

Inhibidor C1 nanofiltrat (Cinryze®) per al tractament i la prevenció de l'angioedema hereditari

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Inhibidor C1 nanofiltrat (Cinryze®) per al tractament i la prevenció de l'angioedema hereditari. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, març 2015
Correcció: Isabel Parada (AQuAS)
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)

Dipòsit legal: (en procés)



Se'n permet la reproducció, la distribució i la comunicació pública sempre que se'n citi la procedència (autoria, títol, òrgan editor), i que no es faci amb fins comercials. No es permet la creació d'obres derivades sense autorització expressa dels autors i de l'editor. La llicència completa es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

Inhibidor C1 nanofiltrat (Cinryze®) per al tractament i la prevenció de l'angioedema hereditari

Autoria

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan MV Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

José Bruno Montoro

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Vicente Ortún

Albert Selva

Guillem Pintos

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Josep Maria Guiu

Ana de Andrés

Experts clínics

Dra. Mar Guilarte, Hospital Vall d'Hebron

La Dra. Guilarte declara la seva participació com a assessora de ViroPharma en el segon panel d'experts en AEH l'any 2011, i com a part del grup de treball d'algoritmes diagnòstics i terapèutics d'AEH l'any 2012. Així mateix, ha fet de ponent en dues conferències per exposar el maneig de la patologia durant el 2012 i 2013 patrocinades per indústria.

ÍNDEX

| | |
|--|----|
| Area descriptiva del fàrmac i del problema de salut..... | 5 |
| Area d'acció farmacològica | 10 |
| Avaluació de l'eficàcia | 11 |
| Avaluació de la seguretat | 17 |
| Àrea econòmica | 18 |
| Conclusions..... | 20 |
| Annex 1. Metodologia..... | 21 |
| Annex 2. Evidència de les alternatives disponibles..... | 23 |
| Bibliografia | 26 |

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: inhibidor C1-nanofiltrat.

Nombre comercial: Cinryze®.

Laboratori: ViroPharma SPRL.

Grup terapèutic: antifibrinolítics, inhibidors de la proteïnasa.

Codi ATC: B06AC01.

Via d'administració: intravenosa.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Informació de registre: centralitzat (aprovació EMA: juny 2011).

| Presentacions i preu | | | |
|--|-------------------|---------------|-------------------|
| Forma farmacèutica i dosi | Unitats per envàs | Codi nacional | Preu ^a |
| Cinryze 500 unitats pols i dissolvent per a solució injectable | 1 | 677726 | 582,01 € |

a Preu unitari de facturació segons nomenclàtor del CatSalut amb data de gener 2014.

Descripció del problema de salut

L'angioedema hereditari (AEH) és una malaltia poc freqüent caracteritzada per un dèficit quantitatiu o funcional de la proteïna plasmàtica inhibidor de la C1 esterasa (INH-C1). La malaltia es caracteritza per episodis recorrents i autolimitats d'edema subcutani o submucós que pot afectar diversos òrgans i aparells i que pot arribar a ser letal en casos greus amb afectació de les vies respiratòries altes¹⁻³.

L'AEH és una malaltia hereditària autosòmica dominant produïda per una mutació en el gen de l'INH-C1. Tot i el caràcter hereditari de la malaltia, s'ha determinat que un 25% dels casos són conseqüència de mutacions espontànies. Fins a l'actualitat s'han descrit 150 mutacions d'aquest gen. L'INH-C1 és el principal regulador de la via clàssica del complement i també regula l'activació de la cal·licreïna, la plasmina, el factor XIIa activat i el factor XIa. El resultat final és un augment de la permeabilitat vascular i de l'edema mitjançant la bradicinina, que és el principal mediador en les crisis d'AEH^{1,2}.

L'AEH es divideix en tres tipus: el tipus I, que és majoritari (85% dels casos), es caracteritza per concentracions baixes de l'INH-C1 i baixa activitat funcional; el tipus II (15% dels casos), que presenta concentracions normals o elevades de la proteïna però baixa activitat funcional; i el tipus III, descrit recentment, que afecta principalment les dones, es relaciona amb estats hiperestrogènics, no presenta dèficit de l'INH-C1 i està associat a mutacions en el gen del factor XII de la coagulació^{1,2,8}.

Principals manifestacions clíniques

La malaltia es manifesta clínicament mitjançant brots aguts d'edema a diferents parts de l'organisme (cara, tronc, extremitats, aparell gastrointestinal, genital, vies respiratòries superiors) sense pruit ni urticària i autolimitats, que solen resoldre en les primeres 36-48 hores, tot i que en els casos més greus els episodis poden tenir una durada de fins a cinc dies. Els episodis amb afectació facial, genital o a les extremitats són molt debilitants, i poden afectar la vida laboral dels pacients de manera important. Els pacients amb atacs molt freqüents que no reben tractament poden perdre anualment fins a 100 o 150 dies laborables⁹. Les crisis que afecten les extremitats són les més freqüents, mentre que els casos amb afectació laríngia són els que comporten una major gravetat. En casos amb afectació abdominal és habitual l'aparició d'un dolor agut molt intens acompanyat de vòmits i diarrea que pot simular un còlic, una apendicitis aguda o abdomen agut, i pot ser-ne l'única manifestació. S'ha reportat que aproximadament una tercera part dels pacients no diagnosticats són operats innecessàriament en el decurs d'un atac amb afectació abdominal³. També s'ha descrit l'existència de símptomes prodròmics que consisteixen en l'aparició de malestar, fatiga, miàlgies i una erupció eritematosa a la zona posteriorment afectada^{1,2}.

Els episodis poden ser espontanis o desencadenats per petits traumatismes, infeccions, estrès, menstruació, embaràs, estrògens o inhibidors de l'enzim de conversió de l'angiotensina (IECA), que estan contraindicats en pacients amb AEH^{2,3}.

La gravetat clínica de la malaltia és determinada per la intensitat dels brots, la seva freqüència i l'afectació de la via aèria. La gravetat i la freqüència de les crisis no es correlacionen amb els nivells de C1 inhibidor. L'edema de les membranes mucoses de la laringe o la llengua són potencialment mortals, ja que pot causar la mort per asfíxia¹⁻³. Prèviament a la introducció de tractaments efectius, aproximadament un terç dels pacients morien d'asfíxia. Un estudi més recent reporta un 13% de mortalitat secundària a atacs laríngis⁹. D'altra banda, més del 50% dels pacients amb AEH han patit almenys un edema de laringe en algun moment de la seva vida¹⁰.

Prevalença

La prevalença de l'AEH no està ben definida, però s'estima que afecta entre 1:10.000 i 1:150.000 persones a tot el món⁴. A Europa, l'any 2009 hi havia unes 106.000 persones afectades⁵. A Espanya s'ha estimat que la prevalença és d'1:50.000 persones⁶, si bé el nombre de persones incloses en un registre nacional d'AEH era només de 460 pacients, corresponents a 141 famílies, dels quals 26 eren de Catalunya (prevalença de 0,38 per 100.000 habitants)⁷. S'estima que a Catalunya hi ha uns 104 pacients afectats d'AEH^a.

Evolució i pronòstic

Aproximadament la meitat dels pacients manifesten la malaltia abans de la pubertat. En el 35% dels casos, els símptomes s'inicien abans dels 20 anys, el 15% dels pacients

^a Dades d'un hospital de referència a Catalunya.

desenvolupa el primer episodi en la vida adulta jove i només el 4% després dels 40 anys. El nombre d'atacs també varia entre pacients. Sembla que els pacients amb inici de símptomes abans dels 5 anys pateixen atacs amb més freqüència que els que van desenvolupar la malaltia després dels 15 anys d'edat³. Aproximadament un terç dels pacients descriuen més d'un atac al mes, un 40% dels pacients experimenten de mitjana 6-11 atacs per any i el restant 30% només pateixen atacs de tant en tant o són asimptomàtics⁴.

Càrrega de la malaltia

L'AEH s'associa a una important càrrega de la malaltia, que es veu agreujada pel caràcter imprevisible dels atacs. La càrrega de la malaltia no és consistent entre els individus perquè els efectes de l'AEH difereix depenent de la ubicació, la freqüència i la gravetat dels episodis.

Segons dades aportades pel laboratori comercialitzador de Cinryze®, Viropharma, i que provenen d'un panell d'experts espanyols en AEH de l'any 2011, com a mitjana a Espanya el 73% dels pacients han experimentat com a mínim una crisi d'angioedema durant l'últim any, amb una mediana de quatre crisis/any (rang interquartil: 3,0-11,0) i una mitjana de $8 \pm 0,90$ crisis/pacient/any. Aquests episodis recurrents poden afectar diversos òrgans i aparells i arribar a ser letals¹⁻³.

Diagnòstic

El diagnòstic de la malaltia és habitualment tardà degut a la similitud de la simptomatologia amb altres patologies i a la seva raresa. La sospita d'AEH és proporcionada per la història clínica del pacient. S'haurà de considerar el diagnòstic d'AEH en pacients que presentin angioedema recurrent sense urticària, episodis recurrents de dolor abdominal i vòmits, edema a la laringe o tinguin història familiar d'AEH. La confirmació del diagnòstic requereix la mesura de la concentració plasmàtica del factor 4 del complement (C4), de proteïnes antigèniques INH-C1 i l'activitat funcional de la proteïna INH-C1⁸.

En cas d'observar una disminució de la concentració de C4 i de la concentració i funció de la proteïna INH-C1 es recomana confirmar amb una nova analítica d'aquests valors. Si el pacient té història familiar d'AEH es pot concloure el diagnòstic d'AEH tipus I. Els pacients amb funció INH-C1 reduïda i nivells normals o elevats d'INH-C1 són diagnosticats amb AEH tipus II. D'altra banda, els pacients amb nivells de C4 i INH-C1 normals i confirmats durant un episodi d'angioedema, es considera que poden tenir angioedema secundari a fàrmacs, angioedema idiopàtic o AEH tipus III.

Tractament actual de la malaltia

A l'hora de tractar pacients amb AEH existeixen diverses estratègies^{4,8,12}:

1. Tractament de crisis agudes.
2. Profilaxi a llarg termini dels pacients amb crisis d'AEH freqüents o amb antecedents d'edema de laringe.
3. Profilaxi a curt termini abans de l'exposició a desencadenants coneguts..

Tractament de les crisis agudes i profilaxi a curt termini

Clàssicament, el tractament dels atacs aguts d'AEH s'ha centrat en el control simptomàtic. El maneig d'aquests pacients es basava en una hidratació endovenosa agressiva i en el control farmacològic del dolor i dels vòmits acompanyat d'un monitoratge estricte del malalt^{13,14}. De manera alternativa, també s'ha utilitzat plasma fresc congelat a causa del seu contingut en INH-C1^{13,14}.

A Europa s'han autoritzat per registre centralitzat diversos tractaments específics per al tractament de les crisis agudes d'AEH (Taula 1), dels quals tres són inhibidors de la C1 esterasa (INH-C1). Dos d'aquests són derivats de plasma humà purificats de l'INH-C1 (Berinert P® i Cinryze®) i un INH-C1 recombinant (Ruconest®). Altres tractaments són l'antagonista del receptor tipus 2 de la bradicinina, l'icatibant (Firazyr®) i un inhibidor de la cal-licreïna, l'ecalantida (Kalbitor®), aprovat per la Food and Drug Administration (FDA) però no a Europa. Actualment, el Berinert® i el Cinryze® són els únics tractaments amb indicació aprovada per a la prevenció preoperatòria d'episodis aguts (profilaxi a curt termini).

Taula 1. Tractaments autoritzats a Espanya per les crisis agudes d'AEH

| Principi Actiu | Nom comercial / Data d'autorització | Mecanisme d'acció | Indicació |
|--|-------------------------------------|--|---|
| INH-C1 derivat de plasma humà | Berinert P® AEMPS: 12/2008 | Inhibidor del C1 | Angioedema hereditari de tipus I i II Tractament i prevenció preoperatòria d'episodis aguts (inclou nens i adults). |
| Conestat alfa (INH-C1 recombinant humà) | Ruconest® EMA: 10/2010 | Inhibidor del C1 | Tractament de les crisis agudes d'angioedema en adults amb AEH per dèficit d'INH-C1. |
| INH-C1 derivat de plasma humà nanofiltrat | Cinryze® EMA: 06/2011 | Inhibidor del C1 | Tractament i prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb AEH. Prevenció rutinària de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb crisis recurrents i greus d'AEH, que presenten intolerància als tractaments preventius orals o que no estan adequadament protegits per aquests tractaments, o pacients que no són adequadament controlats amb el tractament agut repetit. |
| Icatibant | Firazyr® EMA: 7/2008 | Antagonista del receptor de la bradicinina | Tractament simptomàtic de crisis agudes d'AEH en adults (amb dèficit de l'inhibidor de l'esterasa C1). |

AEH: angioedema hereditari; AEMPS: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris; EMA: European Medical Agency

Tractament profilàctic a llarg termini

El tractament profilàctic a llarg termini de l'AEH s'ha basat històricament en l'ús de dos grups de fàrmacs: andrògens (els més eficaços) i antifibrinolítics. Respecte al primer grup, els principals fàrmacs implicats són el danazol (Danatrol®) i l'estanozolol (Winstrol®), que estan alquilats en posició 17a, de manera que es limita la seva capacitat androgènica. L'estanozolol no té indicació aprovada per al tractament de l'AEH.

D'altra banda, l'antifibrinolític més utilitzat és l'àcid tranexàmic (Amchafibrin®), mentre que l'àcid aminocaproic (Caproamin Fides®) es considera com una alternativa d'aquest.

L'autorització/comercialització d'aquest últim va ser revocada per part de l'AEMPS el 28 d'octubre de 2013.

Taula 2. Tractaments existents per al tractament profilàctic de les crisis agudes d'AEH

| Principi actiu | Nom comercial | Grup farmacològic | Indicació | Autorització a Espanya |
|---|---------------|--------------------|--|------------------------|
| Danazol | Danatrol® | Andrògens atenuats | AEH | 1984 |
| Estanozolol | Winstrol® | Andrògens atenuats | No te indicació aprovada per al tractament de l'AEH. | N.A. (disponible 1965) |
| Àcid tranexàmic | Amchafibrin® | Antifibrinolítics | AEH | 1978 |
| Derivat plasmàtic INH-C1 nanofiltrat | Cinryze® | Inhibidor del C1 | Tractament i prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb AEH. Prevenció rutinària de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb crisis recurrents i greus d'AEH, que presenten intolerància als tractaments preventius orals o que no estan adequadament protegits per aquests tractaments, o pacients que no són adequadament controlats amb el tractament agut repetit. | 06/2011 (EMA) |

AEH: angioedema hereditari

AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

Mecanisme d'acció¹⁵

Cinryze® és un concentrat de l'INH-C1 del complement derivat de plasma humà, que ha estat pasteuritzat i nanofiltrat. El seu mecanisme d'acció consisteix en el bloqueig de la via clàssica del complement per la inactivació de les subunitats C1r i C1s del C1 i de les serina proteases associades a la lectina de la unió a la manosa en la ruta de la lectina.

Indicació EMA

Tractament i prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb AEH¹⁵.

Prevenció rutinària de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb crisis recurrents i greus d'AEH, que presenten intolerància als tractaments preventius orals o que no estan adequadament protegits per aquests tractaments, o pacients que no són adequadament controlats amb el tractament agut repetit¹⁵.

Posologia, forma de preparació i administració

Cinryze® es presenta en forma de pols en vials que contenen 500 unitats d'INH-C1. Una vegada reconstituït, la concentració final de la solució és de 100 unitats/mL. L'administració és intravenosa. La pauta recomanada varia en funció de la indicació terapèutica¹⁵.

En el tractament d'episodis aguts d'angioedema, es recomana l'administració de 1000 unitats immediatament després de l'aparició del primer signe, sent possible administrar una segona dosi de 1000 unitats en cas de resposta inadequada després de 60 minuts. La segona dosi es podrà administrar abans que hagin passat 60 minuts en casos greus, especialment si hi ha afectació laríngia, o si l'inici de tractament es fa amb retard.

La dosi inicial recomanada per a la prevenció rutinària de les crisis d'angioedema és de 1000 unitats cada 3 o 4 dies, amb un ajust posterior de l'interval d'administració segons la resposta clínica del pacient. D'altra banda, es recomana la revisió periòdica de la necessitat continuada de tractament profilàctic.

La dosi recomanada per a la prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema és de 1000 unitats administrades en les 24 hores anteriors a la intervenció.

Utilització en poblacions especials

Les dosis recomanades per a adolescents i pacients d'edat avançada són les mateixes que en població adulta¹⁵.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

S'han revisat dos assaigs clínics pivotals de fase III: LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B (Taula 2) i dos estudis oberts no comparatius: LEVP 2006-1 i LEV 2006-4^{16,17}.

Resultats dels assaigs clínics

ESTUDIS PIVOTALS

Taula 1. LEVP 2005-1/A

Referència: Zuraw BL, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-22.

- **Nre. de pacients:** 83 pacients amb AEH, 71 aleatoritzats, 12 avaluats en fase oberta.
- **Objectiu:** avaluar l'eficàcia i la seguretat del concentrat d'inhibidor C1 nanofiltrat (C1-INH) Cinryze per al tractament dels atacs aguts d'angioedema.
- **Disseny:** assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo fase III, multicèntric.
- **Tractament:**
 - o **Intervenció:** C1-INH (1000 unitats en 10 ml d'aigua estèril) i.v. durant 10 minuts.
 - o **Control:** placebo (10 ml de sèrum salí) i.v. durant 10 minuts.
- Si al cap de 60 minuts el pacient no referia milloria de símptomes, s'administrava una segona dosi. Rescat amb Cynrize si les vies àeres compromeses després de l'aleatorització o els símptomes no remeten després de 4 h de la dosi inicial.
- **Criteris d'inclusió:** pacients amb atac agut moderat o greu, que afecta abdomen, cara o genitals externs, majors de 6 anys amb diagnòstic confirmat d'AEH (nivells baixos de C4, nivells normals de C1q i nivells antigènics baixos de l'inhibidor C1 o mutacions del seu gen causants de l'AEH).
- **Criteris d'exclusió:** nivells baixos de C1q, antecedents de càncer de cèl·lules B, anticossos antiinhibidor de C1, al·lèrgia al C1-INH o altres productes sanguinis o plasmàtics, embaràs o lactància, addicció a narcòtics, consum de narcòtics en els 7 dies previs o augment de l'ús d'andrògens anabòlics en els 5 dies previs, atacs d'angioedema laringi.
- **Tipus d'anàlisi:** ITT i *efficacy Dataset* (ED) (pacients amb atacs veritables d'AEH).
- **Variables d'estudi:** Principal: temps des de l'administració del fàrmac fins a l'alleujament inequívoc dels símptomes (tres comunicacions seguides de millora de símptomes en cada localització anatòmica). Secundàries: percentatge de pacients amb alleujament inequívoc a les 4 hores del tractament, temps fins a la resolució completa de l'atac, nivells d'inhibidor de C1, nivells de C4.
- **Pèrdues:** 2 del grup control i 1 del grup intervenció ja que un avaluador extern va considerar que no van patir atacs d'angioedema.

| Resultats | | | | | |
|--|--|-----------------|-------------------------|---------|--|
| Variable avaluada en l'estudi | Cinryze (36) | Placebo (35) | HR | P-valor | Observacions |
| <i>Variable principal</i> Mediana de temps fins a l'inici de l'alleujament (h) (IC 95%) | 2,0 (1,0, ND) | ND (2,0, ND) | 2,048 (1,008, 4,164) | 0,048 | Si s'utilitzen les dades per ED* p= 0,017 |
| <i>Variable secundària</i> N (%) de subjectes amb inici de l'alleujament inequívoc dels símptomes durant les primeres 4 h | 21 (58,3%) | 14 (42,4%) | 1.41 (0.87, 2.29) | 0.062 | |
| Temps fins a la resolució completa dels símptomes (h) | 12,3 | 25 | - | 0,004 | Segons dades de l'EPAR; en anàlisi per ED* (Cinryze: 12,3; placebo: 31,6) P=<0,001 |
| Pacients que van requerir una 2a dosi | 23 | 28 | - | - | |
| Temps (h) en resolució completa de símptomes | 12,3 | 25 | - | 0,004 | |
| Nivells antigènics i funcionals de l'inhibidor de C1 | Es va observar un increment estadísticament significatiu dels nivells antigènics i funcionals d'inhibidor C1 en el grup de Cinryze® (p<0,001 per a ambdues comparacions) | | | | |

ND: no disponible; ED: Efficacy Dataset; * Excloent tres casos (dos en el grup placebo i un en el grup Cinryze®) descartats per un avaluador extern, que retrospectivament no va considerar-los "veritables" episodis d'angioedema.

Taula 2. LEVP 2005-1/B

Referència: Zuraw BL, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):513-22.

- **Nre. de pacients:** 26 pacients amb AEH, 24 aleatoritzats
- **Objectiu:** avaluar l'eficàcia i la seguretat de Cinryze® en la prevenció d'atacs aguts d'angioedema.
- **Disseny:** fase III aleatoritzat, controlat amb placebo, disseny creuat, cegament doble, multicèntric.
- **Tractament grup actiu i tractament grup control:**
 - o Intervenció: C1-INH (1000 unitats en 10 ml d'aigua estèril) i.v 2x setmana durant 12 setmanes, seguit de placebo 2x setmana durant 12 setmanes (12 pacients).
 - o Control: placebo (10 ml de sèrum salí) i.v. 2x setmana durant 12 setmanes, seguit C1-INH (1000 unitats en 10 ml d'aigua estèril) i.v 2x setmana durant 12 setmanes (12 + 1 pacient).
- **Criteris d'inclusió:** participants en l'estudi A amb història de dos atacs al mes i sense modificacions en el tractament farmacològic profilàctic (andrògens o antifibrinolítics) en els 30 dies previs.
- **Criteris d'exclusió:** nivells baixos de C1q, antecedents de càncer de cèl·lules B, anticossos antiinhibidor de C1, al·lèrgia al C1-INH o altres productes sanguinis o plasmàtics, embaràs o lactància, addicció a narcòtics, consum de narcòtics en els 7 dies previs o augment de l'ús andrògens anabòlics en els 5 dies previs, atacs d'angioedema laringi.
- **Tipus d'anàlisi:** *efficacy Dataset* dels pacients que com a mínim van iniciar la segona fase de tractament.
- **Variables d'estudi:** Principal: nombre d'atacs d'AEH durant cada període (normalitzat als períodes de 12 setmanes).
Secundàries: severitat i durada dels atacs, nombre d'infusions "obertes" de rescat d'inhibidor de C1.
- **Pèrdues:** 2 (un de cada grup) van abandonar abans de començar el segon període.

Resultats

| Variable avaluada en l'estudi | Cinryze (22) | Placebo (22) | HR | P-valor | Observacions |
|---|----------------------|----------------------|----|---------|--------------|
| <u>Variable principal</u> Nombre d'atacs, mitjana (DE) | 6,1 (5,43) | 12,7 (4,80) | - | <0,0001 | - |
| <u>Variable secundària</u> Severitat dels atacs, mitjana (DE), rang | 1,3 (0,85) 0-3 | 1,9 (0,35) 1-3 | - | 0,0008 | |
| Durada dels atacs durant cada període de tractament, dies (DE) (mitjana SD) | 2,1 (1,13) 0-4 | 3,4 (1,39) 2-8 | - | 0,0004 | |
| Nombre d'infusions "obertes" de rescat d'inhibidor de C1 (DE) | 4,7 (8,66) 0-36 | 15,4 (8,41) 2-34 | - | <0,0001 | |
| Dies d'edema mitjana (DE) | 10,1 (10,73) 0-38 | 29,6 (16,90) 8-67 | | <0,0001 | |

A petició del CHMP de l'EMA, es va fer una anàlisi separada en relació amb la prevenció a curt termini (preoperatòria) dels atacs d'AEH. Es disposa de les dades d'administració oberta de Cinryze® en 91 procediments d'un nombre no especificat de pacients inclosos en els estudis LEVP 2005-1/A i LEVP 2006-1. La majoria dels procediments van ser odontològics (55%) i quirúrgics o relacionats amb processos diagnòstics invasius (37%). A les 72 hores d'administrada la dosi, un 98% dels pacients no havien patit cap atac d'AEH¹⁷.

ESTUDIS DE SUPORT

L'estudi LEVP 2006-1 (n=101) va administrar 1000 UI de Cinryze, que es podia repetir després de 60 minuts si no hi havia remissió dels símptomes. Administració de 1000 UI profilàctiques si hi havia un procediment dental o quirúrgic. De 609 atacs en 101 pacients, el 68% van millorar els símptomes definits una hora després d'iniciar el tractament amb una mitjana de temps de 0,75 h. El 87% dels pacients va disminuir els símptomes dins de les 4 h. Dels 84 atacs laringis, cap no va requerir intubació després del tractament amb Cinryze. A més, una altra anàlisi realitzada per l'EMA va mostrar que en els pacients que patien un atac i eren tractats amb el fàrmac abans de 4 h, els símptomes remetien més freqüentment més ràpid (en una hora) que en els que rebien la dosi del fàrmac passades les 4 h de l'inici de l'atac (77% vs. 56%).

L'estudi LEVP 2006-4 va incloure 146 pacients amb una història d'un mínim d'un atac per mes o història d'edema laringi. Es van administrar 1000 UI de Cinryze cada 3-7 dies durant la duració de l'estudi. Al començament de l'estudi els pacients presentaven una mediana de 3 atacs/mes (rang: 0,08-28,00). Durant el tractament profilàctic, la mediana es va reduir a un

0,21 (rang 0-4,56). En 46 dels pacients que van ser tractats durant (almenys) un any, la taxa mediana d'atacs mensual es va mantenir constant¹⁷.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

En general el disseny dels estudis pivotals es considera adequat. L'ús de disseny creuat en l'assaig de profilaxi es considera acceptable i la longitud de cada període de tractament és adequada.

Es considera que els dos estudis pivotals tenen molt poc risc de biaix en relació amb les respectives variables principals d'estudi amb un grau d'evidència 1++ en l'escala SIGN.

Les variables principals avaluades es consideren rellevants i adequades per a l'avaluació de la malaltia.

La població inclosa en els dos estudis pivotals avaluats és en general representativa dels pacients tributaris de rebre el tractament en les indicacions aprovades¹⁷. No es van incloure dones embarassades ni en procés de lactància en cap dels estudis^{17,18}. Tampoc no es van descriure dades d'eficàcia de pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Les dades disponibles en nens menors de 12 anys són molt escasses i majoritàriament provenen dels estudis de suport amb administració oberta de Cinryze® (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4). Per aquesta raó, el CHMP va decidir no incloure la població pediàtrica en la indicació¹⁷. De la mateixa manera, tampoc no s'especifiquen les dades relacionades amb la població geriàtrica.

No hi ha estudis comparatius amb altres alternatives de tractament disponibles (l'INH-C1 Berinert P®, l'INH-C1 recombinant Ruconest®, l'antagonista del receptor de la bradicinina Icatibant o el plasma fresc congelat (comporta més riscos de seguretat)) per al tractament d'atacs d'angioedema aguts. Tampoc no hi ha estudis comparatius amb altres alternatives de tractament disponibles (danazol i estanozolol (andrògens) o àcid tranexàmic i àcid aminocaproic (antifibrinolítics)) per a la profilaxi d'atacs d'angioedema.

Tenint en compte que l'ús de les alternatives terapèutiques com a comparadors presenta certes limitacions com serien la no disponibilitat o aprovació a tots els països de la UE o problemes de seguretat establerts que els fan inapropiats per a certs segments de la població, com dones i nens¹⁷, l'ús de placebo es pot considerar acceptable.

Els resultats de la variable principal de l'estudi pivotal en pacients amb atacs aguts d'angioedema tenen una significació estadística limitada ($p=0,046$), fet que no s'observa en l'anàlisi per protocol, una vegada exclosos els episodis d'angioedema avaluats com a no "veritables" ($p=0,017$). Aquest resultat, juntament amb el resultat observat en relació amb el percentatge de pacients amb alleujament inequívoc dels símptomes a les 4 hores, que no obté significació estadística ($p=0,062$), ha fet qüestionar la idoneïtat de la dosi fixa de 1000 UI¹⁷.

Cal recordar que aproximadament el 60% dels pacients tractats per atacs aguts d'angioedema van necessitar més d'una dosi de Cinryze¹⁷.

Els atacs d'AEH amb afectació laringia van ser exclosos del protocol per la seva gravetat i van rebre Cinryze® en administració oberta. L'aprovació de la indicació en aquest subgrup de pacients es basa en el seguiment d'aquesta sèrie de pacients i, per tant, presenta un elevat risc de biaix. Durant el període d'estudi, un total de 15 pacients van patir 18 atacs laringis i van ser tractats amb Cinryze®. Cap d'aquests pacients no va requerir hospitalització o intubació.¹⁷

El tractament profilàctic amb Cinryze® va reduir significativament la quantitat, la gravetat i la durada dels atacs d'angioedema, el nombre d'infusions de Cinryze® necessàries i els dies d'edema durant les 12 setmanes de tractament preventiu en comparació de placebo. No obstant això, des d'un punt de vista clínic, la reducció del nombre d'atacs aguts a la meitat no es considera un resultat òptim i està allunyat de l'estimació inicial per al càlcul de la grandària mostral d'1 atac cada 2 setmanes per al grup placebo i d'1 atac cada 12 setmanes per al grup tractament. Amb tot, cal tenir en compte que alguns pacients van mantenir el tractament profilàctic estàndard durant l'estudi. Atès aquest context, la recomanació d'indicació del CHMP queda restringida als casos més greus que no responen o són intolerants a altres alternatives de prevenció i durant un temps limitat¹⁷.

Avaluació de fonts secundàries

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

Recentment, l'All Wales Medicine Strategy Group ha recomanat l'ús, dins del Sistema Nacional de Salut de Gal·les, de l'inhibidor C1 (Cinryze®) en el tractament i la prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb AEH i en la prevenció rutinària de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb crisis recurrents i greus d'AEH, que presenten intolerància als tractaments preventius orals o que no estan adequadament protegits per aquests tractaments, o pacients que no són adequadament controlats amb el tractament agut repetit (indicació aprovada)¹⁹.

D'altra banda, l'NHS Commissioning Board ha recomanat finançar el tractament amb inhibidor C1 o antagonistes del receptor de la bradicinina per atacs aguts d'AEH amb suficient gravetat/risc, segons criteri clínic, per requerir tractament. També recomana finançar el tractament profilàctic en pacients amb AEH sotmesos a procediments quirúrgics, ginecològics (incloent-hi embaràs) i odontològics amb risc de bloqueig de les vies respiratòries altes o amb una morbiditat significativa o risc de mortalitat per edema no controlat. Els fàrmacs d'elecció són els derivats plasmàtics d'INH-C1, seguit de l'antagonista del receptor de la bradicinina i finalment l'INH-C1 recombinant. El tractament profilàctic a llarg termini amb aquests fàrmacs està restringit a ús excepcional²⁰.

Consens i recomanacions per al tractament d'AEH

TRACTAMENT DE CRISIS AGUDES

Les recomanacions de consensos internacionals recentment publicades^{8,12,21,22} recomanen tractar les crisis agudes al més aviat possible. Concretament, es recomana tractar les crisis

agudes d'AEH amb derivats plasmàtics d'INH-C1, INH-C1 recombinant, icatibant o ecal-lantida independentment de la ubicació de l'angioedema^{21,22}.

D'altra banda, segons una guia de consens sobre el maneig de pacients amb angioedema a Espanya¹² i un consens internacional publicat el 2010 per al maneig de l'AEH⁸, es recomana el tractament específic en totes les crisis cutànies amb afectació a la cara i el coll, les crisis a l'abdomen i aquelles amb afectació laringia. Així mateix, en atacs amb edema cutani que no afectin cara o coll, es recomana l'observació dels pacients i tractant els casos en funció de la gravetat i afectació a la qualitat de vida del pacient.

TRACTAMENT PROFILÀCTIC A LLARG TERMINI

El tractament profilàctic a llarg termini es recomana majoritàriament en pacients que no són tractats amb èxit durant els atacs aguts^{21,22}. La freqüència i la gravetat de l'atac, la ubicació i l'accés a l'atenció aguda, una altra comorbiditat, circumstàncies individuals i els valors i preferències del pacient són factors que poden influir en la decisió de sotmetre a un tractament profilàctic a llarg termini^{21,22}.

Segons el consens espanyol¹², el tractament d'elecció per a la profilaxi a llarg termini de l'AEH són els andrògens atenuats (danazol i estanozolol). En els casos en què aquests estiguin contraindicats, es recomana l'ús d'antifibrinolítics (àcid tranexàmic i àcid aminocaproic). Com a alternativa, es recomana l'ús de Cinryze® en els casos refractaris al tractament amb andrògens o en els pacients que no tolerin el tractament o amb contraindicacions.

El consens internacional de l'Hereditary Angioedema International Working Group²¹, recomana l'ús d'andrògens i INH-C1 excloent-ne els antifibrinolítics (dades d'eficàcia limitades) sense determinar un algoritme de selecció de fàrmac.

Segons dades aportades pel laboratori del panell d'experts espanyols en AEH 2011, a Espanya, la majoria dels pacients simptomàtics (62,9%) reben profilaxi a llarg termini amb andrògens atenuats (80,9%) i antifibrinolítics (22,8%), en monoteràpia o en combinació. Aproximadament el 4% dels pacients presenten fracàs als andrògens atenuats i als antifibrinolítics per efectes adversos i en un altre 4% aquests tractaments orals estan contraindicats. Aquests pacients reben habitualment Berinert® fora d'indicació segons fitxa tècnica.

TRACTAMENT PROFILÀCTIC A CURT TERMINI

En la guia de consens espanyola¹², es descriuen les diferents alternatives de tractament (INH-C1, plasma fresc congelat, andrògens i antifibrinolítics), sense un posicionament quant a l'algoritme de decisió.

Segons les recomanacions del Consens Internacional 2010⁸, cal diferenciar entre procediments menors i procediments majors (o intubació). En el primer grup, no es recomana l'ús de profilaxi si es disposa d'INH-C1 d'una forma immediata. Com a alternativa, es recomana l'ús de danazol o estanozolol. En els procediments majors, es recomana l'administració prèvia d'un INH-C1. Alternativament, es recomana l'ús de danazol o de

plasma tractat amb solvent/detergent. En aquesta línia el document de consens recomana tractament profilàctic amb INH-C1 en procediments d'emergència i en embarassades.²²

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

En l'estudi LEVP 2005-1/A, es van registrar efectes adversos en 6 dels 36 pacients aleatoritzats a rebre Cinryze® (17%) i en 7 dels 35 aleatoritzats al grup placebo (20%). Només 3 d'aquests esdeveniments van ser classificats com a possiblement relacionats amb el fàrmac d'estudi: en el grup de placebo, un cas d'espasme en el túnel carpià (tetània) i un de dermatitis de contacte; en el grup de tractament, l'aparició d'erupció cutània en el lloc d'injecció.

En l'estudi LEVP 2005-1/B, 21 dels 24 pacients (88%) van experimentar almenys un efecte advers. Els investigadors van considerar com a possiblement relacionats amb el tractament l'aparició de prujja, *rash*, mareig i febre.

No es van registrar abandonaments a causa d'esdeveniments adversos en cap dels dos estudis.

La subpoblació de dones embarassades no va ser estudiada en estar exclosa per protocol.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials¹⁵

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels seus excipients.

Poblacions especials

- Població pediàtrica (abans de l'adolescència): no s'ha establert encara la seguretat i eficàcia en aquest grup de població.
- Adolescents: mateixa dosi que en adults.
- Pacients d'edat avançada: no s'han dut a terme estudis especials. Es recomana la mateixa dosi que en adults.
- Pacients amb insuficiència renal o hepàtica: no s'han dut a terme estudis especials. Es recomana la mateixa dosi que en adults.
- Embarassades: tan sols es disposa de dades en un nombre limitat de pacients embarassades, en les quals l'inhibidor del C1 no ha produït reaccions adverses sobre l'embaràs ni sobre la salut del fetus/nounat.
- Fertilitat, carcinogenicitat, desenvolupament embrional precoç: no es disposa de dades.
- Lactància: es desconeix si l'inhibidor del C1 s'excreta en la llet materna.
- Pacients amb restricció dietètica de sodi: tenir en compte que cada vial conté 11.5 mg de sodi.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de Cinryze® en pacients amb AEH. Es disposa de les dades aportades pel laboratori a l'All Wales Medicine Strategy Group en el seu informe d'avaluació del Cinryze¹⁹.

Cost del tractament amb Cinryze® a Catalunya

Actualment el Cinryze® 500 U té un preu unitari de facturació de 582,01 € (PVL).

Segons les dades d'un hospital de referència a Catalunya, el nombre de pacients amb AEH a Catalunya seria aproximadament de 70. Tenint en compte que un 15% dels pacients amb AEH són asimptomàtics⁷, hi haurien uns 59 pacients susceptibles de rebre tractament per als atacs aguts d'angioedema. El cost del tractament dels atacs d'angioedema amb els fàrmacs autoritzats a Espanya es pot consultar a la Taula 5.

Taula 5. Cost del tractament amb fàrmacs autoritzats a Espanya per al tractament d'atacs aguts d'AEH

| Principi actiu | Nom comercial | Presentació | PVL unitari | Posologia recomanada | Cost de tractament (pacient de 70 kg) |
|--|---------------|---------------------------------|-------------|--|---------------------------------------|
| Derivat plasmàtic INH-C1 | Beriner P® | 1 vial de 500 UI | 640,55 € | 20 UI/kg i.v. en dosi única | 1.921,65 € |
| Derivat plasmàtic INH-C1 nanofiltrat | Cinryze® | 1 vial de 500 UI | 582,01 € | 1000 UI i.v. en dosi única (es pot administrar una segona dosi passats 60 minuts en cas de resposta inadequada) | 1.164,02 € |
| Conestat alfa (INH-C1 recombinant) | Ruconest® | 1 vial de 2100 UI | n.d. | 50 UI/kg i.v. en adults <84 kg 4.200 U i.v. en adults ≥84 kg i.v. (es pot administrar una segona dosi en cas de resposta inadequada durant les 24 hores següents) | - |
| Icatibant (antagonista del receptor de bradicinina) | Firazyr® | 1 xeringa precarregada de 30 mg | 1820,95 € | 30 mg s.c. en dosi única (fins a un total de tres dosis separades cada 6 hores en cas de resposta inadequada) | 1.820,95 € |

AEH: angioedema hereditari; n.d.: no disponible

En relació amb la prevenció dels atacs aguts d'angioedema, no s'han trobat dades a la literatura sobre quin percentatge dels pacients amb AEH pateixen atacs greus i recurrents d'angioedema i són intolerants o no responedors al tractament oral, cosa que impossibilita l'extrapolació de les dades. Segons dades facilitades pel mateix laboratori, aproximadament un 60% dels pacients amb AEH reben profilaxi a llarg termini a Espanya. D'aquests, un 11% rebien actualment tractament amb un INH-C1. A partir d'aquestes dades, es podria estimar que a Catalunya podrien rebre tractament profilàctic a llarg termini amb Cinryze® aproximadament 3-4 persones.

A la Taula 6 es descriuen els costos dels tractaments amb fàrmacs aprovats a Espanya per a la prevenció dels atacs aguts d'AEH.

Taula 6. Cost del tractament amb fàrmacs autoritzats a Espanya per a la prevenció dels atacs aguts d'AEH

| Principi actiu | Nom comercial | Presentació | PVP | Posologia recomanada | Cost anual del tractament |
|---|---------------|------------------------------------|---|---|---------------------------|
| Danazol | Danatrol® | Càpsules de 50 mg, 100 mg i 200 mg | 39,34 €* (60 càps. 200 mg) 20,14 €* (60 càps. 100 mg) 10,40 €* (60 càps. 50 mg) | 200 mg al dia repartits en dues preses | 239,3 € |
| Estanozolol | Winstrol® | Comprimits de 2 mg | 2,29 €* (20 comp. 2mg) | 2 mg al dia | 41,8 € |
| Àcid tranexàmic | Amchafibrin® | Comprimits de 500 mg | 7,70 €* (30 comp. 500 mg) | 20-50 mg/Kg/d repartits en dues o tres preses | 374,73 € |
| Derivat plasmàtic INH-C1 nanofiltrat | Cinryze® | 1 vial de 500 UI | 582,01 € (preu unitari de facturació). Fàrmac d'ús hospitalari | 1000 UI i.v. cada 3-4 dies (2x setm.) | 119.727,77 € |

AEH: angioedema hereditari; n.d.: no disponible

* Font: BOT Plus.

Es pot estimar que el cost individual del tractament profilàctic seria de 119.727,77 €/any (cost anual per a 4 pacients: 478.911,09 €).

Segons dades aportades per experts clínics, la previsió d'ús de Cinryze® a Catalunya en la prevenció a curt termini seria aproximadament de 10-15 tractaments a l'any, que suposaria un cost anual estimat d'11.640 €-17.460 €.

CONCLUSIONS

L'AEH és una malaltia poc freqüent caracteritzada per un dèficit quantitatiu i funcional de la proteïna plasmàtica INH-C1. Es caracteritza per episodis recurrents i autolimitats d'edema subcutani o submucós que pot afectar diversos òrgans i aparells, i que pot arribar a ser letal en casos greus amb afectació de les vies respiratòries altes.

El Cinryze® té indicació aprovada per al tractament i prevenció preoperatòria de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb AEH; i en la prevenció rutinària de les crisis d'angioedema en adults i adolescents amb crisis recurrents i greus d'AEH, que presenten intolerància als tractaments preventius orals o que no estan adequadament protegits per aquests tractaments, o pacients que no són adequadament controlats amb el tractament agut repetit¹⁵.

El Cinryze® ha mostrat eficàcia en els estudis pivotals i de suport amb la reducció significativa en el temps fins a l'inici de l'alleujament de símptomes i fins a la resolució del quadre (tractament d'atacs aguts) i en la quantitat, la gravetat i la durada dels atacs d'AEH (profilaxi a llarg termini). Les dades d'eficàcia disponibles en la prevenció a curt termini corresponen al seguiment d'una sèrie de casos.

Els atacs d'AEH amb afectació laríngia van ser exclosos per la seva gravetat i van rebre Cinryze® obertament. L'aprovació de la indicació en aquest subgrup de pacients es basa en el seguiment d'aquesta sèrie de pacients.

La taxa d'efectes adversos derivats del tractament amb Cinryze® en els estudis pivotals va ser similar a l'observada amb placebo. Els efectes adversos possiblement relacionats amb el fàrmac van ser l'aparició de *rash*, mareig i febre, i no es va registrar cap abandonament a causa d'esdeveniments adversos.

No es disposa d'assajos clínics comparatius que comparin el Cinryze amb les altres alternatives terapèutiques disponibles (**vegeu l'Annex 2. Evidència de les alternatives disponibles**). La comparació indirecta dels resultats d'eficàcia de Cinryze® amb els resultats obtinguts per altres alternatives de tractament de crisis agudes (altres INH-C1 i icatibant) és difícil a causa de l'ús de diferents variables per a la seva avaluació i a les diferències en la definició de les variables comunes. Les dades d'eficàcia disponibles dels possibles comparadors en la profilaxi a llarg termini dels atacs aguts d'AEH (andrògens, antifibrinolítics) provenen d'estudis històrics o de sèries de casos, però indiquen, en general, l'eficàcia d'aquests tractaments, principalment la dels andrògens atenuats. La falta de comparacions directes i indirectes amb les alternatives de tractament disponibles dificulten el seu posicionament en terapèutica. El Cinryze® presenta com a possible avantatge que inclou la indicació de profilaxi a llarg termini a diferència de la resta de tractaments específics (berinert o icatibant) per a l'AEH.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per a aquest fàrmac es va utilitzar la cerca dissenyada per desenvolupar l'avaluació de l'inhibidor C1 humà (Cynrize®) per al tractament de l'angiodema agut hereditari per dèficit en l'inhibidor de la C1-esterasa'. Es reproduïx aquí el detall de la cerca dissenyada amb anterioritat.

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins al final de gener de 2011, en les bases de dades bibliogràfiques electròniques següents: MEDLINE, EMBASE i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database).

Adicionalment s'han consultat els webs de les principals agències reguladores (European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration), i es van cribrar les referències bibliogràfiques dels estudis més rellevants identificats a la cerca electrònica.

Per determinar l'aparició de possibles nous estudis entre gener 2011 i gener 2014 es va fer una cerca específica a MEDLINE.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restricció d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** pacients amb angioedema agut hereditari per dèficit en l'inhibidor de la C1-esterasa.
- **Tipus d'intervenció:** inhibidor C1 humà Cinryze enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).
- No s'han establerts criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès.

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, generant unes taules descriptives de les principals característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

| Nivells d'evidència | |
|---------------------|---|
| 1++ | Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix. |
| 1+ | Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix. |
| 1- | Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix. |
| 2++ | Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal. |
| 2+ | Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal. |
| 2- | Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal. |
| 3 | Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos. |
| 4 | Opinió d'experts. |

ANNEX 2. EVIDÈNCIA DE LES ALTERNATIVES DISPONIBLES

Tractament dels atacs aguts d'AEH

La comparació dels resultats d'eficàcia de Cinryze® amb els resultats obtinguts per altres alternatives de tractament autoritzades a Espanya (l'INH-C1 Berinert P®, INH-C1 recombinant Ruconest®, antagonista del receptor de la bradicinina icatibant o plasma fresc congelat) és difícil a causa de l'ús de diferents variables per a la seva avaluació i a les diferències en la definició de les variables comunes (vegeu Taula 2).

Es disposa de dades d'eficàcia de l'INH-C1 derivat de plasma humà (Berinert®) que provenen d'un ACA de fase II/III i cegament doble que compara dues dosis de Berinert® (10 i 20 U/Kg) amb el placebo en 125 pacients amb atacs aguts d'AEH de moderats a greus amb afectació abdominal o facial²³. El valor de la variable (temps fins a l'inici de l'alleujament dels símptomes) va ser determinat pels mateixos pacients en resposta a una pregunta estandarditzada que es va formular a intervals de temps no especificats durant un període de 24 hores des de l'inici del tractament.

Per tal d'avaluar l'eficàcia de conestat alfa (INH-C1 recombinant) en el tractament dels atacs aguts d'AEH²⁴ s'han publicat dos ACA de fase III amb cegament doble i comparats amb placebo. En ambdós estudis es van incloure casos amb afectació abdominal, facial-orofaríngia, laríngia, urogenital o perifèrica i amb una gravetat referida pel mateix pacient superior a 50 mm d'acord amb una escala visual analògica (EVA). La variable principal d'eficàcia va ser el temps fins a l'inici de l'alleujament dels símptomes, i es va definir com una reducció ≥ 20 mm en una EVA en dues mesures consecutives respecte a la puntuació basal per una localització anatòmica.

En relació amb icatibant, els resultats d'eficàcia disponibles provenen de dos ACA de fase III en què es compara icatibant amb l'àcid tranexàmic (FAST-2) i amb placebo (FAST-1 i FAST-3)^{25,26}. Es van incloure pacients amb atacs d'AEH amb afectació abdominal (FAST-3 també va incloure pacients amb AEH cutani) i amb una gravetat mínima mesurada mitjançant una EVA de 30 mm. La variable principal d'eficàcia va ser el temps fins a l'alleujament significatiu dels símptomes, i es va definir com la primera determinació de tres mesures consecutives amb una reducció mínima de 20 o 30 mm (segons la gravetat inicial dels símptomes) en una EVA respecte a la puntuació basal per a una localització anatòmica.

Taula 2. Característiques principals dels estudis pivotals del Berinert®, Firazyr® i Ruconest®

| Estudi | Fàrmac | Disseny | Variables | Resultats | p-value |
|--|---------------------------|---|--|--|--|
| Craig et al. ²³ | INH C1 (Berinert®) | Aleatoritzat en grups paral·lels, cegament doble controlat amb placebo, fase II/III. Comparant placebo vs. 10 UI/kg i 20 UI/kg del fàrmac | Temps per al començament de la resolució dels símptomes (h) ^a | B(20): 0,5 h vs. P: 1,5 h | p=0,0025 P vs. B(10) no significatiu |
| Zuraw et al. ¹⁶ | INH C1 (Cinryze®) | Cegament doble, aleatoritzat controlat amb placebo | Temps per al començament de la resolució dels símptomes (h) ^b | Ci: 2,0 h vs. P: >4,0 h | P=0,02 (anàlisi PP) |
| Zuraw B et al. ²⁴ | Conestat alfa (Ruconest®) | 2 ACA de fase III amb cegament doble i comparats amb placebo. Comparant placebo vs. 100 UI/kg i 50 UI/kg del fàrmac | Temps per al començament de la resolució dels símptomes (h) ^c | Ruco(100): 1,1 h vs. P: 8,25 h Ruco(50): 2,03 h vs. P: 8,25 h | p<0,001 p=0,013 |
| Cicardi M et al. ^{25,26} | Icatibant (Firazyr®) | 3 ACA de fase III en què es compara icatibant amb l'àcid tranexàmic (FAST-2) i amb placebo (FAST-1 i FAST-3) | Temps per al començament de la resolució dels símptomes (h) ^d | I: 2,0 h vs. AT: 12,0 h (FAST-2) I: 0,8 h vs. P: 3,5 h (FAST-3) | p<0,001 I vs. P (FAST-1) no es estadísticament significatiu |

B(10): Berinert 10 UI/kg; B(20): Berinert 20 UI/kg; Ruco(100): Ruconest 100 UI/kg; Ruco(50): Ruconest 50 UI/kg; P: placebo; I: Icatibant; AT: àcid tranexàmic

- a El valor de la variable va ser determinat pels mateixos pacients en resposta a una pregunta estandarditzada que es va formular a intervals de temps no especificats durant un període de 24 hores des de l'inici del tractament.
- b Tres comunicacions seguides de millora de símptomes en cada localització anatòmica.
- c Es va definir com una reducció **≥20 mm** en una EVA en **dues mesures** consecutives respecte a la puntuació basal per a una localització anatòmica.
- d Es va definir com la primera determinació de **tres mesures** consecutives amb una reducció mínima de **20 o 30 mm** (segons la gravetat inicial dels símptomes) en una EVA respecte a la puntuació basal per a una localització anatòmica.

Prevenició dels atacs aguts d'AEH a llarg termini

Les dades d'eficàcia disponibles dels possibles comparadors autoritzats a Espanya (danazol o àcid tranexàmic) provenen d'estudis històrics amb grups molt reduïts de pacients o de sèries de casos i presenten, per tant, un risc elevat de biaix.

En relació amb els andrògens alquilats en posició 17a, es disposa de dades recents d'eficàcia a llarg termini de l'ús de danazol en la prevenició dels atacs aguts d'AEH. En un estudi prospectiu amb una durada de sis anys, en dues cohorts de pacients alemanys (n=45) i hongaresos (n=39)²⁷, es va observar una reducció significativa en els atacs amb afectació subcutània, abdominal i laringia durant el primer any de tractament amb danazol, respecte als valors basals. L'eficàcia del tractament es va mantenir durant els sis anys de seguiment en la cohort alemanya. En la cohort hongaresa, es va observar una progressiva pèrdua d'eficàcia en la prevenició dels atacs subcutanis (p=0,0013) i en la prevenició dels atacs abdominals (p=0,0329), però no en el cas dels atacs laringis (p=0,3975). Un estudi retrospectiu de 118 pacients alemanys i danesos amb un període de seguiment variable de dos mesos a trenta anys²⁸ descriu una reducció del 83,8% en el nombre d'atacs aguts d'AEH després de l'inici del tractament amb danazol, en comparació dels valors basals, i una reducció en la gravetat dels atacs. Dels 118 pacients tractats, 54 (45,8%) van presentar un atac o menys a l'any o van ser asimptomàtics, després d'iniciat el tractament.

Les dades d'eficàcia disponibles sobre l'ús d'antifibrinolítics (àcid tranexàmic i àcid aminocaproic) provenen d'estudis històrics amb un nombre reduït de pacients o de sèries limitades de casos²⁸⁻³¹. Els resultats disponibles indiquen una eficàcia relativa del tractament amb aquest grup de fàrmacs¹⁴.

Prevenió dels atacs aguts d'AEH a curt termini

Les dades disponibles corresponents a l'administració de Cinryze® en 91 procediments, semblen indicar la seva eficàcia en la prevenció preoperatòria dels atacs aguts d'AEH.

La literatura disponible sobre possibles comparadors per a aquesta indicació és molt limitada. S'ha estudiat l'ús profilàctic a curt termini de danazol en 12 pacients³² i de plasma fresc congelat en 6 pacients³³ sense aparició d'atacs aguts d'AEH després de procediments quirúrgics dentals.

BIBLIOGRAFIA

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027-36.
2. Weis M. Clinical review of hereditary angioedema: diagnosis and management. *Postgrad Med*. 2009;121(6):113-20.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(5):333-47.
4. Krassilnikova SI, Nikiforov YS, Craig TJ. Treatment of hereditary angioedema: current perspectives. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2(3):166-74.
5. Public summary of opinion on orphan designation. Human C1 inhibitor for the treatment of angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad desembre 2014]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006359.pdf
6. ¿Se pueden considerar afortunados los enfermos de angioedema hereditario? [pàgina a Internet]. Madrid: Asociación Española de Angioedema Familiar; 2011 [citad desembre 2014]. Disponible a: www.angioedema-aedaf.org/noticias.php
7. Roche O, Blanch A, Caballero T, López-Trascasa M. Registro español de pacientes con deficiencia de C1-inhibidor. *Immunologia*. 2005;24(4):407-8.
8. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):24.
9. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Clinical manifestations and pathogenesis of hereditary angioedema. Waltham, MA (US): UpToDate, Inc; 2011.
10. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1229-35.
11. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl):S51-131.
12. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422-41.
13. Dagen C, Craig TJ. Treatment of Hereditary Angioedema: items that need to be addressed in practice parameter. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):11.

14. Zuraw BL. HAE therapies: past present and future. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):23.
15. Cinryze 500 unidades polvo y disolvente para solución inyectable. Ficha técnica o resumen de las características del producto. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citad desembre 2014]. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/20110615103349/anx_103349_es.pdf
16. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22.
17. Assessment report. Cinryze. International Nonproprietary Name: C1 inhibitor, human. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010. [citad desembre 2014]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001207/WC500108898.pdf
18. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22.
19. Final Appraisal Recommendation (FAR) Inhibitor C1 Cinryze, Reference No 73. Llandough, Wales (United Kingdom): All Wales Medicines Strategy Group; March 2013.
20. Clinical Commissioning Policy: Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema; London (United Kingdom): NHS Commissioning Board; 2013.
21. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147-57.
22. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):395-402.
23. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):801-8.
24. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, Nuijens JH, Relan A, Visscher S, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):821-7.
25. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):532-41.
26. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, Riedl M, Li H, Craig T, Bloom BJ, Reshef A. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B₂ receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):529-37.
27. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):256-62.

28. Frank MM, Sergent JS, Kane MA, Alling DW. Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. A double-blind study. *N Engl J Med.* 1972;286(15):808-12.
29. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452-4.
30. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293-8.
31. Van Dellen RG. Long-term treatment of C1 inhibitor deficiency with epsilon-aminocaproic acid in two patients. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(12):1175-8.
32. Farkas H, Gyeney L, Gidofalvy E, Fust G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404-8.
33. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55(6):386-93.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu