

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI INIBITORE DELLA C1 ESTERASI UMANA B02AB03 (BERINERT®)

Presentata da Commissione per il Prontuario Terapeutico Regionale

In data maggio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi)

“confronto con il farmaco Icatibant”.

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.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

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

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

L'inibitore della C1 esterasi umana è indicato nel trattamento degli episodi acuti di angioedema ereditario (AEE) di tipo I e II.

E' classificato ai fini della rimborsabilità in classe A, PHT.

Somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza di trattamenti con l'uso di inibitore della C1 esterasi. Posologia adulti e bambini: 20 UI per Kg di peso corporeo.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La sicurezza e l'efficacia di C1 inibitore per il trattamento degli attacchi di angioedema ereditario addominale o facciale sono state dimostrate con uno studio di dose finding (Berinert-R) su 124 pazienti (età 6-72 anni), in doppio cieco, prospettico, multicentrico condotto in più Nazioni, per gruppi paralleli. I pazienti, con episodi di attacchi addominali e facciali, sono stati randomizzati in tre bracci a ricevere una dose singola, per iniezione endovenosa, di:

1. Berinert 10 UI/kg di peso corporeo;
2. Berinert 20 UI/kg di peso corporeo;
3. placebo;

Endpoint primario dello studio era confrontare il tempo di inizio del sollievo dai sintomi di un attacco facciale o addominale nelle due diverse dosi di Berinert e nel placebo.

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

Era possibile somministrare una seconda dose di Berinert 10UI/kg o 20 UI/kg o placebo se entro quattro ore dalla prima somministrazione non si aveva adeguato sollievo dai sintomi, questi pazienti erano poi classificati "non responders". I risultati dello studio dimostrano che i pazienti trattati con Berinert 20UI/kg hanno avuto un decremento significativo del tempo di inizio del sollievo dei sintomi rispetto al placebo (tempo medio 0,5 h vs 1,5 h, $p=0,0025$), mentre non ci sono state differenze statisticamente significative del dosaggio da 10UI/kg vs placebo ($p=0,273$). Il tempo medio di risoluzione totale dei sintomi è stato di 4,9 h vs 7,8 h nel placebo ($p=0,0237$). Per quanto riguarda la sicurezza la percentuale di pazienti che hanno avuto eventi avversi entro 4 ore dopo l'inizio del trattamento è stata di 19,6% nel gruppo Berinert 20UI/kg e 43,9% nel gruppo placebo, gli episodi di vomito sono stati molto più frequenti nel gruppo placebo rispetto al gruppo Berinert 20UI/kg (0,8 vs 0,1, $p=0,0329$).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto tra C1 inibitore (C1INH) e Icatibant, altro farmaco indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario, Icatibant può essere utilizzato solo in pazienti con carenza di C1INH.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il C1 inibitore (Berinert P) al momento è l'unico farmaco autorizzato anche nella popolazione pediatrica.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Dosaggio trattamento	Classe	Costo ex- factory	Costo al pubblico*	Costo per trattamento (calcolato sul prezzo ex-factory)
ICATIBANT (FIRAZYR) sc 30 mg/3 ml	30 mg	H	1529,76	2.524,70 euro	1529,76
C1 INIBITORE (BERINERT-P**) ev fl polv 500UI	20UI/kg, 1400 UI per individuo di 70 Kg (3 confezioni)	A, PHT		924,23 euro	1386, 34***

*da CFO aggiornato al 30.05.2011.

** 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 del 50% per le strutture pubbliche.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

E' confermato l'inserimento di C1-inibitore già presente in PTR come farmaco estero prima dell'AIC dell'AIFA.

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici di C1 inibitore vs placebo dimostrano l'efficacia del trattamento, al momento non sono disponibili studi clinici di confronto con Icatibant, altro farmaco indicato nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema ereditario, inoltre C1 inibitore è l'unico farmaco autorizzato anche nella popolazione pediatrica e ha un costo inferiore rispetto all'Icatibant.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Berinert IV FL 500UI;
2. MICROMEDEX - DRUGDEX Evaluations;
3. Choi G *et al.* – Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks – Transfusion 2007, 47(6): 1028-1032;
4. Craig TJ *et al.* – Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks – J. Allergy Clin. Immunol 2009; 124 (4): 801-808;
5. Zuraw BL *et al.* – Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema – N. Engl. J. Med. 2010; 363 (6): 513-522.