

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ICATIBANT C01EB19  
(FIRAZYR®)**

**Presentata da** Prof. P.E.Manconi – Direttore S.C. Medicina Interna, allergologia ed immunologia clinica -  
AOU Cagliari

**In data** aprile 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*“Icatibant è un antagonista altamente specifico e potente del recettore B2 della bradichinina, che viene somministrato per via sottocutanea. E' la prima sostanza che agisce direttamente sul fattore centrale di sviluppo dell'angioedema ”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'angioedema ereditario (HAE) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, causata nella maggior parte dei casi (angioedema ereditario 1) da mutazioni del gene del C1 esterasi inibitore che è il principale regolatore della via classica di attivazione del complemento, in casi più rari (angioedema ereditario 2) è dovuto a mutazioni del fattore XII del complemento e mostra un significativo peggioramento della sintomatologia con l'esposizione agli estrogeni. Esiste anche una terza variante il cui gene non è stato identificato. L'HAE colpisce una persona ogni 10-50 mila nel mondo, senza differenze di etnia, di età e di sesso. L'HAE è riconosciuto come malattia rara. L' HAE 1 si suddivide a sua volta nel tipo I, nel quale la mutazione determina una riduzione dei livelli di C1INH, e nel tipo II, nel quale la mutazione determina un disfunzionamento della proteina. Gli attacchi di HAE sono mediati dal rilascio di peptici vasoattivi, fra cui la bradichinina..

La bradichinina è un peptide appartenente al gruppo delle chinine, ed i suoi effetti comprendono vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, contrazione delle cellule muscolari lisce non vascolari e dolore. Finora sono state identificati due recettori della bradichinina B1 e B2, nella patogenesi dell'angioedema è di rilievo solo il recettore B2 della bradichinina. Gli edemi caratteristici dell'HAE si manifestano soprattutto a livello della cute (faccia, arti), a livello intestinale, genitale e, particolarmente pericolosi, a livello di bocca, lingua, laringe.

Gli edemi sono spesso accompagnati da dolore (articolare, addominale), la frequenza e la localizzazione degli attacchi non sono prevedibili, perché variano da soggetto a soggetto, per lo stesso soggetto nell'arco della vita e all'interno dello stesso nucleo familiare.

Lo sviluppo degli edemi nell'HAE è progressivo e raggiunge il suo massimo in 12-36 ore. Se non bloccati farmacologicamente, gli edemi regrediscono dopo 2-5 giorni. Ciascuna localizzazione è preceduta da segnali tipici. Nel caso di edemi alla cute e alle mucose, da formicolii; nel caso dell'intestino, da crampi, nausea, vomito o diarrea; nel caso della localizzazione a bocca e laringe, da tosse, raucedine e progressiva difficoltà a respirare. E' quindi essenziale che l'attacco acuto di HAE venga bloccato tempestivamente. Il rischio maggiore si ha negli edemi oro-laringei, per l'elevato rischio di soffocamento. Ancora oggi, la mortalità da attacco acuto laringeo è pari al 30%, il 50% di chi soffre di HAE è destinato a soffrire, almeno una volta nella vita, di un attacco laringeo.

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il trattamento corrente dei pazienti con angioedema ereditario include il trattamento degli attacchi acuti e la profilassi a lungo termine.

La terapia dell'attacco acuto di HAE si è basata finora sulla somministrazione, per via endovenosa, di C1INH, estratto e purificato da plasma di donatori sani che è in grado di dare un rapido sollievo dei sintomi in 30-60 minuti.

I trattamenti profilattici possono essere di due tipi:

- a lungo termine, quando il paziente è colpito da più di un attacco al mese o presenta disabilità per più di 5 giorni al mese o storia di attacchi con compromissione delle vie respiratorie;
- a breve termine, prima di un intervento chirurgico elettivo.

Per il trattamento a lungo termine sono raccomandati androgeni sintetici attenuati (danazolo e stanozolo) o come seconda scelta gli agenti antifibrinolitici (acido tranexamico), per pazienti che non possono usare le prime due classi di farmaci viene raccomandato l'uso di C1INH plasmatico. Nel trattamento prima di un intervento chirurgico viene raccomandato l'utilizzo di C1INH plasmatici 24 ore prima dell'intervento chirurgico o in alternativa la somministrazione degli agenti antifibrinolitici o degli androgeni attenuati per 5 giorni prima e 2 giorni dopo l'intervento.

### **3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

#### **Indicazioni**

Icatibant è indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) in pazienti adulti (con carenza di C1INH).

E' classificato ai fini della rimborsabilità in classe H.

#### **Somministrazione**

Icatibant viene somministrato per via sottocutanea preferibilmente nell'area dell'addome e secondo le indicazioni di un professionista sanitario, può essere autosomministrato o essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente solo dopo essere stati addestrati nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un professionista sanitario.

La dose raccomandata è una singola iniezione sottocutanea di Firazyr 30 mg, nella maggior parte dei casi una singola iniezione è sufficiente a trattare un attacco. In caso di sollievo non sufficiente o di una recidiva della sintomatologia, dopo 6 ore è possibile somministrare una seconda dose. Se la seconda dose non attenua i sintomi in modo sufficiente o se si osserva ancora una recidiva, dopo altre 6 ore è possibile somministrare una terza dose. In un periodo di 24 ore non devono essere somministrate più di tre dosi di Firazyr.

Negli studi clinici non sono state somministrate più di 8 iniezioni al mese.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di Icatibant sono state valutate in tre studi, un primo studio di dose-finding a cui hanno poi fatto seguito due studi clinici di fase III (FAST 1 e 2).

Lo studio (1) di fase II, non controllato, ha valutato il dosaggio ottimale del farmaco e due diverse vie di somministrazione: endovenosa e sottocutanea. E' stato condotto su 15 pazienti con angioedema ereditario documentato, con almeno un attacco negli ultimi 3 mesi e una media di 20 attacchi acuti di annui localizzati su braccia, gambe, addome, area periorale e periorbitali. Gli attacchi erano da moderati a gravi e sono stati esclusi i pazienti con localizzazione laringea. Il disegno dello studio comprendeva 5 gruppi ai quali era somministrato Icatibant in singola infusione endovenosa o sottocutanea nei seguenti dosaggi:

- gruppo 1, somministrazione i.v. di Icatibant 0,4mg/kg dopo 2 ore;
- gruppo 2, somministrazione i.v. di Icatibant 0,4mg/kg dopo 0,5 ore;
- gruppo 3, somministrazione i.v. di Icatibant 0,8mg/kg dopo 0,5 ore;
- gruppo 4, somministrazione s.c. nella zona addominale di Icatibant 30 mg;
- gruppo 5, somministrazione s.c. nella zona addominale di Icatibant 45 mg;

Lo studio ha valutato il dolore insorto durante gli attacchi cutanei e addominali attraverso la scala VAS, immediatamente prima dell'infusione ed iniezione e 4 ore dopo. Sono stati raccolti i campioni di sangue per la misurazione dei valori di bradichinina prima e dopo 4 ore dalla somministrazione di Icatibant. Gli eventi avversi sono stati registrati dalla somministrazione fino a 120 ore dalla fine della somministrazione i.v. o s.c.. E' stata valutata anche la tollerabilità locale sul sito di infusione o iniezione. Il tempo medio di inizio del sollievo del sintomo è stato rispettivamente di 1.50, 1.42 e 1.13 ore nei gruppi 1, 2 e 3 (12 attacchi) e 0,58 e 0,45 ore nei gruppi 4 e 5 (8 attacchi). Il miglioramento dei sintomi dal vaseline a 4 ore dopo il trattamento era simile nei gruppi con somministrazione i.v. e s.c., con una differenza media di valori di scala VAS rispettivamente di 5.31, 1.92 e 5.61 nei gruppi 1, 2 e 3 e 3.15 e 4.31 nei gruppi 4 e 5. La differenza media (<95% CI) nella scala VAS dopo 4 ore era 4.11 in tutti i 15 pazienti trattati ( $p<0.01$ ).

Lo studio ha dimostrato che la somministrazione più appropriata di Icatibant nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema ereditario è la somministrazione sottocutanea alla dose di 30 mg.

Sulla base del primo studio, efficacia e sicurezza di Icatibant sono state valutate in due studi multicentrici di fase III "For Angioedema Subcutaneous Treatment" (FAST 1 e 2) (2), doppio cieco, randomizzati su pazienti con angioedema ereditario documentato che presentavano attacchi cutanei ed addominali, con punteggio della scala VAS prima del trattamento  $\geq 30$  mm.

Nello studio FAST 1 sono stati esaminati 178 pazienti, arruolati 64 e di questi sono stati randomizzati 56 pazienti 1:1 a ricevere Icatibant (27 pazienti 30 mg s.c. e placebo (29 pazienti)), i pazienti con edema faringeo sono stati trattati in aperto ( $n=8$ ).

Nello studio FAST 2 sono stati esaminati 247 pazienti, arruolati 77 e di questi sono stati randomizzati 74 pazienti 1:1 a ricevere Icatibant (36 pazienti 30 mg s.c. o acido tranexamico (38 pazienti) alla dose di 3 g al giorno per 2 giorni, i pazienti con edema faringeo sono stati trattati in aperto ( $n=3$ ).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'endpoint primario era il tempo medio intercorso tra la somministrazione del farmaco e l'inizio del sollievo clinicamente rilevante di 3 sintomi (rigonfiamento e dolore cutaneo, dolore addominale), se l'attacco coinvolgeva più siti veniva considerato per ciascun paziente il sintomo principale. E' definito sollievo clinicamente rilevante quando il decremento nella scala VAS è pari a 20 o 30 mm, a seconda della gravità iniziale del sintomo. I sintomi erano valutati dai pazienti sulla scala VAS, a intervalli di 30 minuti tra 1 e 4 ore. Endpoint secondari comprendevano il tempo medio di miglioramento dei sintomi a 4 ore, valutazione globale di tutti i sintomi da parte dello sperimentatore, tempo necessario per il completo sollievo del sintomo.

Nello studio FAST 1 l'endpoint primario era di 2.5 ore nel gruppo icatibant e 4,6 ore nel gruppo placebo ( $p=0,14$ ), nel FAST 2 era 2.0 ore con icatibant e 12.0 con acido tranexamico ( $p<0.001$ ). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il tempo medio di completo sollievo dai sintomi era 8,5 con icatibant vs 19.4 con placebo ( $p<0.08$ ) in FAST 1 e 10.0 ore con icatibant vs 51.0 ore con acido tranexamico ( $p<0.001$ ) nel FAST 2. La percentuale di pazienti con sollievo clinicamente significativo del sintomo indice a 4 ore dopo la somministrazione del trattamento era 67% con il farmaco in studio vs 46% con placebo nel FAST 1 ( $p=0.18$ ) e rispettivamente 80% e 31% nel FAST 2 ( $p<0.001$ ).

Il tempo medio per un primo miglioramento del sintomo indice era significativamente più corto con icatibant rispetto al placebo in FAST 1 valutato dai pazienti (0.8 vs 16.9 ore,  $p<0.001$ ) o dallo sperimentatore (1.0 vs 5.7 ore,  $p<0.001$ ), così anche in FAST 2 (0.8 vs 7.9 ore,  $p<0.001$  valutazione del paziente, 1.5 vs 6.9 ore,  $p<0.001$  valutazione dello sperimentatore).

Considerando esclusivamente solo gli attacchi laringei sono stati trattati in aperto 11 pazienti. Nello studio FAST 2 il tempo medio di regressione del sintomo è stato di 1 ora mentre per lo studio FAST 1 tale dato non è disponibile, viene solo riportato che dopo 4 ore 7 pazienti non manifestavano sintomi e 1 riportava sintomi moderati.

Dai risultati degli studi FAST 1 e 2 icatibant si è dimostrato più efficace dell'acido tranexamico ma non del placebo, nel FAST 1 l'endpoint primario non ha raggiunto la significatività statistica. Anche per gli endpoint secondari mentre icatibant si è dimostrato più efficace dell'acido tranexamico in tutti, nel confronto col placebo nel FAST 1 per la maggior parte non è stata raggiunta la significatività statistica.

Non sono stati riportati eventi avversi legati all'uso del farmaco e nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa degli eventi avversi. La maggior parte dei pazienti hanno riportato reazione nel sito di iniezione, che era generalmente di lieve o moderata gravità e dopo un breve periodo si è risolta spontaneamente.

Una possibile spiegazione, secondo gli autori, per il FAST 1 che non ha raggiunto la significatività statistica dell'endpoint principale potrebbe essere il fatto che è stato costruito sulla base dell'ipotesi che la differenza media del tempo di sollievo, clinicamente rilevante, del sintomo indice avrebbe dovuto essere di 5.5 ore, mentre la differenza reale era di 2.1 ore.

\*scala VAS – rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore che un paziente crede di avvertire, tramite una linea, solitamente lunga 10 cm, di cui un'estremità rappresenta l'assenza di dolore, mentre l'altra rappresenta il massimo dolore.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto con C1 inibitore plasmatici C1INH), raccomandato in prima linea per il trattamento acuto. Il C1 inibitore (Berinert P) al momento è l'unico farmaco con indicazione di utilizzo registrata per la popolazione pediatrica.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Icatibant rispetto al C1 inibitore ha il vantaggio di non essere un derivato del plasma e di poter essere somministrato per via sottocutanea, l'ultimo aggiornamento della scheda tecnica prevede anche l'autosomministrazione. Icatibant è pronto all'uso e non deve essere conservato in frigorifero a differenza del C1 inibitore.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Dosaggio trattamento	Classe	Costo ex- factory	Costo al pubblico*	Costo per trattamento
ICATIBANT (FIRAZYR) sc 30 mg/3 ml	30 mg	H	1.529,76	2.524,70 euro	1.529,76
C1 INIBITORE (BERINERT-P**) ev fl polv 500UI	20UI/kg, 1400 UI per individuo di 70 Kg (3 confezioni)	A, PT, PHT		924,23 euro	1.857,70- 1.386,34***

\*da CFO aggiornato al 10.05.2011.

\*\* con Determinazione AIFA n. 1619 del 15 marzo 2010 è stata autorizzata l'immissione in commercio in Italia.

\*\*\* costo calcolato sul prezzo al pubblico con l'ipotesi di sconto dal 33% al 50% per le strutture pubbliche.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**  
☒ proposta di inserimento **non accolta**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Nello studio vs placebo Icatibant non ha raggiunto la significatività statistica sull'endpoint primario rispetto al placebo, nello studio vs acido tranexamico icatibant si è dimostrato più efficace, ma è necessario precisare che l'acido tranexamico non è indicato negli attacchi acuti di angioedema ereditario

**9. BIBLIOGRAFIA**

1. Bork K. et al. – Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant) J. allergy Clin Immunol. – 2007; 119: 1497-503;
2. Cicardi M. et al. – Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema – The New England Journal of Medicine 363; 6 2010;
3. DeeKs D.E. et al. – Icatibant – Drugs 2010; 70 (1): 73-81;
4. Bas M. et al. - Nonallergic angioedema: role of bradykinin – Allergy 2007; 62: 842-856;
5. Agostoni A. et al. – Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond – The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol 114 n. 3, sep. 2004;
6. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Firazyr;
7. Dialogo sui Farmaci 2/2010;