

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de conestat alfa (Ruconest®) en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa

IPT, 2/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021¹

Existen varios tipos de angioedema hereditario (AEH) o familiar. La entidad más conocida es el AEH por déficit de C1 inhibidor (AEH-C1-INH), una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante, en la que se produce una alteración en el gen que codifica la proteína inhibidora de la C1 esterasa (C1-INH), provocando la síntesis deficiente o anómala del mismo (1). La prevalencia en España se estima en 1,09 casos/100.000 habitantes (2). El inicio de las manifestaciones de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común durante la infancia o la adolescencia, sin diferencias entre sexos (2).

Los pacientes con AEH sufren episodios recurrentes e impredecibles de hinchazón transitoria, fundamentalmente de las extremidades, abdomen, cara y vías aéreas superiores. Cuando el AEH afecta al tracto gastrointestinal puede producir edemas en la pared intestinal, resultando en dolor abdominal, náuseas y vómitos. La inflamación laríngea es potencialmente mortal pudiendo provocar asfixia (1).

Parece que la inflamación en los pacientes con AEH está causada por un desequilibrio en el sistema de contacto y la generación de la bradicinina. Cuando se produce la activación del sistema calicreína-cinina, se genera bradicinina que se une a los receptores B2 de bradicinina de las células endoteliales, lo que conlleva un aumento de la vasodilatación y de la permeabilidad vascular, con extravasación de líquido y formación de edema. El inhibidor C1 esterasa (C1-INH) es una serpina implicada en la vía generadora de cininas, que al inactivar la calicreína plasmática, previene la producción de bradicinina. Por tanto, cuando el C1-INH es deficiente o disfuncional, como ocurre en esta patología, la generación de bradicinina, un potente vasodilatador, no se inhibe, provocando los síntomas clínicos descritos (3,4).

Se han descrito dos variantes fenotípicas de la enfermedad, en función de si cursan o no con déficit del C1-INH. La tipo I (85%) se caracteriza por una producción reducida de C1-INH, y como consecuencia pérdida de la función. En la tipo II (15%) se presentan niveles normales o elevados C1-INH, pero con funcionalidad reducida. Se sabe además que existen variantes asociadas a determinadas mutaciones (por ejemplo la F12), que presentan

diferentes síntomas y respuestas a tratamientos (5,6). Existen otros tipos de AEH en los que el C1-INH es normal (AEH-nC1-INH). En el año 2000 se describió un tercer tipo de AEH con niveles y funcionalidad del C1-INH normal y que en un primer momento se denominó AEH de tipo III. Posteriormente se han identificado mutaciones en los genes que codifican el FXII de la coagulación, (AEH-FXII), la angiopoietina 1 (AEH-ANGPT1), y el kininógeno 1 (AEH-KNG1) como causantes de AEH-nC1-INH. Aquellos casos de AEH-nC1-INH en los que no se ha identificado ninguna mutación se conocen como AEH de origen desconocido (AEH-D).

El abordaje terapéutico de esta patología incluye:

1. Tratamiento del ataque agudo una vez se ha producido. En España actualmente existen disponibles 2 fármacos para esta indicación icatibant (Firazyr®, de administración subcutánea) y concentrado plasmático de inhibidor de la C1 esterasa (pdC1-INH) (Cinryze®, Berinert®, de administración intravenosa), con tasas de respuesta que oscilan entre el 65% y 80% (7-9).

2. Profilaxis a corto plazo frente a situaciones y/o eventos anticipados que pueden precipitar un ataque, como puede ser una cirugía (10). Para esta situación concreta se emplean preferentemente inhibidores de la C1 esterasa. Tradicionalmente también se han utilizado andrógenos atenuados y fármacos antifibrinolíticos (si bien estos últimos son menos utilizados actualmente).

3. Profilaxis a largo plazo para disminuir el número total y la gravedad de los ataques de angioedema. Actualmente en España tienen esta indicación autorizada el inhibidor de la C1 esterasa Cinryze® intravenoso (8) y Berinert® subcutáneo (si bien este último no está comercializado) (11). El C1 INH Berinert®, intravenoso, a pesar de no tener esta indicación (9), es utilizado en práctica clínica. Recientemente se ha autorizado lanadelumab (Takhzyro®) subcutáneo para la prevención rutinaria de crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes a partir de los 12 años de edad, si bien, todavía no está comercializado. (12). Además en ocasiones se recomienda el tratamiento de primera línea con antifibrinolíticos en menores de 18 años y andrógenos atenuados en adultos y valorar en caso de no mejoría o efectos secundarios la administración de concentrado C1-INH (5).

Tanto la profilaxis como el tratamiento tienen como objetivo común evitar o disminuir los ataques y edemas, especialmente si afecta a las vías respiratorias superiores, puesto que puede llegar a causar la muerte por asfixia, así como mejorar la calidad de vida (5).

Conestat alfa (Ruconest®), está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa (13). Conestat alfa (Ruconest®) se autorizó en octubre de 2010, momento en el cual se retiró del registro europeo de medicamentos huérfanos (14).

CONESTAT ALFA (RUCONEST®) (13,14)

Conestat alfa (Ruconest®) está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa. Se presenta en forma de vial que contiene 2.100 unidades de Conestat alfa, equivalentes a 2.100 unidades por 14 ml después de la reconstitución, o una concentración de 150 unidades/ml.

La posología se realiza en función del peso:

– Peso corporal hasta 84 kg

Una inyección intravenosa de 50 U/kg de peso corporal.

¹Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de marzo de 2020.

– Peso corporal de 84 kg o mayor

Una inyección intravenosa de 4.200 U (dos viales).

En la mayor parte de los casos, una sola dosis de conestat alfa es suficiente para el tratamiento de una crisis aguda de angioedema. Si la respuesta clínica es insuficiente, podrá administrarse una dosis adicional (50 U/kg de peso corporal hasta 4.200 U).

No se podrán administrar más de dos dosis en un plazo de 24 horas.

Farmacología

El conestat alfa es el análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa (rhC1INH) humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas. Una unidad de actividad de conestat alfa se define como el equivalente de la actividad inhibidora de la C1 esterasa presente en 1 ml de plasma normal agrupado.

Eficacia

Los principales datos de eficacia y seguridad de conestat alfa para tratamiento de las crisis agudas de angioedema en pacientes con AEH proceden de tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, y de cuatro estudios abiertos (14). En los dos ensayos pivotales no se incluyeron pacientes con episodios que supusieran riesgo vital, por cuestiones éticas evidentes, si bien hay evidencia puntual en otros ensayos que sí incluyeron un bajo porcentaje de pacientes con episodios graves y de vía respiratoria superior con resultado satisfactorio (15,16).

Los dos ensayos clínicos pivotales, C1 1205-01 y C1 1304-01, evaluaron la eficacia y seguridad clínica de rhC1INH en el tratamiento de ataques de angioedema agudo en pacientes con AEH, ambos ensayos similares en cuanto a diseño, objetivos y criterios de inclusión. La duración era en ambos casos de 90 días, aunque si el paciente sufría un nuevo ataque en ese periodo entraba en los respectivos estudios de extensión de ambos ensayos denominados 1205-OLE y 1304-OLE donde se podía administrar una segunda dosis de 50 U/Kg.

Para la medición de las variables de resultado se utilizó una escala analógica visual reportada por los pacientes cuyo resultado podía variar desde 0 mm (sin síntomas) a 100 mm (extremadamente incapacitante).

Se dispone de un tercer ensayo, C1 1310-01, en el que a diferencia de los dos anteriores que tienen un diseño muy similar y variables de respuesta prácticamente idénticas, los resultados se valoran en función de las respuestas del paciente al cuestionario TEQ para la localización del primer ataque (*Treatment Effect Questionnaire*).

Estudio C1 1205-01

Ensayo clínico fase II/III multicéntrico (30 centros en Norteamérica) que incluía pacientes mayores de ≥ 12 años con diagnóstico claro clínico y de laboratorio de AEH, niveles plasmáticos de C1INH funcional $< 50\%$ de lo normal y ataque agudo de AEH abdominal, urogenital, periférico y/u orofacial/faríngeo/laríngeo. Se excluyeron pacientes con angioedema adquirido, pacientes embarazadas o en período de lactancia, los tratados con un fármaco de investigación en los 30 días previos y pacientes con peso corporal superior a 120kg. Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados dentro de las cinco horas posteriores al inicio de un ataque. En la presentación y pre-dosificación, el ataque tuvo un impacto general en la escala visual analógica (VAS) de gravedad ≥ 50 mm sin mejoría en

los síntomas (definido como una disminución ≥ 20 mm en la puntuación VAS).

Los pacientes eran aleatorizados en proporción 1:1:1 a recibir 100 U/kg rhC1INH, 50 U/kg rhC1INH o placebo (3 brazos de tratamiento). Al finalizar la fase doble ciego, se iniciaba una fase abierta, en la que pacientes con ataques posteriores de angioedema podrían ser tratados con 50 U/kg de rhC1INH, incluyendo pacientes de la fase doble ciego y, además, aquellos que no habían sido aleatorizados en la fase doble ciego, pero que eran elegibles para el ensayo.

Se aleatorizaron 39 pacientes en la fase doble ciego (1 no tratado): 13 en el grupo de 100 U/kg, 12 en el de 50 U/kg y 13 en el de placebo. Posteriormente, 62 pacientes fueron tratados en la fase de extensión. Los 9 pacientes adolescentes incluidos (edad 13 a 17 años) fueron tratados con 50 U/kg.

Estudio C1 1304-01

Ensayo clínico fase III multicéntrico (Europeo) que incluía pacientes de ≥ 16 años diagnóstico inequívoco clínico y de laboratorio de AEH, niveles plasmático de C1INH funcional $< 50\%$ de lo normal y ataque agudo de AEH abdominal, urogenital, periférico y/u orofacial/faríngeo/laríngeo. Se excluyeron pacientes con angioedema adquirido, pacientes embarazadas o en período de lactancia y los tratados con un fármaco de investigación en los 3 meses previos.

De forma similar al anterior, el ensayo clínico constaba de dos fases: una fase doble ciego, durante la cual los pacientes eran aleatorizados a recibir 100 U/kg rhC1INH o placebo (2 brazos de tratamiento) con una ratio 1:1; y una fase abierta en la que los pacientes podían ser incluidos tras la finalización de la etapa doble ciego y aquellos que habían sido elegibles para la primera fase pero no fueron aleatorizados y que sufrieran ataques posteriores podrían ser tratados con 1 vial (dosis fija de 2.100 U) de conestat alfa.

En total, se incluyeron 75 pacientes en el ensayo clínico. En la fase de doble ciego se incluyeron 32 pacientes, 16 en el brazo de tratamiento y 16 en el brazo control. En la fase de extensión abierta se incluyeron 43 pacientes, más 14 pacientes provenientes de la fase anterior que sufrieron entrecruzamiento.

En los dos ensayos clínicos, la variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas, definida como una disminución ≥ 20 mm en la puntuación VAS en dos medidas consecutivas y como variable secundaria se consideró el tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas mínimos (puntuación < 20 mm), ambas evaluables durante un periodo de 48 horas. Además, se tomaron medidas en periodos de tiempo preestablecidos tras la administración del fármaco: basal (0 minutos), 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 24 horas, 48 horas. Las variables principal y secundaria se calcularon como medianas de tiempo, utilizando las medidas en los puntos de tiempo exactos en los que se realizó cada evaluación.

En la Tabla 1 se muestran los resultados desglosados de las variables de eficacia de cada uno de los estudios.

Tabla 1. Resultados del ensayo C1-1205-01 y C1-1304-01

Ensayo	Tratamiento	Mediana del tiempo (minutos) hasta el inicio del alivio (IC al 95%)	Mediana del tiempo (minutos) hasta la aparición de síntomas mínimos (IC al 95%)
C1-1205 RCT	100 U/kg n=13	68 (62-132) p = 0,001	245 (125-270) p = 0,04
	50 U/kg n=12	122 (72-136) p < 0,001	247 (243-484)
	placebo n = 13	258 (240-495)	1101 (970-1494)
C1-1304 RCT	100 U/kg n = 16	62 (40-75) p = 0,003	480 (243-723) p = 0,005
	placebo n = 16	508 (70-720)	1440 (720-2885)

Estos resultados han sido publicados en el informe EPAR de forma conjunta, considerando los datos referentes a los 70 pacientes que habían sido aleatorizados y que habían recibido, al menos, una dosis del fármaco: 38 pacientes del ensayo clínico C1-1205 y 32 del ensayo clínico C1-1304. Los grupos estuvieron bien balanceados en todas las características basales excepto el sexo en el estudio C1-1205, en el que se incluyó una sola mujer.

La puntuación media global de VAS de los grupos tratados con conestat alfa (50UI/kg y 100UI/kg) disminuyó más rápidamente que la del grupo placebo (Figura 1).

El tratamiento con rhC1INH 100 U /Kg (n = 29) y 50 U/Kg (n =12) alcanzó el objetivo principal, mostrando una reducción significativa en el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas, con una mediana de 66 minutos (IC 95%: 61-122) y 122 minutos (72-136) respectivamente, en comparación con placebo: 495 minutos (245-520), p <0,001 y p <0,013, respectivamente y, además, se obtuvo una reducción significativa del tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos, con una mediana de 266 (242-490) minutos y 247 (243-484) minutos, respectivamente, en comparación con el tratamiento con placebo, mediana, 1210 (970-1500) minutos, p < 0,001 y p <0,001, respectivamente (Figura 2A y 2B). En ninguno de los ensayos ningún paciente experimentó fallos al tratamiento.

Figura 1. Variación en la escala VAS

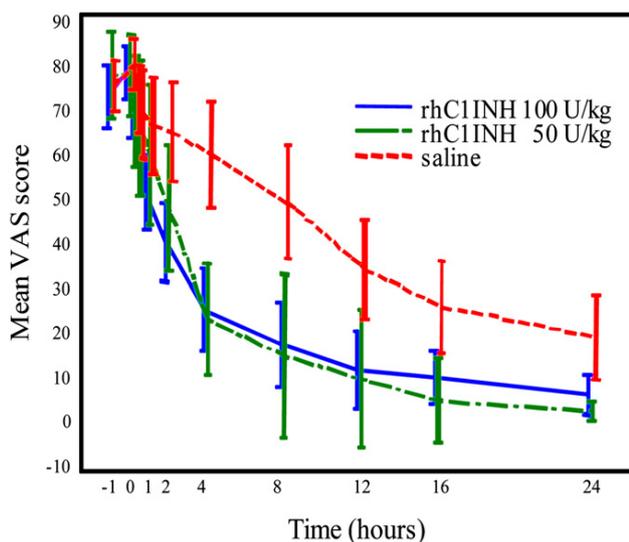
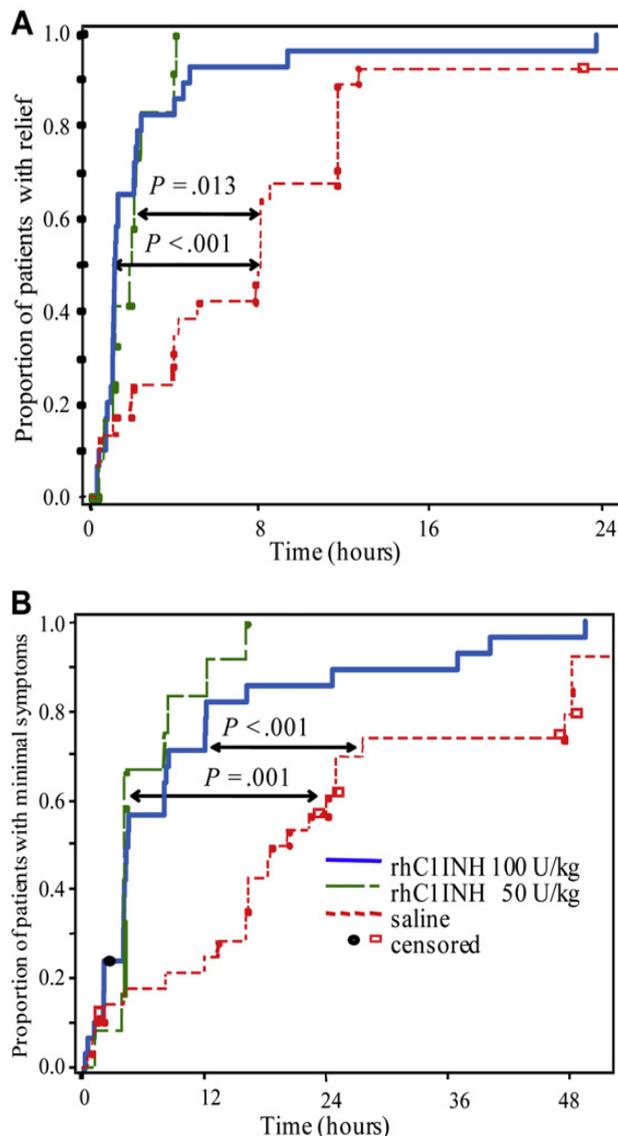


Figura 2A y 2B



El 59% (17/29) de los pacientes en el grupo de placebo tuvieron un fracaso terapéutico en comparación con el 0% (0/12) en el grupo de 100 U/kg y el 10% (3/29) en el grupo de 50 U/kg, con Odds Ratio (OR) (IC del 95%) para los grupos en tratamiento versus placebo de 0,06 (0,01-0,32) para el grupo de 100 U/kg y 0,13 (0,00-1,08) para el grupo de 50 U/kg, p <0,001 y p = 0,060, respectivamente. La mayoría de los fracasos terapéuticos se debieron a que no se observaron disminuciones ≥ 20 mm en la puntuación VAS en dos medidas consecutivas. No se observaron recaídas en 4 horas en ninguno de los grupos.

La mediana del tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas que se observó en base a las diferentes ubicaciones anatómicas del angioedema osciló entre 50-124 minutos en los grupos tratados con rhC1INH versus 243-560 minutos en el grupo correspondiente a placebo, con razones de riesgo > 2 para la comparación de subgrupos por ubicación anatómica. Estos hallazgos parecen indicar que la eficacia de rhC1INH en el tratamiento de los ataques de angioedema es favorable en todas las localizaciones anatómicas, aunque hay que tener en cuenta el escaso número de pacientes incluido en cada subgrupo. El tiempo hasta el comienzo

del efecto del tratamiento fue independiente de la gravedad del ataque (calificada por el investigador) al inicio del estudio, y rhC1INH fue efectivo incluso en los ataques que empeoraron justo antes del tratamiento.

Los síntomas mínimos evaluados por el investigador fueron similares a los basados en las puntuaciones VAS para los grupos de dosis de rhC1INH.

Estudio C1 1310-01

Ensayo clínico fase III multicéntrico internacional que incluía pacientes mayores de >13 años con diagnóstico claro clínico y de laboratorio de AEH, niveles plasmáticos de C1INH funcional <50% de lo normal y ataque agudo de AEH cuyos síntomas hubiera comenzado en las horas previas a la evaluación. Se excluyeron pacientes con angioedema adquirido, embarazadas o en periodo de lactancia, los tratados con un fármaco de investigación en los 30 días previos y casos o sospecha de adicción a drogas o alcohol.

Los pacientes elegibles eran randomizados 3:2 a recibir 50 U/kg de rhC1INH (o 4200 U si peso corporal >84kg) o placebo, y tras la fase doble ciego, los que sufrieran ataques posteriores podrían ser retratados con el fármaco. 44 pacientes recibieron conestat alfa y 31 placebo.

La variable principal y secundarias de eficacia fueron también el tiempo hasta el comienzo del alivio de los síntomas y el tiempo transcurrido hasta la aparición de síntomas mínimos, respectivamente, pero en este caso medidas en función de las respuestas del paciente al cuestionario TEQ para la localización del primer ataque (*Treatment Effect Questionnaire*) en base a tres preguntas relativas a: 1. ¿En qué medida cambia la gravedad general del ataque de AEH desde que se recibe la infusión? (“un poco mejor”, “mejor” o “mucho mejor”); 2. Si la intensidad de los síntomas comienza a disminuir después de la infusión (“sí” o “no”) y 3. La persistencia de la mejora en el próximo punto de tiempo de evaluación si se ha respondido previamente sí. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Mediana de los tiempos hasta el inicio del alivio y hasta la aparición de los síntomas (17).

Ensayo	Tratamiento	Mediana del tiempo (minutos) hasta el inicio del alivio (IC al 95%)	Mediana del tiempo (minutos) hasta la aparición de síntomas mínimos (IC al 95%)
RCT 1310-01	50 U/kg n = 44	90 (61-150) p = 0,031	303 (240-720) p = 0,078
	Suero salino n = 31	152 (93-NA)	483 (300-1440)

El resultado para la variable principal fue significativamente menor y no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos en los pacientes tratados con conestat alfa en comparación con los tratados con placebo.

Seguridad

La experiencia clínica que respalda la seguridad de conestat alfa consiste en 300 administraciones (83 a personas sanas o a pacientes con AEH asintomáticos y 217 administraciones a 119 pacientes con AEH). Las reacciones adversas fueron habitualmente de intensidad

leve a moderada. Ningún paciente discontinuó el tratamiento como consecuencia de la aparición de eventos adversos.

Tras la administración de conestat alfa, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue la cefalea (10% en el grupo de 100 U/kg, 0% en el de 50 U/kg y 14% en el grupo de placebo). En estos tres grupos de tratamiento, otras reacciones adversas detectadas consideradas como poco frecuentes fueron: vértigo (3%, 0% y 0%, respectivamente), parestesias (0%, 0% y 3%, respectivamente), irritación de garganta (0%, 0% y 3%, respectivamente), diarrea (3%, 0% y 0%, respectivamente), náuseas, molestias abdominales (3%, 0% y 7%, respectivamente), parestesia oral (0%, 0% y 6%, respectivamente), urticaria (0%, 8% y 0%, respectivamente) e hinchazón en el punto de inyección (0%, 8% y 0%, respectivamente) (18). Como eventos adversos graves, se notificaron en el grupo de placebo un caso de cólico biliar y en el grupo tratado con conestat alfa 50 U/kg, un caso de hipersensibilidad, un caso de vértigo severo, un caso de neumonía grave y otro de sepsis por *Escherichia sp.*

En los estudios mencionados no hubo diferencias en seguridad entre conestat alfa y placebo. La incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de dosis y no aumentó con la administración repetida. Durante la exposición al fármaco los pacientes no desarrollaron anticuerpos anti-C1INH, antirh-C1INH o anti-HRI (19).

Los datos en pacientes mayores de 65 años son limitados. No se dispone de experiencia con el uso de conestat alfa en mujeres embarazadas y lactantes y no se dispone de datos en cuanto a los efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que el fármaco no experimenta aclaramiento renal y no se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática puede prolongar la semivida plasmática de conestat alfa, pero no se considera que esto sea un problema clínico. No se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis.

El fármaco está contraindicado en casos de alergia o sospecha de alergia a los conejos, puesto que conestat alfa procede de leche de conejas transgénicas y contiene trazas de proteínas de conejo y podría ocasionar una reacción alérgica sistémica. Además, aunque se considera improbable, no se puede descartar una reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, por lo que ante un paciente con alergia clínica a la leche de vaca, se debe tener especial precaución por la posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad, siendo necesario observar y vigilar estrechamente a los pacientes durante la administración del fármaco, identificar cualquier síntoma asociado e informar al paciente sobre los síntomas de alarma. Asimismo, se ha descrito un riesgo potencial de reacción de hipersensibilidad de tipo III mediada por complejos inmunes, debido a la formación de anticuerpos anti-C1INH y, por tanto, riesgo potencial de formación de anticuerpos neutralizantes.

No se han realizado estudios de interacciones, no obstante, en la bibliografía científica se recoge una interacción entre el activador tisular del plasminógeno (tPA) y los medicamentos que contienen C1INH. Ruconest® no debe administrarse simultáneamente con Tpa (13,14).

DISCUSIÓN

Conestat alfa, a las distintas dosis estudiadas, ha demostrado ser eficaz para tratar los ataques de AEH disminuyendo el tiempo hasta la mejoría de los síntomas en comparación con placebo. Esta variable, medida de forma muy similar fue la utilizada en los

estudios pivotaes de Icatibant y los INHC1 plasmáticos en esta indicación.

De esta afirmación quedan excluidos los pacientes con ataques con riesgo vital, por no haber sido incluidos en los dos estudios pivotaes por razones éticas evidentes, si bien hay evidencia puntual en otros ensayos que sí incluyeron un bajo porcentaje de pacientes con episodios graves y de vía respiratoria superior con resultado satisfactorio (15,16).

La proporción de pacientes que experimentaron fracaso al tratamiento fue similar en aquéllos tratados con dosis de 50 U/kg y los tratados con 100 U/kg y algo mayor para los pacientes tratados posteriormente en la fase de extensión con una dosis fija de 2100 U frente a las dosificaciones basadas también en peso. Con estos hallazgos, las agencias reguladoras finalmente optaron por aprobar la pauta posológica de 50 U/ kg con la posibilidad de administrar una segunda dosis si la respuesta clínica es insuficiente.

Respecto a las alternativas disponibles y como se indicaba en la introducción, actualmente en España hay disponibles tres medicamentos con la misma indicación: Icatibant (Firazyr®), indicado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (conestat alfa está indicado en adultos y adolescentes), que se administra de forma subcutánea, lo que a priori puede ser una ventaja para su administración domiciliaria; y los inhibidores de C1 esterasa (Berinert® y Cinryze®) en adultos, adolescentes y niños, que las guías a menudo indican su uso de forma indiferente. Estos dos últimos se administran de forma intravenosa, al igual que conestat alfa.

No se dispone de evidencia que compare de forma directa la eficacia y/o seguridad de los medicamentos entre sí. De hecho, el uso del placebo en los ensayos clínicos ha impedido obtener información sobre la eficacia en los ataques especialmente graves o que pusieran en riesgo vital al paciente.

Se ha considerado que aspectos como:

- La inclusión en los estudios pivotaes de conestat alfa a dosis mayores de las finalmente aprobadas (100 U),

- La subjetividad de las variables finales en los ensayos (mejoría reportada por el paciente). VAS (se considera una variable adecuada),

-La subjetividad de los algunos criterios de inclusión (gravedad del ataque), y

-Los diferentes diseños: en el estudio pivotal de icatibant el grupo control de la fase doble ciego podía recibir ácido tranexámico 500mg/6-8h durante dos días o placebo (20).

impiden poder llevar a cabo una comparación indirecta ajustada de calidad que permitieran detectar diferencias, si las hubiera, entre los diferentes tratamientos.

Los C1INH actualmente disponibles son derivados plasmáticos mientras que conestat alfa es el primer inhibidor análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa (rhC1INH) humano. En este sentido no se ha observado diferencias en términos de seguridad entre los productos, excepto un paciente en la fase 1 de los ensayos de conestat alfa que sufrió una reacción severa a la proteína de conejo.

CONCLUSIÓN

Eficacia

El tratamiento con conestat alfa 100 y 50 U/kg ha demostrado una reducción significativa en el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas de aproximadamente 120 minutos y de 850 minutos en el tiempo hasta la aparición de síntomas mínimos en comparación con placebo.

Conestat alfa ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario.

Los análisis de subgrupos de los estudios C1-1205-01 y C1-1304-01 sugieren que el efecto del tratamiento de conestat alfa es similar para las diferentes localizaciones de los ataques de AEH. Sin embargo, estos datos están limitados por el pequeño número de pacientes y la inclusión de una dosis más alta de conestat alfa en alguno de los brazos

Se excluyeron los pacientes que tenían ataques que suponían riesgo vital para los pacientes, y por tanto no se dispone de información para los mismos.

Seguridad

Se trata de un fármaco con un perfil de seguridad/tolerabilidad aceptable y no se observaron diferencias en la frecuencia de reacciones adversas entre conestat alfa y placebo.

Deben extremarse las precauciones ante pacientes con sospecha de alergia a los conejos y a la leche de vaca por el potencial riesgo de reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, así como también se recomienda informar sobre programa de evaluación analítica de la inmunogenia para la detección de anticuerpos anti-C1INH para el seguimiento de las sospechas de aparición de anticuerpos neutralizantes.

Adecuación

Conestat alfa es un medicamento de administración intravenosa, al igual que los concentrados plasmáticos del inhibidor de C1 Berinert® y Cinryze®, mientras que icatibant (Firazyr®) es una inyección subcutánea.

Conestat alfa debe ser administrado por vía intravenosa por un profesional sanitario. Aunque existe un kit para la autoadministración, los datos son limitados y la decisión sobre el tratamiento domiciliario la debe tomar el médico responsable garantizando la formación adecuada y la revisión periódica del uso. El resto de alternativas también pueden ser autoadministradas por decisión de un médico experimentado en la patología.

Ruconest® es el primer inhibidor análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa (rhC1INH) humano, producido mediante la tecnología del ADN recombinante en la leche de conejas transgénicas, frente al resto de C1INH de origen plasmático.

Posicionamiento

Con los datos disponibles y en ausencia de ensayos clínicos comparativos de conestat alfa frente a sus alternativas terapéuticas, conestat alfa podría considerarse una opción de tratamiento similar a icatibant y los INH-C1.

Icatibant es el único que se administra vía subcutánea lo que supone una diferencia respecto a los inhibidores del C1.

Conestat alfa es el único de los Inhibidores C1 de origen recombinante.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado RUCONEST® (conestat alfa) para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en adultos y adolescentes con angioedema hereditario (AEH) debido a un déficit de inhibidor de la C1 esterasa.

La elección entre RUCONEST y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barmettler S, Li Y, Banerji A, Sara Barmettler, M.D., Yu Li, M.S., and Aleena Banerji, M.D. New and evolving therapies for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Jan 1;40(1):7-13.
2. Laurence Bouillet. 'Angioedema hereditario'. Enciclopedia de Orphanet, agosto, 2011, Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=91378
3. Davis AE III, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010; 104:886–893.
4. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017; 37:513–525.
5. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):1004-12.
6. Teresa Caballero Molina, Maria Pedrosa Delgado, Carmen Gomez Traseira. Angioedema hereditario. *Med Clin (Barc).* 2015;145(8):356–365
7. Ficha técnica Firazyr®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08461001/FT_08461001.html
8. Ficha técnica Cinryze®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11688001/FT_11688001.html
9. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79703/FT_79703.html
10. Viegas LP, Soares JB, Ferreira MB et al. Hereditary angioedema: burden of emergency department visits. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;628.
11. Ficha técnica Berinert®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82884/FT_82884.html
12. Ficha técnica Takhzyro®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_es.pdf. Consultado: 12 de septiembre de 2019.
13. Ficha técnica Ruconest®. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110641002/FT_110641002.html
14. European Medicines Agency. Ruconest®: EPAR Public assessment report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001223/WC500098546.pdf. 2010:57
15. Riedl MA, Li HH, Cicardi M, Harper JR, Relan A. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(6):462–466. doi:10.2500/aap.2017.38.4090
16. Li HH, Reshef A, Baker JW, Harper JR, Relan A. Efficacy of recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of severe hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(6):456–461. doi:10.2500/aap.2017.38.4088
17. Riedl M, Bernstein JA, Li H, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(2):163-169. (Study 1310 RCT phase) (Riedl 2014)
18. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821-827 (Studies 1304 and 1205 pooled analysis) (Zuraw 2010a)
19. European Medicines Agency Ruconest® EPAR. Public Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ruconest-h-c-1223-ii-0031-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. EMA (2008) Firazyr®. EPAR. Public Assessment Report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/firazyr-epar-public-assessment-report_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Canarias

Sandra Flores Moreno

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Asociación Española de Angioedema Familiar por Deficiencia del C1 Inhibidor, la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.