



ACMTS

**Programme commun d'évaluation
des médicaments**
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Janvier 2018

Médicament	icatibant (Firazyr, sous-cutané)
Indication	Traitement des crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes présentant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
Demande d'inscription	Selon l'indication
Fabricant(s)	Shire Thérapies Génétiques Humaines (Canada)

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie autosomique dominante rare causée par un déficit (type I) ou un dysfonctionnement (type II) de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH). Il existe un troisième type d'AOH de cause inconnue (type III) sans relation avec le C1-INH. L'AOH se caractérise par des crises récidivantes d'œdème sous-cutané ou sous-muqueux non prurigineux touchant principalement la peau (crises cutanées), le tractus gastro-intestinal (crises abdominales) et les voies respiratoires (crises laryngées). Les crises d'AOH peuvent durer d'un à quatre jours, elles sont imprévisibles et spontanément résolutes. Le but du traitement est de prévenir les crises à l'aide de médicaments prophylactiques ou de soulager les symptômes (par exemple, l'œdème et la douleur) durant la crise aiguë. La seule thérapie disponible et indiquée dans la prise en charge des crises d'AOH au Canada est Berinert, C1-INH dérivé du plasma.

L'icatibant est un peptide synthétique, antagoniste compétitif sélectif du récepteur de la bradykinine de type 2 (B2). Selon la monographie de produit approuvée par Santé Canada, l'icatibant est administré par injection sous-cutanée lente dans la région abdominale à une dose recommandée de 30 mg pouvant aussi être autoadministrée par les patients. Des doses supplémentaires peuvent être administrées à des intervalles minimaux de six heures si la réponse est insuffisante ou si les symptômes resurgissent, avec une administration de trois doses maximum dans un délai de 24 heures. L'icatibant se présente sous la forme de seringues unidoses préremplies à usage unique de 3 ml (10 mg/ml). L'indication qui fait l'objet de la présente évaluation ainsi que les critères d'inscription demandés sont énoncés ci-dessous.

Indication évaluée
Traitement des crises aiguës d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les adultes présentant un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Selon l'indication

L'objectif du présent examen méthodique est d'examiner les effets bénéfiques et nocifs de l'icatibant sous-cutané dans le traitement des crises d'AOH chez les adultes présentant une carence en inhibiteur de la C1 estérase (type I ou type II).

Résultats et interprétation

Études incluses

Deux études de phase 3, randomisées, à double insu, contrôlées contre placebo ont rempli les critères d'inclusion du présent examen méthodique. Les études FAST-3 (N = 98) et FAST-1 (N = 64) ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'icatibant 30 mg sous-cutané par rapport au placebo chez des patients atteints d'AOH de type I ou de type II dont le diagnostic a été confirmé par les taux de C4 ou un déficit immunogénique ou fonctionnel de C1-INH, et qui ont subi une crise aiguë se manifestant dans des zones cutanées, abdominales ou laryngées. Les patients présentant des symptômes laryngés ont reçu l'icatibant au su dans l'étude FAST-1 et à la phase initiale de l'étude FAST-3. Après modification du protocole de l'étude FAST-3, les patients manifestant des symptômes laryngés légers à modérés ont également été répartis aléatoirement pour recevoir soit l'icatibant soit un placebo. Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées sur une période maximale de 120 heures après le traitement, et les évaluations de l'innocuité ont été effectuées sur une période maximale de 14 jours après le traitement, à moins qu'une nouvelle crise ne soit survenue avant cela. Dans les phases de prolongation ouvertes des deux études, les crises ultérieures ont été traitées avec un maximum de trois doses d'icatibant 30 mg au su par voie sous-cutanée (SC), administrées à un intervalle minimal de six heures.

La majorité des participants des deux études sont des femmes, l'âge moyen varie de 35 à 36 ans et plus de 86 % sont blancs. Dans les six mois précédant le recrutement, les patients ont manifesté un nombre plus important de crises cutanées (en moyenne de 6,7 à 9,9) que de crises abdominales (en moyenne de 3,8 à 6,8) et de crises laryngées, les moins courantes (en moyenne de 0,7 à 2,8). Une échelle visuelle analogique (EVA) a été utilisée pour mesurer l'intensité des symptômes, où 0 mm correspond à « aucun symptôme » et 100 mm à « symptômes extrêmement graves. » Dans l'étude FAST-3, le délai de soulagement des symptômes (DSS, soit une diminution de 50 % du score composite de l'EVA — moyenne des scores de l'EVA pour l'œdème cutané, les douleurs cutanées et les douleurs abdominales) représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Dans l'étude FAST-1, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est le délai de soulagement des symptômes principaux (DSSP). Il s'entend de la diminution prédéterminée du score des symptômes principaux avant le traitement selon l'EVA (douleurs ou œdèmes cutanés pour les crises cutanées; douleurs abdominales pour les crises abdominales) selon l'équation suivante : $y = 6 \div 7x - 16$ (x = EVA avant le traitement; y = EVA après le traitement), avec $x \geq 30$ mm. Le fabricant a démontré que la différence minimale d'importance clinique (DMIC) selon l'échelle EVA était de 9 mm, sans toutefois préciser si cette différence s'appliquait à tous les symptômes. Nous n'avons repéré aucun document validant l'utilisation de l'échelle composite EVA-3.

Les limites des données disponibles incluent le risque de la révélation du traitement due aux réactions au site d'injection associées à l'icatibant, ce qui peut avoir biaisé les résultats signalés à la fois par les patients et le chercheur, notamment tous les résultats liés aux délais des événements basés sur les scores et symptômes de l'échelle EVA. Les échantillons étaient de petite taille par rapport aux autres études réalisées sur les traitements médicamenteux de maladies chroniques et, alors que cette limite conceptuelle est courante dans les études portant sur les maladies rares, elle restreint la possibilité d'évaluer l'efficacité et les effets néfastes à long terme. Les données incluses dans l'évaluation des résultats chez les patients présentant des symptômes laryngés étaient insuffisantes. L'utilisation des résultats composites présentés dans l'étude FAST-3 n'était pas validée. On ignore encore si la réduction des délais de soulagement des symptômes ainsi que la diminution d'autres effets secondaires attribuables au médicament (par exemple, les réactions au site d'injection) se traduiraient par un effet global positif sur la qualité de vie, les activités quotidiennes et les capacités fonctionnelles physiques et mentales du patient. Enfin, notons l'absence d'essais comparant directement l'icatibant avec d'autres thérapies dont Santé Canada a autorisé la mise en marché dans la prise en charge des crises aiguës d'AOH (c.-à-d., Berinert).

Effacité

Les principaux résultats d'intérêt ayant trait à l'efficacité pour le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) étaient : le soulagement des symptômes non laryngés et laryngés ainsi que la qualité de vie liée à la santé. La qualité de vie liée à la santé n'a pas été mesurée dans la phase à double insu des études FAST-3 et FAST-1.

Dans l'étude FAST-3, le DSS médian était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant par rapport au groupe recevant le placebo (2,0 heures contre 19,8 heures; $P < 0,001$) dans la population atteinte d'AOH non laryngé. Dans l'étude FAST-3, le DSSP médian était également statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant par rapport au groupe recevant le placebo (1,5 heure contre 18,5 heures; $P < 0,001$). Dans l'étude FAST-1, le DSSP médian était numériquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (2,5 heures contre 4,6 heures; $P = 0,142$). Dans l'étude FAST-3, le délai de soulagement des symptômes individuels à l'échelle EVA (œdème cutané, douleur cutanée, douleur abdominale), défini par une réduction de 50 % par rapport au prétraitement selon l'EVA, était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo pour tous les symptômes individuels. Dans l'étude FAST-1, le délai de soulagement des symptômes individuels à l'échelle EVA (défini par la même équation que pour le DSSP) était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo pour les œdèmes cutanés et douleurs cutanées.

Le délai de soulagement quasi total des symptômes (DSQTS) a été défini par le premier de trois scores consécutifs de moins de 10 mm selon l'échelle EVA. Dans l'étude FAST-3, le DSQTS médian était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celui du groupe recevant le placebo (8,0 heures contre 36,0 heures; $P = 0,012$). Dans l'essai FAST-1, le DSQTS médian était inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celui du groupe recevant le placebo (8,5 heures contre 23,3 heures), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($P = 0,069$).

Les patients et chercheurs ont été invités à noter l'heure à laquelle ils ont perçu l'amélioration initiale des symptômes. Dans l'étude FAST-3, le délai médian d'amélioration initiale des symptômes (DAIS), évalué par le patient et le chercheur, était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement au groupe recevant le placebo (patient : 0,8 heure contre 3,5 heures [$P < 0,001$]; chercheur : 0,8 heure contre 3,4 heures [$P < 0,001$]). Dans l'essai FAST-1, le DAIS médian, évalué par le patient, était statistiquement inférieur dans le groupe recevant l'icatibant comparativement à celui du groupe recevant le placebo (0,8 heure contre 16,9 heures, $P < 0,001$). Le DAIS médian, évalué par le chercheur, était de 6,5 heures dans le groupe recevant l'icatibant et de 14,0 heures dans le groupe recevant le placebo, différence qui n'était pas statistiquement significative ($P = 0,240$). Étant donné que la perception de l'amélioration initiale des symptômes est subjective, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude FAST-3, les patients manifestant des symptômes laryngés légers à modérés ont reçu aléatoirement l'icatibant et le placebo après modification du protocole au début de l'étude. En raison du petit nombre de patients randomisés manifestant des crises laryngées et du fait que les deux patients randomisés au placebo ont reçu l'icatibant, les données sur l'efficacité de l'icatibant et du placebo chez les patients manifestant des crises laryngées sont insuffisantes.

Les études FAST-3 et FAST-1 sont limitées par la révélation possible du traitement en raison des réactions au site d'injection associées à l'icatibant et par la prise en compte des résultats, potentiellement biaisés, signalés par les patients concernant le soulagement des symptômes. On note également le peu d'information sur la validité de l'utilisation de l'échelle EVA pour les résultats autres que la douleur et l'absence de validation de l'utilisation des résultats composites dans l'étude FAST-3. Les études FAST-3 et FAST-1 comportaient des plans d'études similaires, mais FAST-3 avait un critère d'évaluation composite, alors que ce n'était pas le cas dans FAST-1. L'étude FAST-1 n'a pas satisfait le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Une analyse ultérieure, qui a calculé le DSS dans l'étude FAST-1 à l'aide du score composite de l'échelle EVA-3 tel que défini dans l'étude FAST-3, a signalé une différence statistiquement significative entre le groupe recevant l'icatibant et le groupe recevant le placebo (2,5 heures contre 7,0 heures; $P = 0,02$). Étant donné que le DSS basé sur l'échelle composite EVA-3 dans l'étude FAST-1 était déterminé à postériori, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les phases de prolongation ouvertes des études FAST-3 et FAST-1 ont démontré un DSS similaire pour les 5 premières crises traitées avec l'icatibant dans l'étude FAST-3 et les 10 premières crises traitées avec l'icatibant dans l'étude FAST-1. Dans l'étude FAST-3, 19 crises sur 435 (4,4 %) traitées lors de la phase de prolongation ouverte ont nécessité une deuxième injection d'icatibant et une crise a nécessité une troisième injection. Dans l'étude FAST-1, 36 crises sur 340 (10,6 %) traitées ont nécessité une deuxième injection d'icatibant et 4 (1,2 %) une troisième injection d'icatibant. Il semble qu'une seule dose d'icatibant soit suffisante pour soulager les symptômes de la majorité des crises.

L'autoadministration d'icatibant est autorisée en Amérique du Nord et en Europe. Lors des études FAST-3 et FAST-1, un médecin a administré les injections d'icatibant aux patients dans un établissement clinique; les participants n'ont pas vraiment eu d'information sur l'autoadministration. L'Evaluation of the Safety of Self-Administration with Icatibant (EASSI), étude ouverte non randomisée financée par le fabricant, a été réalisée dans le but d'étudier l'innocuité et l'efficacité de l'autoadministration de l'icatibant pour traiter les crises d'AOH (**Error! Reference source not found.**). Au cours de l'EASSI, le DSS selon l'échelle composite EVA-3 s'est révélé similaire à celui de l'étude FAST-3.

Le fabricant a fourni un examen méthodique et une comparaison indirecte des traitements concernant les effets thérapeutiques de l'icatibant et d'autres traitements de l'AOH. Le seul comparateur pertinent dans le contexte canadien était Berinert et, en raison de l'hétérogénéité entre les études et de facteurs de confusion, l'efficacité relative de l'icatibant et de Berinert est incertaine.

Effets néfastes

Aucun décès n'a été signalé dans les groupes recevant l'icatibant au cours de la phase à double insu des études FAST-3 et FAST-1. Dans l'étude FAST-3, un patient randomisé dans le groupe placebo est décédé d'un infarctus du myocarde.

La proportion de patients ayant signalé des événements indésirables était légèrement supérieure dans le groupe traité avec le placebo par rapport au groupe traité avec l'icatibant (FAST-3 : 54,3 % contre 41,3 %; FAST-1 : 62,1 % contre 40,7 %). Les effets indésirables les plus souvent signalés incluent les troubles gastro-intestinaux, les troubles généraux, les réactions au site d'injection, les infections, les infestations, l'aggravation d'une crise d'AOH en cours ou l'apparition d'une crise. Aucun patient des groupes recevant l'icatibant n'a subi d'événement indésirable grave dans les études FAST-3 et FAST-1. Dans l'étude FAST-3, un patient dans le groupe traité avec le placebo s'est retiré de l'étude en raison d'un infarctus du myocarde non fatal attribuable à la coronaropathie et à la dyslipidémie.

Les réactions au site d'injection constituaient les effets indésirables les plus courants associés à l'icatibant. Presque tous les patients traités avec l'icatibant ont subi au moins une réaction au site d'injection, les réactions les plus courantes étant l'érythème, suivi de l'œdème, de la sensation de brûlure, de démangeaisons, de la sensation de chaleur et de douleurs cutanées. Une proportion de patients plus élevée dans le groupe recevant l'icatibant ont subi une réaction au site d'injection comparativement au groupe recevant le placebo (FAST-3 : 100 % contre 58,7 %; FAST-1 : 96,3 % contre 27,6 %). Les patients présentant des signes de coronaropathie (comme une angine de poitrine instable, une maladie coronarienne grave ou une insuffisance cardiaque congestive) étaient exclus des essais FAST-3 et FAST-1 en raison de la réduction potentielle du débit sanguin coronaire causée par l'inhibition des récepteurs 2 de la bradykinine, comme démontré par des études réalisées sur des animaux. Étant donné que ces patients ont été exclus de ces études, les données sur l'efficacité dans cette population de patients sont insuffisantes. Dans les études FAST-3 et FAST-1, aucun de ces patients des groupes traités avec l'icatibant n'a manifesté de troubles cardiaques ou vasculaires.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts dans laquelle il a présumé que l'efficacité clinique de l'icatibant était similaire à celle de son comparateur (un inhibiteur de la C1 estérase dérivé du plasma [Berinert]) dans le traitement des crises d'AOH chez les adultes, en se basant sur les résultats d'une comparaison indirecte des traitements financée par lui. L'analyse a été réalisée selon la perspective du payeur public canadien. Le coût unitaire de Berinert a été calculé à partir des rapports annuels de la Société canadienne du sang. Les coûts unitaires des ressources non médicamenteuses provenaient de listes de référence standards (barème des prestations de l'Ontario, estimateur des coûts par patient de l'Institut canadien d'information sur la santé), tandis que les coûts des médicaments d'entretien provenaient de la liste des médicaments de l'Ontario. L'utilisation des ressources se rapportant aux hospitalisations, aux soins de soutien, à l'autoadministration des médicaments et à la formation connexe provient de l'opinion d'un expert. L'horizon temporel utilisé pour l'analyse consistait en la durée d'une crise d'AOH (estimée à 96 heures) et devait inclure le moment du soulagement des symptômes (principal critère d'évaluation de l'efficacité de la plupart des essais pertinents). L'analyse de scénario du fabricant tient pour acquise la nécessité d'une injection sous-cutanée d'icatibant par crise. La posologie de Berinert était basée sur le poids du patient d'après la répartition pondérale des patients dans les essais FAST-1 et FAST-2.

Au prix confidentiel soumis de [REDACTED] \$ la seringue de 30 mg, et en tenant uniquement compte des coûts des médicaments par crise d'AOH, l'icatibant est plus cher que trois flacons de Berinert (2 169 \$ pour un patient dont

le poids est > 50 kg et ≤ 75 kg), mais moins cher que quatre flacons de Berinert (2 892 \$ pour un patient dont le poids est > 75 kg et ≤ 100 kg).

L'efficacité comparative de l'icatibant et de Berinert est incertaine. En raison de sa voie d'administration plus commode (sous-cutanée pour l'icatibant par rapport à la voie intraveineuse de Berinert), l'icatibant est potentiellement associé à une réduction des coûts de formation, d'administration, de surveillance et de soins de soutien par rapport à Berinert, mais la différence de coût réelle est inconnue. Les nouvelles analyses du PCEM variant le nombre de flacons de Berinert requis par crise et la proportion de patients s'autoadministrant Berinert suggèrent que l'impact du coût de l'icatibant pourrait aller d'une économie de 564 \$ par crise (chez les patients dont le poids varie de 75 kg à 100 kg) à un coût additionnel de 159 \$ par crise (chez les patients dont le poids varie de 50 kg à 75 kg), comparativement à Berinert.

Conclusion

L'examen méthodique couvre deux études randomisées à double insu contrôlées contre placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'icatibant 30 mg sous-cutané par rapport au placebo chez des patients atteints d'AOH de type I ou II et ayant subi une crise se manifestant dans des zones cutanées, abdominales ou laryngées. Les résultats des études suggèrent que l'icatibant est supérieur au placebo dans la réduction du DSS chez les patients présentant des crises non laryngées. Une seule étude a vu son principal critère d'évaluation de l'efficacité satisfait, soit le DSS. Au cours des deux études, le groupe de patients traités avec l'icatibant présentait des résultats constants démontrant un délai plus court de soulagement des symptômes par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, dans une des études, les patients présentant des crises laryngées légères à modérées ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'icatibant et le placebo, mais la petite taille des échantillons et l'utilisation éventuelle de l'icatibant chez les deux patients dans le groupe placebo. L'examen méthodique fourni par le fabricant et la comparaison indirecte ont révélé une efficacité similaire entre l'icatibant et Berinert. Cependant, en raison de l'hétérogénéité entre les plans d'études et les définitions des paramètres d'intérêt, les résultats de cette comparaison indirecte doivent être interprétés avec prudence. Un traitement répété avec l'icatibant pour les crises subséquentes s'est accompagné d'un DSS similaire, sans aucune nouvelle préoccupation quant à l'innocuité par rapport aux phases contrôlées. Un petit nombre de patients ont nécessité une deuxième ou troisième dose d'icatibant par crise. Les effets néfastes les plus courants associés à l'icatibant étaient des réactions au site d'injection, notamment l'érythème, l'œdème, la sensation de brûlure, les démangeaisons, la sensation de chaleur et les douleurs cutanées.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DANS LA PRISE EN CHARGE DE CRISES NON LARYNGÉES

	FAST-3		FAST-1	
	Icatibant (N = 43)	Placebo (N = 45)	Icatibant (N = 27)	Placebo (N = 29)
DSS – EVA-3 (paramètre composite) – principal critère d'évaluation de l'efficacité (FAST-3)				
DSS médian, h (IIQ) ^a	2,0 (1,0 à 5,0)	19,8 (3,5 à 37,0)	2,5 (PI)	7,0 (PI)
Valeur de P ^b	< 0,001		0,02	
RR (IC à 95 %) ^c	3,17 (1,97 à 5,11)		PI	
DSSP – symptômes principaux selon l'EVA – principal critère d'évaluation de l'efficacité (FAST-1)				
DSSP médian, h (IIQ) ^a	1,5 (1,0 à 3,5)	18,5 (2,0 à 30,9)	2,5 (1,1 à 6,0)	4,6 (1,8 à 10,2)
Valeur de P ^b	< 0,001		0,142	
RR (IC à 95 %) ^c	2,76 (1,73 à 4,39)		1,09 (0,57 à 2,07)	
DSS – œdème cutané selon l'EVA				
DSS médian, h (IC à 95 %/IIQ) ^c	3,0 (2,0 à 5,0)	22,3 (12,0 à 36,1)	3,1 (2,0 à 10,0)	10,2 (4,0 à 38,6)
Valeur de P ^b	< 0,001		0,039	

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR FIRAZYR

	FAST-3		FAST-1	
	Icatibant (N = 43)	Placébo (N = 45)	Icatibant (N = 27)	Placébo (N = 29)
DSS – douleurs cutanées selon l'EVA				
DSS médian, h (IC à 95 %/IIQ) ^d	2,0 (1,5 à 2,5)	8,0 (3,0 à 23,9)	1,6 (1,5 à 4,0)	9,0 (3,5 à 32,4)
Valeur de P ^b	0,013		0,007	
DSS – douleurs abdominales selon l'EVA				
DSS médian, h (IC à 95 %/IIQ) ^c	1,8 (1,0 à 2,5)	3,5 (2,0 à 8,0)	2,0 (1,0 à 3,1)	3,3 (1,5 à 8,0)
Valeur de P ^b	0,007		0,056	
DSQTS				
DSQTS médian, h (IIQ) ^a	8,0 (2,5 à 50,1)	36,0 (8,1 à –)	8,5 (2,5 à 31,5)	23,3 (10,2 à 55,7)
Valeur de P ^b	0,012		0,069	
DAIS — évalué par le patient				
DAIS médian, h (IIQ) ^a	0,8 (0,4 à 1,4)	3,5 (1,0 à 8,3)	0,8 (0,5 à 2,0)	16,9 (3,2 à –)
Valeur de P ^b	< 0,001		< 0,001	
DAIS — évalué par le chercheur				
DAIS médian, h (IIQ) ^a	0,8 (0,4 à 1,8)	3,4 (1,0 à 7,0)	6,5 (1,0 à –)	14,0 (2,0 à –)
Valeur de P ^b	< 0,001		0,240	
Effets néfastes, n (%)				
N (population évaluée)	46	46	27	29
Décès	0	1 (2,2)	0	0
EI	19 (41,3)	25 (54,3)	11 (40,7)	18 (62,1)
EIG	0	5 (10,9)	0	0
ACEI	0	1 (2,2)	0	0
Effets néfastes, n (%)				
Réactions au site d'injection	46 (100)	27 (58,7)	26 (96,3)	8 (27,6)
Érythème	45 (97,8)	12 (26,1)	26 (96,3)	4 (13,8)
Œdème	42 (91,3)	11 (23,9)	23 (85,2)	3 (10,3)
Sensation de brûlure	20 (43,5)	2 (4,3)	6 (22,2)	2 (6,9)
Démangeaisons	19 (41,3)	0	5 (18,5)	0
Sensation de chaleur	24 (52,2)	1 (2,2)	18 (66,7)	1 (3,4)
Douleurs cutanées	15 (32,6)	4 (8,7)	5 (18,5)	1 (3,4)

ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable; AOH = angioœdème héréditaire; DAIS = délai d'amélioration initiale des symptômes; DSQTS = délai de soulagement quasi total des symptômes; DSS = délai de soulagement des symptômes; DSSP = délai de soulagement des symptômes principaux; EI = événement indésirable; EIG = événement indésirable grave; EVA = échelle visuelle analogique; h = heure; IC = intervalle de confiance; IIQ = intervalle interquartile; PI = pas indiqué; RR = rapport des risques.

Source : Rapports d'études cliniques^{1,2}, Food and Drug Administration³ aux États-Unis.

^aSelon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier.

^bTests de Wilcoxon et de Peto-Peto (FAST-3) et test logarithmique par rangs de Wilcoxon (FAST-1).

^cRR issu du modèle de régression proportionnelle des risques de Cox avec ajustement de la covariance pour les facteurs de stratification, la région des œdèmes et l'utilisation passée de C1-INH dans les cinq jours.

^dFAST-3 a présenté l'IC à 95 %; FAST-1 a présenté l'IIQ.