

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**Inhibiteur de la C1 estérase recombinant  
CONESTAT ALFA**  
Nom commercial :  
**RUCONEST®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Novembre 2011  
Révision : Mai 2021

### INDICATIONS AMM

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ruconest-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ruconest-epar-product-information_fr.pdf)

- **Traitement des crises aiguës d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans présentant un angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.**

<b>Date AMM</b>	■ 28/10/2010 (adulte) ; 31/03/2016 (ext. AMM adolescent) ; 28/04/2020 (ext AMM enfant)
<b>Avis HAS/CT</b>	■ <u>09/03/2011</u> ; <u>19/09/2018</u> (réévaluation) ; <u>19/09/2018</u> (ext. AMM adolescent) ; <u>10/03/2021</u> (réévaluation enfants ≥ 2 à 14 ans)
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ JO <u>07/06/2011</u> (adulte) ; JO <u>19/10/2017</u> (adulte) ; JO <u>23/11/2018</u> (adolescent) ; JO <u>23/09/2020</u> (flacon + kit)
<b>Liste en sus</b>	■ JO <u>06/09/2011</u> (adulte) ; JO <u>12/04/2018</u> (adulte) ; JO <u>24/09/2020</u> (adolescent) ; JO <u>23/09/2020</u> (flacon + kit, adulte)
<b>Liste rétrocession</b>	■ Inscription liste : JO <u>15/03/2011</u> ; <u>26/10/2017</u> ; conditions de prise en charge : <u>05/07/2011</u> ; JO <u>23/09/2020</u> (flacon + kit)

#### - Population adulte :

► **Pertinence scientifique** : Efficacité et sécurité évaluées dans **deux études cliniques en double insu, randomisées et contrôlées contre placebo (1205 et 1304/ et leur phase d'extension en ouvert /1205 OLE et 1304 OLE)** et dans quatre études cliniques ouvertes. Efficacité démontrée par des **délais significativement plus courts** en termes de début du soulagement des symptômes et d'apparition de symptômes minimaux, et peu d'échecs thérapeutiques. Les résultats des études ouvertes **soutiennent l'utilisation répétée** de Ruconest® dans le traitement de crises d'angioedème ultérieures. Dans les **essais contrôlés randomisés**, 39/41 patients traités par Ruconest® ont obtenu un début de soulagement **dans les 4 heures**. Dans une **étude ouverte**, 114/119 crises traitées par une dose unique de 50 U/kg ont commencé à être soulagées dans les **4 heures**. Une dose supplémentaire de 50 U/kg a été administrée pour 13/133 crises (soit 10 %).

► **HAS/CT : Rapport d'évaluation du 25/07/2018** des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase, dont l'objectif était de **réévaluer le SMR et l'ASMR de certaines indications** des spécialités indiquées dans l'angioedème héréditaire. Les extensions récentes en pédiatrie pour Firazyr® et Ruconest® n'ont pas été incluses dans le champ de la réévaluation et feront l'objet d'avis séparés.

► **HAS/Avis CT du 19/09/2018** (réévaluation adulte) : **SMR important**. Compte tenu des données initiales qui avaient démontré une diminution du délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes vs placebo, des nouvelles données cliniques disponibles, des caractéristiques du conestat alfa (pouvant contenir des traces de protéines de lapin, ce qui induit des précautions à prendre préalablement à son administration dans un contexte d'urgence), la CT estime que **son appréciation précédente n'est pas modifiée** : **ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles chez l'adulte.

#### - Population adolescente :

► **Pertinence scientifique** : étude clinique de phase III (1310) vs placebo chez des patients âgés de plus de 13 ans sans analyse statistique prévue, avec une phase d'extension en ouvert, et de 3 analyses groupées d'études vs placebo (études 1304 et 1310 ; études 1205 et 1304 ; études 1205, 1304 et 1310) ne permettant pas de quantifier l'efficacité de Ruconest® avec suffisamment de robustesse.

► **HAS/Avis CT du 19/09/2018** (extension AMM chez l'adolescent) : **SMR important, ASMR V** (absence d'amélioration) par rapport aux autres traitements des crises aiguës d'AOH disponibles **chez l'adolescent**.

#### - Population pédiatrique :

► **HAS/Avis CT 10/03/2021** (réévaluation enfant de plus de 2 ans à 14ans) : **SMR important, ASMR V** (pas d'amélioration) → compte tenu des données cliniques disponibles, à savoir une étude de phase II, non

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :  
**Inhibiteur de la C1 estérase recombinant  
CONESTAT ALFA**

Nom commercial :  
**RUCONEST®**

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Novembre 2011  
Révision : Mai 2021

comparative, ouverte, ayant inclus 20 enfants âgés de 5 à 14 ans, ne permettant pas de quantifier spécifiquement l'efficacité de RUCONEST (conestat alpha) chez l'enfant âgé de 2 ans et plus par rapport aux alternatives disponibles ; des caractéristiques du conestat alpha (précautions à prendre préalablement à son administration dans un contexte d'urgence en raison de potentielles traces de protéines de lapin); du besoin médical couvert par les alternatives disponibles bien que celles-ci soient exposées à une situation de rupture d'approvisionnement.

► **Pertinence scientifique** : étude de phase II C1-1209, en ouverte et à un seul bras, chez 20 enfants atteints d'AOH de 5 à 14 ans. Efficacité démontrée par des délais de début de soulagement des symptômes similaires aux résultats obtenus chez l'adulte et l'adolescent : 64/67 crises (soit 96%) traitées par une dose unique de 50 U/kg ont commencé à être soulagées dans les 4 heures. Une dose supplémentaire de 50 U/kg a été administrée pour 3/73 crises (soit 4 %). Pas de données cliniques chez l'enfant de 2 à 4 ans, l'extrapolation de l'efficacité dans cette tranche d'âge est acceptée sur la base de la connaissance du mécanisme d'action, du modèle PK de population et des données cliniques disponibles à partir de 5 ans.

*Bernstein JA et al, 2017 (études 1304, 1205) ; Cicardi M et al, 2012 ; Costantino G et al, 2012 ; Li HH et al, 2015 ; Plosker GL, 2012 ; Hack CE et al, 2011 ; Riedl MA et al, 2014, 2017 ; Varga L et al, 2011 ; Zuraw B et al, 2010.*

### Références bibliographiques

Bernstein JA, Relan A, Harper JR et al. Sustained response of recombinant human C1 esterase inhibitor for acute treatment of hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118: 452-5.

Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B; HAWK (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):147-57.

Costantino G, Casazza G, Bossi I, Duca P, Cicardi M. Long-term prophylaxis in hereditary angio-oedema: a systematic review. *BMJ Open*. 2012 Jul 11;2(4). pii: e000524.

Hack CE, Relan A, van Amersfoort ES, Cicardi M. Target levels of functional C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Allergy* 67 (2012) 123-130, 2011.

Li HH, Moldovan D, Bernstein JA et al. Recombinant human-C1 inhibitor is effective and safe for repeat hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 417-23.

Plosker, Greg L. Recombinant Human C1 Inhibitor (Conestat Alfa): In the Treatment of Angioedema Attacks in Hereditary Angioedema. *Biodrugs*: 1 October 2012 - Volume 26 - Issue 5 - pp 315-323.

Riedl MA, Bernstein JA, Li H, Reshef A et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor relieves symptoms of hereditary angioedema attacks: Phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:163-9.

Riedl MA, Li HH, Cicardi M et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for acute hereditary angioedema attacks with upper airway involvement. 2017; 38: 462-6.

Varga L, Farkas H. rhC1INH: a new drug for the treatment of attacks in hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *Expert.Rev.Clin.Immunol*. 7(2), 143-153 (2011).

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;126:821-7.