

**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** dicembre 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*“richiesta di revisione della decisione della Commissione PTR di non inserimento in PTR in seguito alla pubblicazione dello studio FAST 3”.*

**1. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

L'efficacia clinica di Icatibant è stata valutata in tre studi controllati di fase III: “For Angioedema Subcutaneous Treatment “ FAST 1, 2 e 3. Nello studio FAST 1 Icatibant vs placebo non è stata raggiunta la significatività statistica, mentre nello studio FAST 2 Icatibant ha dimostrato efficacia superiore vs acido tranexamico nell'endpoint primario, ma è necessario precisare che l'acido tranexamico non è indicato negli attacchi acuti di angioedema.

Lo studio FAST 3 (doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico) è stato disegnato per valutare efficacia e sicurezza di icatibant rispetto al placebo quando somministrati per via sottocutanea. Nello studio sono stati arruolati in totale 98 pazienti, di cui 88 per la valutazione in cieco (attacchi addominali e/o cutanei) e 10 per la fase in aperto (attacchi laringei). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una singola iniezione sottocutanea di icatibant 30 mg (n=43) o placebo (n=45). In trattamento era somministrato con un'unica iniezione sottocutanea non oltre le 6 ore successive ad un attacco acuto addominale e/o cutaneo, per la valutazione era usata la scala analogica VAS su 100 mm con un punteggio minimo  $\geq 30$  mm, per la valutazione degli attacchi laringei era usata la scala VAS su 5 punti, 0 per assenza di sintomi, 4 per sintomi molto severi. Icatibant era somministrato per singola iniezione sottocutanea non oltre 6 ore successive ad un attacco acuto addominale e/o cutaneo. I soggetti eleggibili con gravi sintomi laringei erano randomizzati ma trattati in aperto.

L'endpoint primario era il tempo, valutato soggettivamente, impiegato per ridurre la gravità dei sintomi degli attacchi cutanei e/o addominali attraverso la scala VAS, l'endpoint primario era definito come la riduzione del 50% del punteggio pretrattamento nei 3 sintomi compositi (rigonfiamento e dolore cutaneo, dolore addominale) mantenuta per tre misurazioni successive, se l'attacco coinvolgeva più siti veniva considerato per ciascun paziente il sintomo principale. Endpoints secondari comprendevano il tempo medio di insorgenza dei sintomi, il tempo medio per una remissione quasi completa dei sintomi, il tempo medio dall'inizio del miglioramento dei sintomi iniziali valutati attraverso il soggetto e lo sperimentatore, etc...

Per quanto riguarda gli attacchi laringei sono stati trattati in aperto 10 pazienti, e venivano valutati con valutazione soggettiva il tempo medio per la riduzione del 50% dei 5 sintomi compositi nella scala VAS dal

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

punteggio pretrattamento compositi (rigonfiamento e dolore cutaneo, dolore addominale, difficoltà a deglutire e cambiamento della voce VAS-5).

Lo studio ha dimostrato che per quanto riguarda il tempo medio di sollievo dai sintomi di attacchi cutanei e/o addominali era significativamente più breve per icatibant (2 ore) rispetto al placebo (19,8 ore,  $p<0.001$ ), la riduzione media nel punteggio VAS-3 era significativamente maggiore per icatibant da 1 ora dopo il trattamento ( $p=0.003$  vs placebo) ed era mantenuto per 8 ore.

Il tempo medio (95% CI) di insorgenza del sollievo dai sintomi era più breve per icatibant (1,5 ore) rispetto al placebo (18,5 ore  $p<0.001$ ). Per quanto riguarda gli attacchi laringei (analisi popolazione ITT), la media dei tempi di insorgenza di sollievo dai sintomi era 2,5 ore.

L'analisi dello studio relativamente alla sicurezza ha rilevato che 43 dei 98 soggetti trattati (43,9%) ha sperimentato almeno una reazione avversa durante lo studio, specificatamente il 41,3% dei soggetti che avevano ricevuto icatibant e il 52,2% dei soggetti che ricevevano placebo. Gli effetti avversi includevano: diarrea, nausea, dispepsia, mal di testa, elevati livelli di alanina amminotransferasi e eritema nel sito di iniezione nel gruppo icatibant e mal di testa e prurito nel sito di iniezione nel gruppo placebo. Non ci sono stati eventi avversi gravi e morti farmaco correlate nei soggetti trattati con icatibant.

\*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.

### 2. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto con C1 inibitore plasmatico C1INH, raccomandato in prima linea per il trattamento acuto. Il C1 inibitore (Berinert P) è già inserito in PTR ed al momento è l'unico farmaco con indicazione d'uso nella popolazione pediatrica e per la profilassi prima degli interventi chirurgici.

### 3. 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.

### 4. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Dosaggio trattamento	Classe	Costo ex-factory	Costo al pubblico*	Costo per trattamento (calcolato sul prezzo ex-factory)
ICATIBANT (FIRAZYR)	30 mg	H	1529,76	2.524,70 euro	1529,76

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

sc 30 mg/3 ml					
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	1386,34

\*\* 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

- ☒ proposta di inserimento **accolta** con **monitoraggio per un anno**  
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**  
☐ proposta di inserimento **non accolta**

### MOTIVAZIONI

Icatibant rispetto al C1 inibitore ha il vantaggio di non essere un derivato del plasma e di poter essere somministrato per via sottocutanea e non deve essere conservato in frigorifero

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Bork K. et al. – Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptot-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;
8. Lumry W.R., Henry Li H., Levy R.J., Potter P.C., Farkas H., Moldovan D., Riedl M., Li H., Craig T., Bloom J.B., 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 – Annals of Allergy, Asthma & Immunology vol. 107, December 2011.