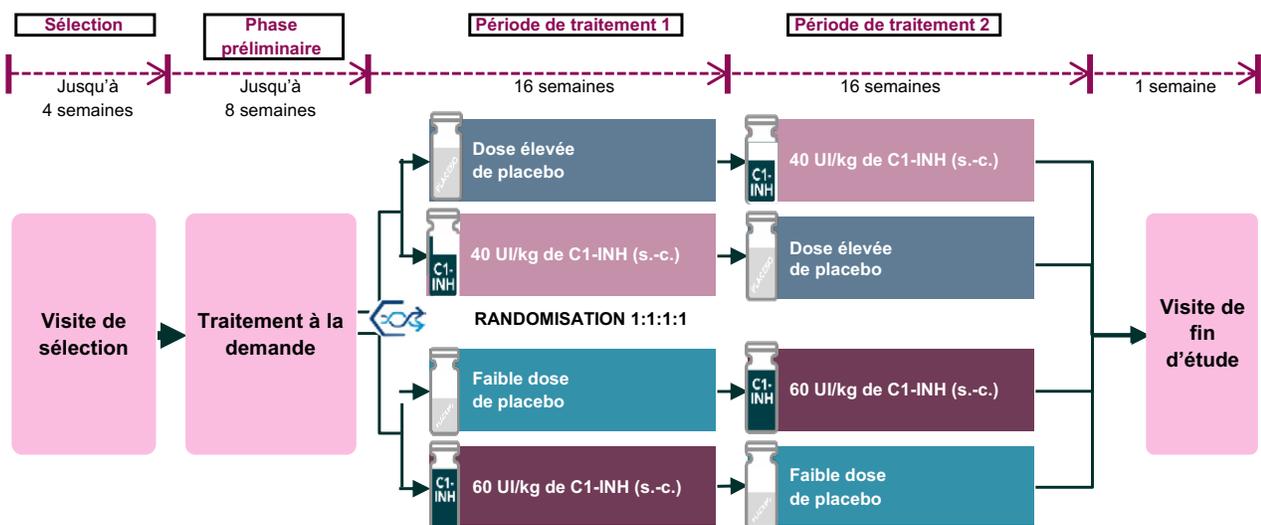
Ces résultats appuient la réalisation d'études supplémentaires afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du C1-INH s.-c. à titre de prophylaxie de routine visant à prévenir les crises d'AOH.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: OBJECTIF ET MÉTHODOLOGIE

Méthodologie de l'essai

Essai de détermination de la dose, prospectif, international, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo Contrairement à l'étude de phase II, l'étude pivot COMPACT a eu recours à:

- une **administration bihebdomadaire** par voie s.-c. d'HAEGARDA^{MD} ou d'un placebo
- un **journal électronique** pour consigner les symptômes d'AOH et l'utilisation de médicaments de secours



AOH, angioedème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; s.-c., sous-cutané; UI, unité internationale.

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les patients admissibles avaient reçu un diagnostic d'AOH de type I/II et avaient présenté ≥ 4 crises au cours d'une période de 2 mois

Critères d'inclusion

Homme ou femme âgés de ≥ 12 ans

Capacité à fournir son consentement éclairé par écrit et volonté et capacité de respecter le protocole

AOH de type I/II confirmé dans un laboratoire central

≥ 4 crises d'AOH au cours d'une période de 2 mois dans les 3 mois précédant la sélection

Traitement prophylactique oral stable contre l'AOH permis*

Critères d'exclusion

Diagnostic d'AOH avec C1-INH normal ou caractéristiques en adéquation avec un déficit acquis en C1-INH

Antécédents de thrombose artérielle ou veineuse nécessitant une anticoagulothérapie ou risque prothrombotique

Grossesse, allaitement ou intention de devenir enceinte pendant l'étude

Prophylaxie de routine contre l'AOH par C1-INH (i.v.) au cours des 3 mois précédant la sélection*

Incapacité à maîtriser adéquatement l'AOH avec le traitement à la demande

Antécédents de mauvaise réponse à un traitement par C1-INH pour la prise en charge de l'AOH

Tumeurs malignes incurables

* Modification effectuée durant l'étude.

AOH, angioedème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; i.v., intraveineux.
Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AU DÉPART

	40 UI/kg N = 45	60 UI/kg N = 45	Globalement N = 9
Âge, années, moyenne (plage)	42,4 (12 - 67)	36,8 (14 - 72)	39,6 (12 - 72)
Femmes, %	62,2	71,1	66,7
Race	N = 40	N = 44	N = 84
Blancs, %	88,9	97,8	93,3
IMC, kg/m ² , moyenne (É.-T.)	29,5 (7,3)	27,7 (6,8)	28,6
Type d'AOH, n (%)			
Type I	41 (91,1)	37 (82,2)	78 (86,7)
Type II	4 (8,9)	8 (17,8)	12 (13,3)
Prophylaxie contre l'AOH au cours des 3 mois précédant l'étude, n (%)	16 (35,6)	22 (48,9)	38 (42,2)
Prophylaxie par C1-INH dp	9 (20,0)	14 (31,1)	23 (25,6)
Prophylaxie par androgènes	8 (17,8)	11 (24,4)	19 (21,1)

- Traitement prophylactique visant à prévenir les crises d'angioedème au cours des 3 mois précédant la sélection:
 - 36 % des patients ayant reçu 40 UI/kg d'HAEGARDA^{MD}
 - 49 % des patients ayant reçu 60 UI/kg d'HAEGARDA^{MD}
- Le nombre moyen (\pm É.-T.) de crises survenues par mois pendant la phase préliminaire* était de $4,6 \pm 2,2$ pour les séquences de traitement par la dose de 40 UI et de $4,0 \pm 2,0$ pour les séquences de traitement par la dose de 60 UI.
- La durée moyenne de l'exposition était semblable pour tous les traitements: $16,3 \pm 1,6$ semaine pour la dose de 40 UI, $16,0 \pm 2,1$ semaines pour la dose de 60 UI et $15,3 \pm 3,3$ semaines pour les deux doses de placebo combinées.

* Normalisé en fonction du nombre de jours où le patient a reçu le médicament ou le placebo correspondant.

AOH, angioedème héréditaire; UI, unité internationale; IMC, indice de masse corporelle; dp, dérivé du plasma; É.-T., écart-type.

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: CRITÈRES D'ÉVALUATION

Critère d'évaluation principal:

Le nombre de crises d'AOH

Critères d'évaluation secondaires:

- la proportion de patients ayant présenté une réponse (réduction de $\geq 50\%$ du nombre de crises par rapport au placebo)
- le nombre de fois qu'un médicament de secours a été utilisé

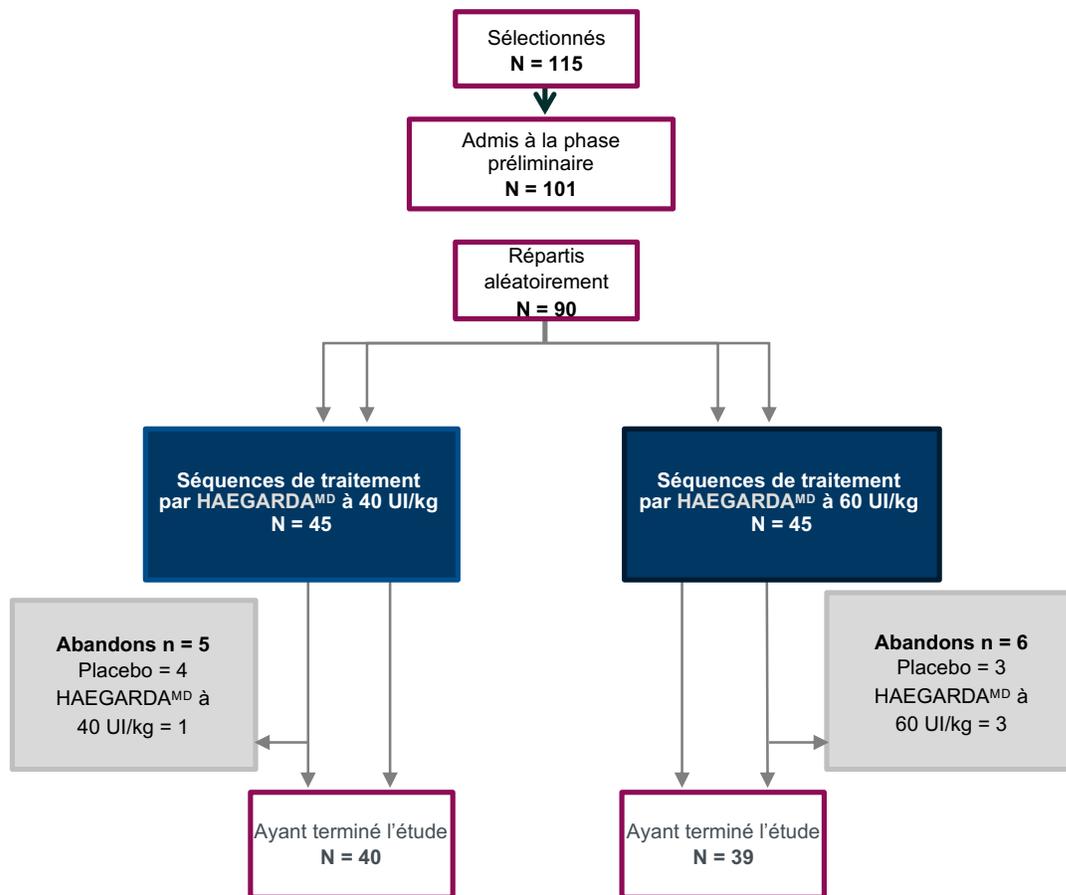
Critères d'évaluation exploratoires:

- le nombre de jours où des symptômes d'angioedème étaient présents
- la gravité des crises
- la proportion de patients chez qui le nombre de crises est passé d'au moins 1 crise par période de 4 semaines pendant le traitement par le placebo à moins d'une crise par période de 4 semaines

Innocuité:

- le profil d'innocuité et d'effets secondaires a été surveillé tout au long de l'essai
- les EI, les EI graves, les réactions locales au point d'injection, la présence d'anticorps anti-C1-INH inhibiteurs, les résultats des tests sérologiques viraux et les anomalies cliniquement significatives ont été évalués

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: RÉPARTITION DES SUJETS



- Un total de 115 patients ont été sélectionnés dans 38 établissements.
- Des 90 patients répartis aléatoirement, 11 ont abandonné l'étude pour diverses raisons.
- Un total de 79 patients ont terminé l'étude.

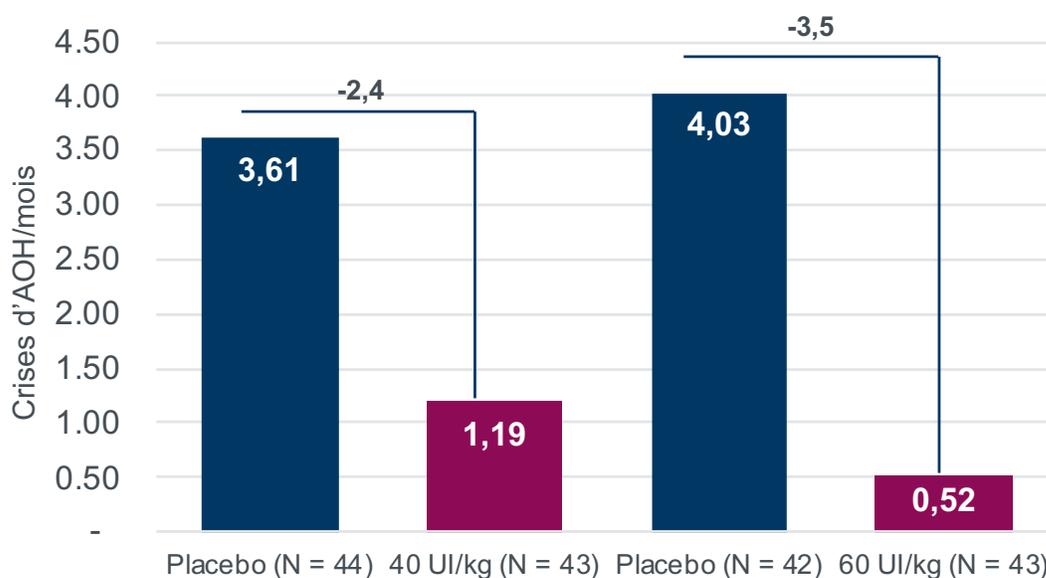
UI, unité internationale.

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.



EFFICACITÉ DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: DIMINUTION SIGNIFICATIVE DU NOMBRE GLOBAL DE CRISES D'AOH

Critère d'évaluation principal



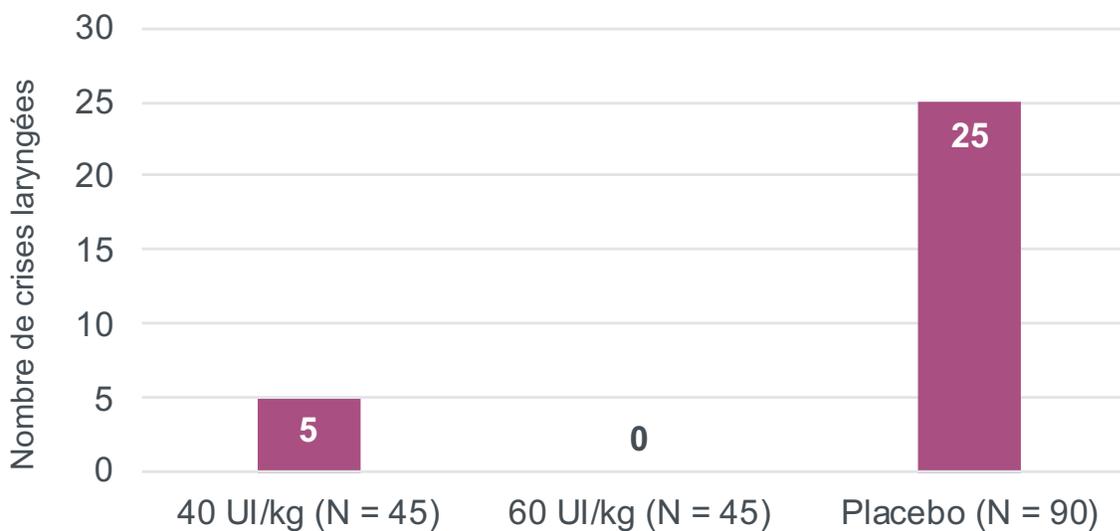
Comparaison par paires	Réduction médiane de 88,6 %	Réduction médiane de 95,1 %
		Réduction moyenne de 55 %

- La fréquence des crises chez les patients ayant reçu HAEGARDAMD a été inférieure à celle chez les patients ayant reçu le placebo.
- Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de traitement recevant la dose de 40 UI et celui recevant la dose de 60 UI.
- La différence moyenne par rapport au placebo était de -2,4 crises/mois avec la dose de 40 UI et de -3,51 crises/mois avec la dose de 60 UI.
- La réduction médiane des crises chez les patients ayant pris part aux deux périodes de traitement était de 88,6 % avec la dose de 40 UI et de 95,1 % avec la dose de 60 UI. La réduction moyenne des crises était de 55 % avec la dose de 40 UI et de 84 % avec la dose de 60d 84% for the 60 IU dose group.

AOH, angioedème héréditaire; UI, unité internationale.
Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: DIMINUTION DU NOMBRE DE CRISES D'AOH TOUCHANT LE LARYNX

Critère d'évaluation exploratoire

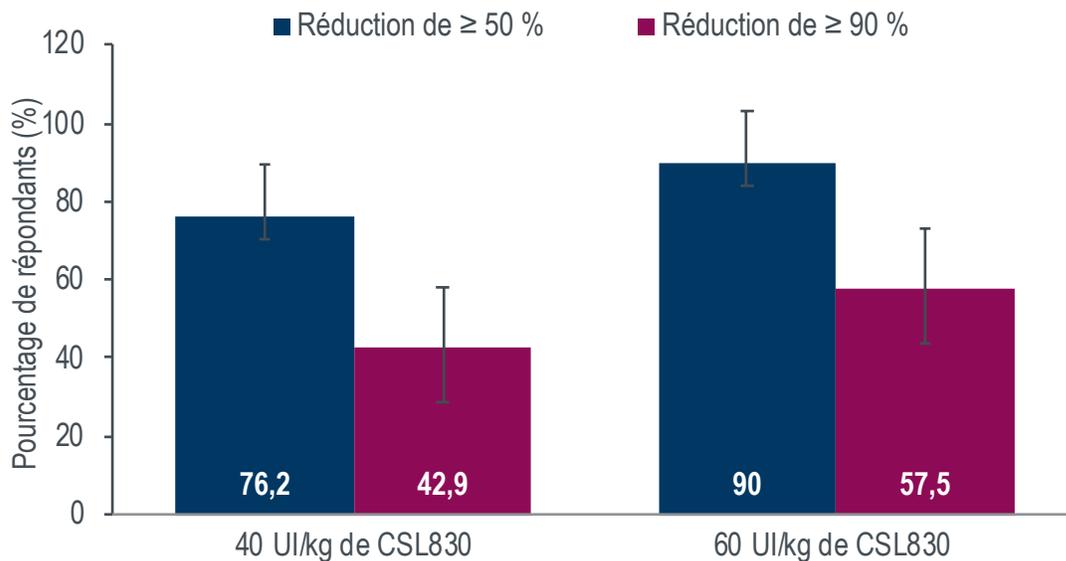


- Les crises laryngées constituent l'un des types de crises d'AOH les plus dangereux, car elles peuvent rapidement mener à l'asphyxie et au décès.
- Lors d'une analyse exploratoire, il a été observé que le nombre de patients ayant subi des crises laryngées était moindre dans les groupes traités par HAEGARDAMD que dans les groupes traités par placebo.
- Au total, 5 patients du groupe ayant reçu la dose de 40 UI, aucun patient du groupe ayant reçu la dose de 60 UI et 25 patients du groupe ayant reçu le placebo ont présenté des crises laryngées.

AOH, angioedème héréditaire; UI, unité internationale.
Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: POURCENTAGE DE RÉPONDANTS AYANT OBTENU UNE RÉDUCTION DU NOMBRE DE CRISES DE $\geq 50\%$ ET DE $\geq 90\%$

Critère d'évaluation secondaire



- Le pourcentage de patients ayant présenté une réponse au traitement, laquelle a été définie comme une réduction du nombre de crises par rapport à avec le placebo de $\geq 50\%$ *, a été de 76 % dans le groupe ayant reçu la dose de 40 UI et de 90 % dans le groupe ayant reçu la dose de 60 UI.
- Quelque 43 % des patients du groupe ayant reçu la dose de 40 UI et 58 % des patients du groupe ayant reçu la dose de 60 UI ont présenté une réduction d'au moins 90 % du nombre de crises.

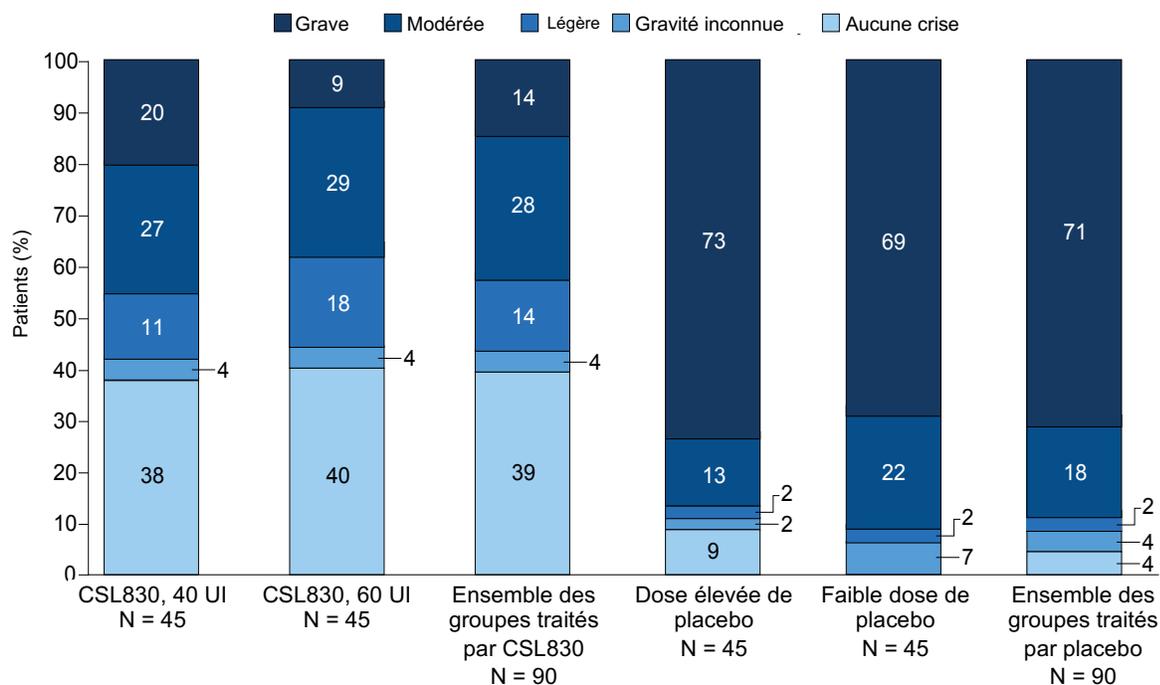
* La présentation du seuil de 50 % a été exigée par la FDA en raison des essais cliniques précédents.

UI, unité international

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: DIMINUTION DE LA GRAVITÉ DES CRISES ET DE L'UTILISATION DE MÉDICAMENTS DE SECOURS

Critère d'évaluation exploratoire

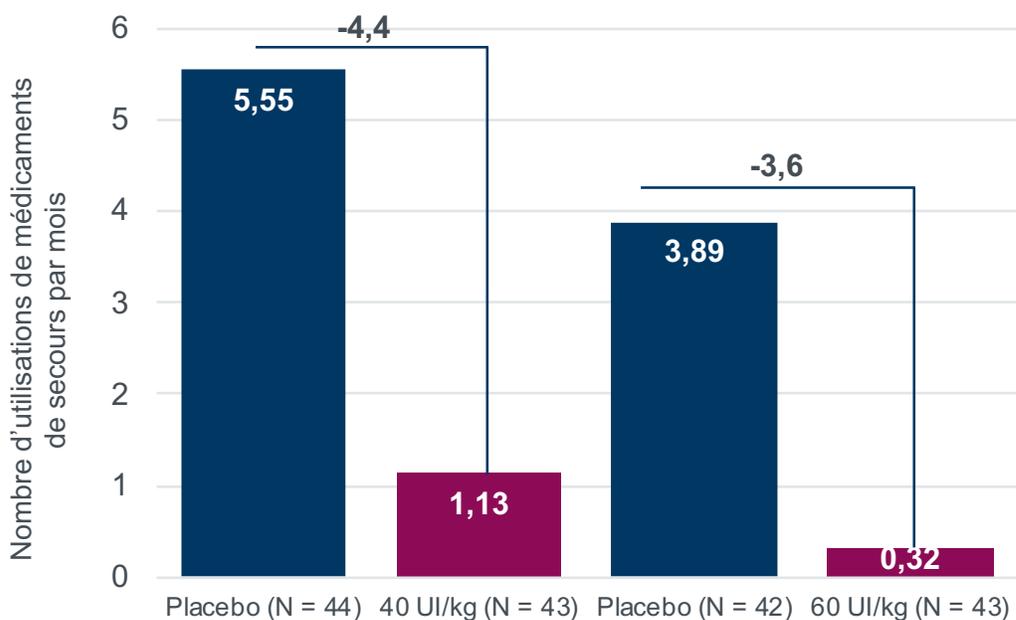


- Lors d'une analyse exploratoire, il a été observé que la gravité moyenne des crises était moindre chez les patients ayant reçu HAEGARDA^{MD} que chez ceux ayant reçu le placebo.
- Ainsi, 13 patients ayant reçu HAEGARDA^{MD} ont présenté un total de 52 crises graves alors que 64 patients ayant reçu le placebo ont présenté un total de 252 crises graves.
- En outre, 38 % des patients du groupe ayant reçu la dose de 40 UI et 40 % des patients du groupe ayant reçu la dose de 60 UI n'ont présenté aucune crise; comparativement, aucun patient du groupe traité par placebo n'a présenté de crise.

AOH, angioedème héréditaire; UI, unité internationale.
Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: UTILISATION DE MÉDICAMENTS DE SECOURS

Critère d'évaluation secondaire



Comparaison par paires	Réduction médiane de 89,4 %	Réduction médiane de 100 %
	Réduction moyenne de 70 %	Réduction moyenne de 89 %

- Le nombre normalisé moyen de fois où un médicament de secours a été utilisé dans les deux groupes traités par HAEGARDA^{MD} était inférieur à celui dans les groupes traités par placebo.
- La fréquence d'utilisation de médicaments de secours a été 71,7 % moins élevée chez les patients du groupe ayant reçu la dose de 60 UI que chez ceux du groupe ayant reçu la dose de 40 UI.

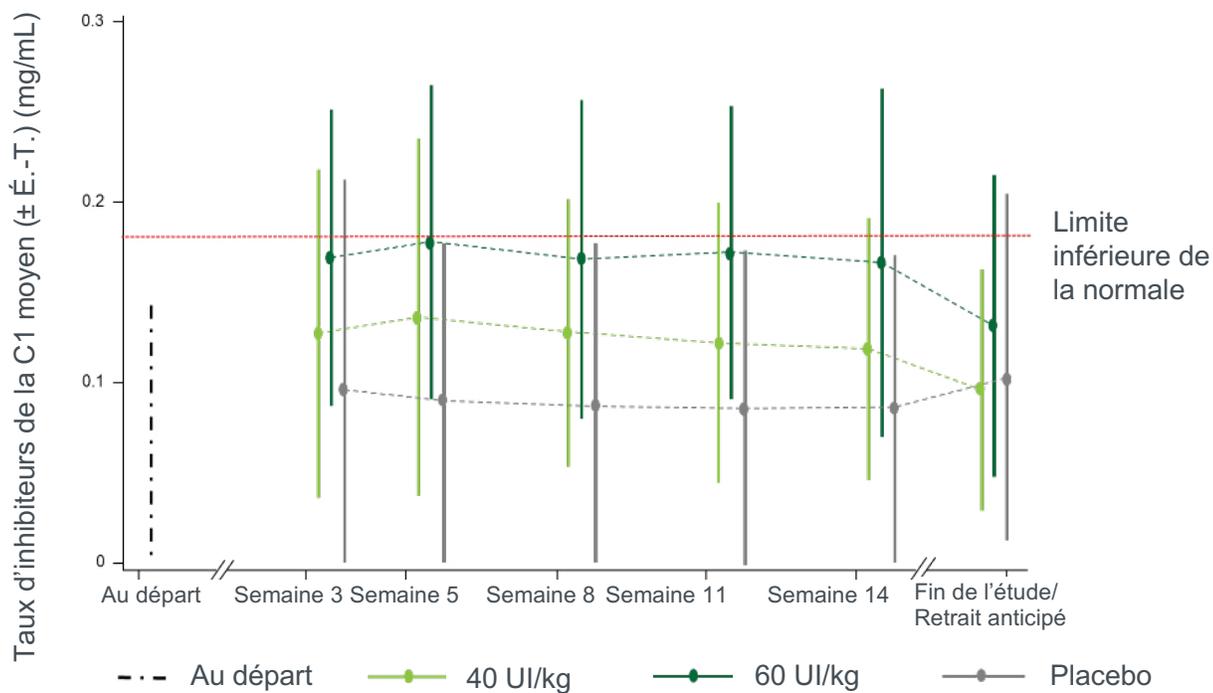
UI, unité internationale.

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: AUGMENTATION PROPORTIONNELLE À LA DOSE DU TAUX DE C1-INH

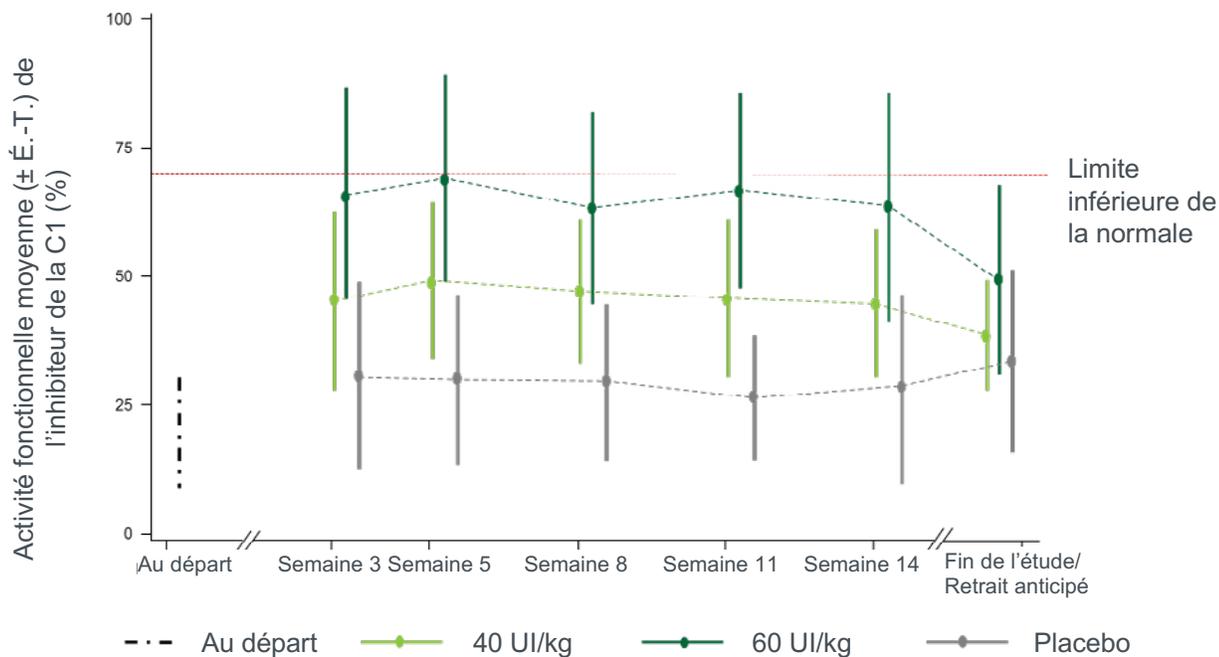
Taux de C1-INH chez des patients ayant reçu différentes doses d'HAEGARDA^{MD}



- On a observé une augmentation proportionnelle à la dose du taux de C1-INH qui a atteint l'état d'équilibre à la semaine 3.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: AUGMENTATION PROPORTIONNELLE À LA DOSE DE L'ACTIVITÉ FONCTIONNELLE DU C1-INH

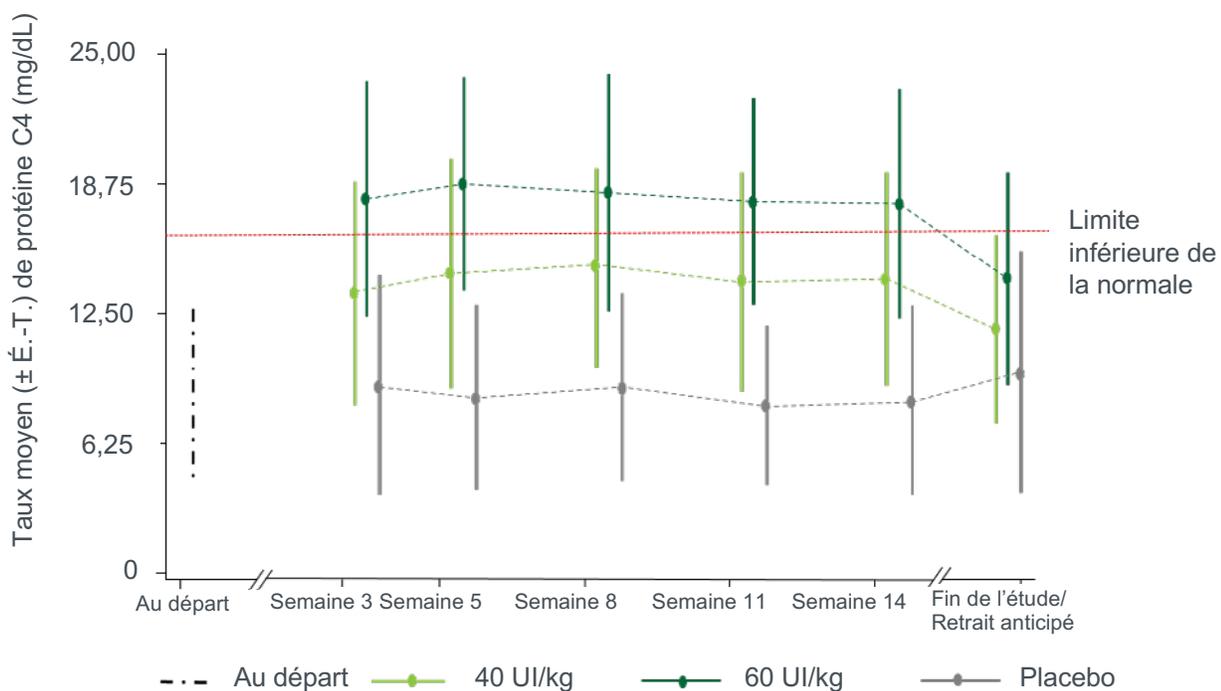
Niveau d'activité fonctionnelle du C1-INH chez les patients ayant reçu différentes doses d'HAEGARDA^{MD}



- Semblablement au taux de C1-INH, le niveau d'activité fonctionnelle du C1-INH a aussi augmenté de façon proportionnelle à la dose.
- Mesurer le niveau d'activité du C1-INH est important puisque, chez les patients atteints d'AOH de type II, le taux de C1-INH est normal, mais la protéine est défectueuse et ne fonctionne pas correctement, ce qui provoque les crises d'angioedème.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: AUGMENTATION PROPORTIONNELLE À LA DOSE DU TAUX D'ANTIGÈNE C4

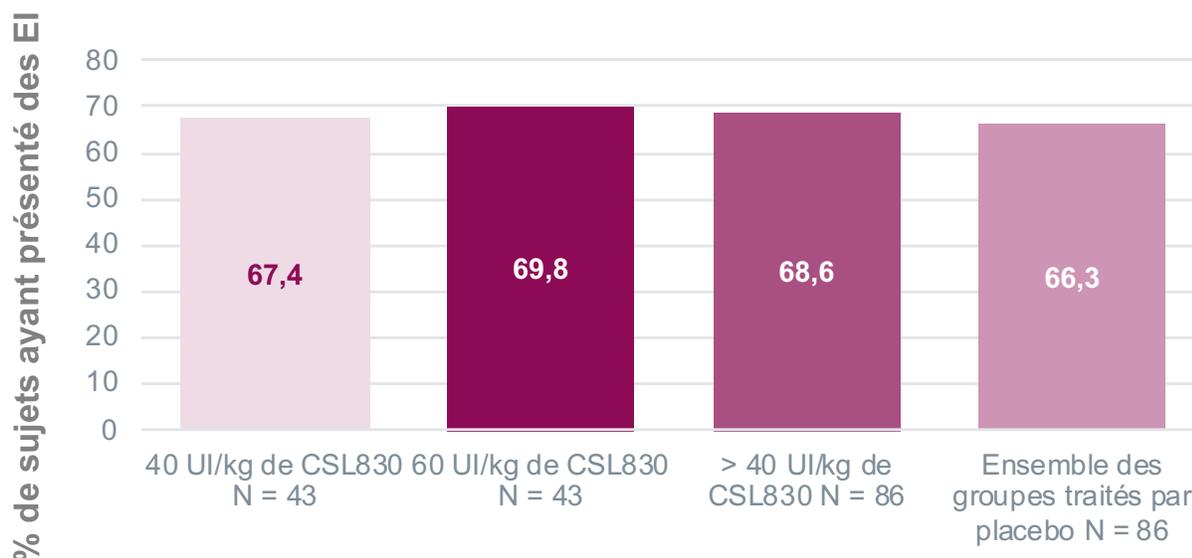
Taux de C4 chez des patients ayant reçu différentes doses d'HAEGARDA^{MD}



- HAEGARDA^{MD} a également entraîné une augmentation proportionnelle à la dose du taux de C4, ce qui corrobore les résultats de l'étude COMPACT de phase II.
- La dose la plus forte d'HAEGARDA^{MD} a permis d'obtenir un taux de protéine C4 constamment et continuellement supérieur à la limite inférieure de la normale (ligne pointillée rouge).

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: APERÇU DE L'INNOCUITÉ

Des EI ont été signalés chez un pourcentage semblable de sujets dans le groupe ayant reçu la dose de 40 UI/kg d'HAEGARDA^{MD}, le groupe ayant reçu la dose de 60 UI/kg d'HAEGARDA^{MD} et le groupe ayant reçu le placebo.



- Les EI ayant été les plus fréquemment signalés ont été des **réactions au point d'injection** (ecchymoses, sensation de froid, érythème, autres*), lesquelles sont survenues chez 31 % des patients ayant reçu HAEGARDA^{MD} et chez 24 % de ceux ayant reçu le placebo.
- **95 % des réactions au point d'injection** signalées dans les groupes traités par HAEGARDA^{MD} et dans les groupes traités par placebo étaient de gravité légère.
- 83 % des réactions au point d'injection signalées dans les groupes traités par HAEGARDA^{MD} et 90 % de celles signalées dans les groupes traités par placebo **ont disparu dans les 24 heures** suivant leur apparition.
- Aucune des réactions au point d'injection signalées n'a été grave.

* Les autres réactions au point d'injection étaient les suivantes: suintement, hématome, hémorragie, induration, œdème, douleur, prurit, éruption cutanée, réaction, cicatrice, urticaire et chaleur.

EI, effet indésirable; UI, unité internationale.

Longhurst et al. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140.

ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: EIG ET EI AYANT ENTRAÎNÉ UN ABANDON

	HAEGARDA ^{MD} à 60 UI/kg	HAEGARDA ^{MD} à 40 UI/kg	Placebo
Résumé	2 abandons en raison d'EI	EI survenu chez 1 patient; aucun abandon du traitement	EI survenus chez 2 patients; 1 abandon du traitement en raison d'un EI
Effet indésirable grave	Aucun	Urosepsis	<ul style="list-style-type: none"> Embolie pulmonaire Crise d'angioœdème Syncope
Arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Urticaire Augmentation du taux des aminotransférases hépatiques 	Aucun	Embolie pulmonaire

- Trois EI ont entraîné l'abandon de l'essai:
 - Embolie pulmonaire chez un patient ayant reçu le placebo
 - Urticaire chez un patient ayant reçu la dose de 60 UI d'HAEGARDA^{MD}
 - Augmentation du taux des aminotransférases hépatiques chez un patient ayant reçu la dose de 60 UI d'HAEGARDA^{MD}
- Quatre EIG ont été signalés chez trois patients:
 - Un EI (urosepsis) survenu chez un patient ayant reçu la dose de 40 UI
 - Trois EI (embolie pulmonaire, crise d'angioœdème et syncope) survenus chez des patients ayant reçu le placebo

EI, effet indésirable; EIG, effet indésirable grave; UI, unité internationale.
Longhurst et al. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–1140.



CONCLUSIONS DE L'ESSAI COMPACT DE PHASE III: GROUPE TRAITÉ PAR LA DOSE DE 60 UI/KG

Les points suivants sont des conclusions de l'essai COMPACT de phase III concernant le groupe de traitement ayant reçu la dose de 60 UI, la dose recommandée dans la monographie de produit:

- Les patients ayant reçu HAEGARDA^{MD} à raison de 60 UI/kg ont présenté **0,52 crise/mois**, tandis que ceux du groupe ayant reçu le placebo ont présenté 4,03 crises/mois.
- La réduction médiane du nombre de crises avec cette dose par rapport à avec le placebo a été de **95 %** (réduction moyenne: 84 %).
- La réduction médiane du nombre d'utilisations de médicaments de secours avec cette dose par rapport à avec le placebo a été de **100 %** (réduction moyenne: 89 %).
- **71 %** des patients ayant reçu la dose de 60 UI/kg d'HAEGARDA^{MD} ont présenté **< 1 crise par période de 4 semaines**.
- **90 %** des patients sous HAEGARDA^{MD} ont obtenu **une réduction du nombre de crises d'au moins 50 %** par rapport aux patients du groupe traité par placebo. 58 % des patients ont obtenu une réduction du nombre de crises de 90 % ou plus.

UI, unité internationale.

Longhurst et al. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131–1140.



ÉTUDE COMPACT DE PHASE III: CONCLUSIONS GÉNÉRALES



L'étude pivot COMPACT est **l'essai clinique portant sur un concentré de C1-INH le plus important** mené à ce jour.



L'utilisation d'HAEGARDAMD a significativement **éduit le nombre de crises d'AOH**, comparativement à celle du placebo (-2,42 crises/mois pour le groupe ayant reçu la dose de 40 UI et -3,51 crises pour le groupe ayant reçu la dose de 60 UI par rapport au groupe ayant reçu le placebo).



L'utilisation d'HAEGARDA^{MD} a entraîné **une augmentation proportionnelle à la dose du taux de C1-INH, du niveau d'activité fonctionnelle du C1-INH**, ainsi que du taux de C4.



La majorité des EI signalés dans les groupes sous HAEGARDA^{MD} ont été **légers** et ont disparu avant la fin de l'essai; $\geq 83\%$ des réactions au point d'injection ont disparu **dans la journée suivant leur apparition**.



Aucun cas de réaction anaphylactique ou d'apparition d'anticorps anti-C1-INH inhibiteurs n'a été détecté dans les groupes de traitement.

APPRENTISSAGES CLÉS

1

L'administration d'un C1-INH s.-c. entraîne une augmentation proportionnelle à la dose de l'activité fonctionnelle du C1-INH et des taux d'antigènes C1-INH et C4.

2

L'administration de doses de 3000 et de 6000 UI de C1-INH s.-c. a permis d'obtenir une activité fonctionnelle du C1-INH > 40 % lors de l'étude COMPACT de phase II.

3

L'étude pivot COMPACT est l'essai clinique portant sur un concentré de C1-INH le plus important mené à ce jour.

4

L'utilisation d'HAEGARDA^{MD} à raison de doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg a significativement réduit le nombre de crises d'AOH comparativement à celle du placebo.

5

L'utilisation d'HAEGARDA^{MD} a entraîné une augmentation proportionnelle à la dose du taux de C1-INH, du niveau d'activité fonctionnelle du C1-INH ainsi que du taux de C4.

6

Les réactions au point d'injection ont été les EI les plus fréquemment signalés chez les groupes traités par HAEGARDA^{MD}; 95 % des réactions au point d'injection signalées dans les groupes traités par HAEGARDA^{MD} ont été de gravité légère. 83 % des EI signalés chez le groupe de traitement ont disparu dans la journée suivant leur apparition.

AOH, angioedème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; EI, effet indésirable; s.-c., sous-cutané.

Biotherapies for Life^{MD} est une marque déposée de CSL Behring LLC.

HAEGARDA^{MD} est fabriqué par CSL Behring GmbH et distribué par CSL Behring Canada, Inc.

HAEGARDA^{MD} est une marque déposée de CSL Behring GmbH.



RÉFÉRENCES

1. Altman KA and Naimi DR. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):923–930.
2. Betschel S et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(72).
3. Bork K. *Am J Med.* 2006;119:267–274.
4. Bork K. *Immunotherapy.* 2014;6:533–55.
5. Bracho FA. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(6):493–498.
6. Craig et al. *World Allergy Organ J.* 2012;5:182–199.
7. Craig et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679.
8. CSL Behring Canada, Inc. HAEGARDA[®] Product Monograph. August 13, 2019.
9. Howlett et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):SAB172.
10. Longhurst H, et al. *N Engl J Med* 2017;376:1131–40.
11. Lumry WR. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7 Suppl):s103–110.
12. Maurer et al. *World Allergy Organization Journal.* 2018;11:5.
13. Morgan BP. *N Engl J Med.* 2010;363:581–583.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Arch Intern Med.* 2001;161(20):2417–2429.

Biotherapies for Life^{MD} est une marque déposée de CSL Behring, LLC.

HAEGARDA est fabriqué par CSL Behring GmbH et distribué par CSL Behring Canada, Inc.

HAEGARDA^{MD} est une marque déposée de CSL Behring GmbH.

Mix2Vial^{MD} est une marque déposée de West Pharma. Services IL, Ltd., une filiale de West Pharmaceutical Services, Inc.

