

Documento PTR n.141 relativo a:

**FARMACI CON INDICAZIONE
NEL TRATTAMENTO E/O PROFILASSI
DEGLI ATTACCHI ACUTI
DI ANGIOEDEMA EREDITARIO (AEE):
*INIBITORI DELLA C1 ESTERASI (DA PLASMA UMANO)
ED ICATIBANT***

*Settembre 2011
Agg. Novembre 2013
Agg. Novembre 2017*

INIBITORE UMANO DELLA C1 ESTERASI (C1-INH)

Indicazioni registrate:

C1-INH da plasma umano (Berinert®): Angioedema ereditario di tipo I e II (HAE). Trattamento e profilassi pre-intervento degli episodi acuti.

C1-INH da plasma umano (Cinryze®): Trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in adulti e adolescenti con angioedema ereditario (AEE). Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti e adolescenti, con attacchi gravi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto.

C1-INH da DNA ricombinante (conestat alfa, Ruconest®): trattamento degli attacchi acuti di angioedema in adulti con angioedema ereditario (HAE) secondario a deficienza dell'inibitore dell'esterasi C1.

ATC: B06AC01 (C1-INH da plasma umano o nanofiltrato da plasma umano), B06AC04 (C1-INH da DNA ricombinante - conestat alfa)

Classe di rimborsabilità e regime di fornitura:

C1-INH da plasma umano: A, RR, PT* (su template AIFA per Cinryze®), PHT

*il flacone da 1.500 UI di C1-INH da plasma umano non richiede il PT

Conestat alfa: C, RR

Procedura registrazione: mutuo riconoscimento per Berinert® e centralizzata per Cinryze® e per Ruconest®.

Confezioni disponibili e prezzo** (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 42 del 15 ottobre 2013)

| Berinert® | Cinryze® |
|--|--|
| 500 UI soluz. iniett. per infusione ev 1 flac. + 1 flac. solv. 10 ml 560,00 €** | 500 UI soluz. iniett. per infusione ev 2 flac. + 2 flac. solv. 5 ml 1.200 €** |
| 1.500 UI soluz. iniett. per infusione ev 1 flac. + 1 flac. solv. 3 ml 1.680 €** | |

**Prezzo ex factory (IVA esclusa)

***il conestat alfa è classificato in classe C, pertanto non viene preso in considerazione nella presente valutazione

ICATIBANT

Indicazioni registrate: terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (AEE) negli adulti (con carenza di inibitore esterasi C1).

ATC: B06AC02

Classe di rimborsabilità e regime di fornitura: H, RR

Procedura registrazione: centralizzata.

Confezioni disponibili e prezzo (fonte FARMADATI)

30 mg soluzione iniettabile uso sottocutaneo siringa preriempita 3 ml 1.529,75 €**

** Prezzo ex factory (IVA esclusa)

Trattamento di riferimento disponibile

L'angioedema ereditario (AEE) è una malattia rara con una prevalenza stimata di 1:10.000 -1: 50.000, che si manifesta in tre differenti forme (tipo I, II e III). In particolare, le forme I e II che rappresentano la quasi totalità dei casi, sono causate da una mutazione del gene che codifica per l'inibitore della C1 esterasi (C1-

INH), con conseguenti deficit quantitativi e/o funzionali di tale proteina. Il C1-INH è coinvolto nei seguenti processi a cascata: via intrinseca della coagulazione, cascata del complemento e nell'inibizione della formazione di bradichinina, sostanza vasoattiva che aumenta la permeabilità vascolare, nella cascata da contatto (vedi fig.1).¹

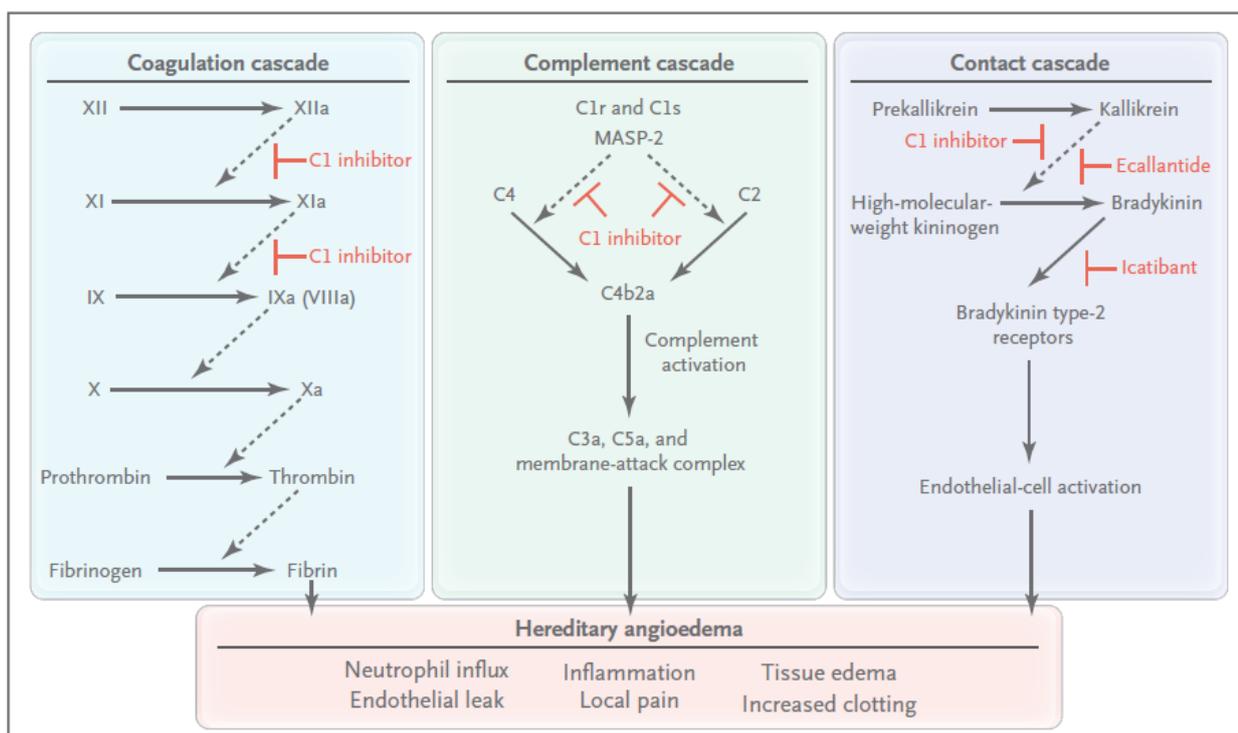


Fig. 1 Alterazione della regolazione della cascata della coagulazione, del complemento e da contatto (adattata da Morgan BP NEJM 2010;363:581-3). Nell'edema angioneurotico ereditario la carenza/malfunzionamento del C1 inibitore dell'esterasi che controlla l'attivazione delle cascate della coagulazione, del complemento e da contatto ha come conseguenza l'attivazione della coagulazione, l'attivazione del complemento e la produzione di bradichinina responsabili delle tipiche manifestazioni cliniche. Il ripristino di C1 inibitore ristabilisce l'omeostasi e contribuisce alla scomparsa della sintomatologia. Ecallantide ed icatibant bloccano la formazione di bradichinina, sostanza vasoattiva, nella cascata da contatto ma non agiscono sulla cascata del complemento e della via intrinseca della coagulazione. Le frecce tratteggiate indicano le vie di attivazione enzimatica delle cascate; le barre a T i punti di inibizione del C1-INH, di icatibant e di ecallantide.

La carenza quantitativa e/o funzionale di C1-INH porta a un'incontrollata permeabilità vascolare con attacchi ricorrenti e imprevedibili di angioedema che interessano in genere le estremità, il tratto gastrointestinale, gli organi genitali, il viso, l'orofaringe e la laringe.² L'edema laringeo può avere diversi gradi di gravità fino a causare un esito fatale.³

Gli attacchi, di durata variabile fra le 48 e le 96 ore, possono manifestarsi per cause ignote, sono stati identificati alcuni possibili fattori scatenanti quali stress, infezioni, traumi, mestruazioni, gravidanza o uso di farmaci come gli ACE inibitori, gli estrogeni ecc.

Le Consensus nazionali e internazionali più recenti⁴⁻⁷ sulla diagnosi e trattamento dell'AEE riportano le raccomandazioni sia per quanto riguarda il trattamento degli attacchi acuti che per la profilassi a breve termine in occasione di interventi o manovre a rischio che la profilassi a lungo termine degli attacchi acuti.

Terapia degli attacchi acuti

In base alle raccomandazioni gli **attacchi acuti vanno trattati** quanto più precocemente possibile.

C1-INH ed icatibant rappresentano i farmaci di scelta. Antistaminici, corticosteroidi o adrenalina hanno scarsa efficacia ed il loro utilizzo è da riservare a situazioni in cui non sono disponibili i farmaci di scelta.

Profilassi pre-procedura in caso di interventi minori (es. procedure dentarie)

Non tutte le Consensus concordano nel raccomandarla routinariamente, a condizione che sia, tuttavia, disponibile il C1-INH per il trattamento dell'attacco acuto qualora questo si verifichi. Quando è presente un'anamnesi positiva per un attacco acuto in occasione di un intervento della stessa tipologia, la profilassi con C1-INH è, invece, universalmente raccomandata. Solo in caso di non disponibilità immediata di C1-INH e in assenza di un'anamnesi positiva per un attacco acuto gli antiandrogeni

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

(danazolo) o l'acido tranexamico possono essere di scelta.

Profilassi pre-procedura in caso di interventi maggiori

La profilassi viene raccomandata di routine; il farmaco di scelta è il C1-INH somministrato prima dell'intervento (comunque non oltre 6 ore prima).

Profilassi a lungo termine

Deve essere presa in considerazione se il paziente ha avuto più di un attacco acuto grave nell'arco di un mese e se il trattamento per gli attacchi non è stato sufficientemente efficace. Le possibili opzioni sono rappresentate da: C1-INH (somministrato con frequenza bisettimanale) oppure dagli antiandrogeni o dall'acido tranexamico (utilizzati però al di fuori delle indicazioni registrate).

Prodotti disponibili e loro meccanismo d'azione

Il trattamento dell'angioedema ereditario può avvenire fornendo al paziente il C1-INH per supplire alla carenza e/o malfunzionamento dello stesso, oppure, inibendo l'attività della bradichinina prodotta in eccesso, al fine di contrastarne gli effetti di incontrollata permeabilità vascolare ed il conseguente angioedema.

Il **C1-INH** è una proteina del plasma antiangioedema che regola i sistemi a cascata sopradescritti, tramite l'inibizione della C1 esterasi (vedi Fig. 1). Sono disponibili in commercio 3 prodotti a base di C1-INH:

- un concentrato da plasma di donatori controllati ottenuto mediante un processo che prevede diversi passaggi cromatografici e di precipitazione, la pastorizzazione e la liofilizzazione (Berinert®);
- un concentrato da plasma di donatori controllati ottenuto attraverso un processo che prevede diversi passaggi cromatografici e di precipitazione, la pastorizzazione, la filtrazione con membrane con pori di 15 nm (nanofiltrato) e la liofilizzazione (Cinryze®).
- un prodotto liofilizzato a base dell'analogo del C1-INH ottenuto mediante tecnologia a DNA ricombinante (rhC1-INH - conestat alfa)

Indipendentemente dal processo di produzione, tutti i prodotti a base di C1-INH devono essere somministrati per via endovenosa (vedi Allegato 1).

L'**icatibant** è un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina. Si tratta di un decapeptide sintetico con una struttura simile a

quella della bradichinina, ma con 5 aminoacidi non-proteinogenici.

Disponibilità in PTR ed obiettivi della valutazione

Il PTR comprende tutti i farmaci con indicazione nel trattamento e/o profilassi degli attacchi acuti di angioedema ereditario rimborsati dal SSN.

Obiettivo dell'attuale aggiornamento della relativa scheda di valutazione è quello di recepire la estensione delle indicazioni del C1-INH (Berinert®) alla profilassi pre-procedura degli attacchi acuti di AEE.

La presente Scheda NON prende in considerazione il conestat alfa in quanto il farmaco non è rimborsato dal SSN.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

C1-INH:

Concentrato da plasma umano (Berinert®)

È autorizzato e rimborsato per il **trattamento** degli attacchi acuti di AEE sia negli adulti che nei pazienti pediatrici. Inoltre, nel 2016 AIFA ne ha approvato la rimborsabilità anche per la estensione delle indicazioni alla **profilassi pre-procedura** degli attacchi acuti.

Trattamento degli attacchi acuti. I dati clinici a supporto della registrazione provengono da 1 studio di fase III multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni (studio IMPACT 1; Craig et al 2009)^{8,9} in cui sono stati arruolati 125 pazienti con AEE di tipo I (87,1%) o II (12,9%) di età ≥ 6 anni. I pazienti sono stati suddivisi in 3 bracci di trattamento: placebo (n=42), C1-INH 10 U/kg (n=39) e C1-INH 20 U/kg (n=43).

Tutti i pazienti sono stati osservati per un minimo di 4 ore dopo l'inizio del trattamento dell'attacco acuto. Dopo le 4 ore, i pazienti senza miglioramento hanno ricevuto una seconda dose in doppio cieco: C1-INH 20 U/kg per i pazienti nel braccio del placebo, C-1 INH 10 U/kg per chi era già stato trattato con C1-INH 10 U/kg e placebo per i pazienti nel braccio del C1-INH 20 U/kg. La percentuale di soggetti che ha necessitato di una seconda dose è risultata pari al 57,1% per il gruppo placebo, 33,3% per il C-1 INH 10 U/kg e 18,6% per il C1-INH 20 U/kg.

L'**esito primario** era rappresentato dal tempo necessario per raggiungere il sollievo dai sintomi, calcolato a partire dall'inizio del trattamento. Il sollievo dei sintomi era valutato a intervalli regolari, entro le 24 ore, tramite una scala analogica visiva (VAS).

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: il tempo necessario alla completa risoluzione di tutti i sintomi;

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

la percentuale di pazienti con un peggioramento di almeno 1 sintomo, entro le 2 e le 4 ore dall'inizio del trattamento, rispetto alle condizioni di partenza; il numero degli episodi di vomito entro le prime 4 ore dal trattamento.

Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati definitivi dello studio IMPACT 2⁷, estensione in aperto di IMPACT 1 che si prefiggeva di valutare efficacia e sicurezza a lungo termine del trattamento di attacchi successivi di AEE (qualunque localizzazione, inclusa la laringe) con il dosaggio di 20 U/kg di C1-INH.

Risultati

IMPACT 1

Il braccio trattato con C1-INH 20 U/kg ha fatto registrare un tempo mediano di sollievo dai sintomi (esito primario) più breve rispetto al placebo (0,5 vs 1,5 ore). La percentuale di pazienti che ha riportato un sollievo dei sintomi a un'ora dal trattamento, è stata del 75% per il gruppo C1-INH 20 U/kg e del 40% per il gruppo placebo. Differenziando per la gravità dell'attacco (grave o moderato), sebbene non ci sia differenza statisticamente significativa tra le due tipologie, nel gruppo trattato con C1-INH 20 U/kg il tempo per raggiungere il sollievo era di 0,5 ore per gli attacchi gravi e 0,8 per quelli moderati, mentre nel gruppo placebo 13,5 e 1,3 rispettivamente.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, il tempo mediano per la risoluzione completa dei sintomi dell'angioedema è stato significativamente inferiore con il C1-INH 20 U/kg vs placebo (4,9 ore vs 7,8 ore). La percentuale di pazienti con un peggioramento di almeno 1 sintomo, entro 2-4 ore dall'inizio del trattamento rispetto alle condizioni di partenza è stata significativamente inferiore con il C1-INH 20 U/kg che con il placebo (4,7% vs 31%), così come il numero medio degli episodi di vomito verificatisi entro le prime 4 ore (0,1 con C1-INH 20 U/kg vs 0,8 con placebo).

Il trattamento con il dosaggio più basso di C1-INH (10 U/kg), diversamente da quello 20 U/kg, non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto al placebo per l'esito primario (1,2 vs 1,5 ore).

IMPACT 2

Complessivamente lo studio di estensione ha arruolato 57 pazienti, l'88% circa dei quali di razza caucasica ed è durato una mediana di 24 mesi. In tale arco temporale sono stati trattati un totale di 1.085 attacchi (68,8% addominali, 21,7% periferici, 4,7% facciali e 4,4% laringei).

Il tempo mediano a raggiungere il sollievo dai sintomi è stato di 0,46 ore, simile a quanto osservato in IMPACT 1. Il tempo mediano alla completa risoluzione dei sintomi è stato di 15,5 ore, variando da un minimo di 5,8 ore per i pazienti con attacchi laringei a 26,6 ore per i pazienti con attacchi facciali.

Nel 99% degli attacchi è stata sufficiente la somministrazione di una singola dose di farmaco. La somministrazione di dosi supplementari (fino ad un max. di 60 U/kg per attacco) si è resa necessaria in 12 attacchi addominali (6 pazienti) per il peggiorare dell'attacco in corso (4 casi) o perché secondo il paziente l'attacco non si stava risolvendo abbastanza rapidamente (8 casi).

Profilassi pre-procedura degli attacchi acuti. I principali dati a supporto della registrazione del C1 INH Berinert[®], analogamente a Cinryze[®] (vedi oltre) derivano da studi osservazionali.⁴

Il registro di Berinert, attivo tra il 2010 ed il 2014, ha coinvolto 37 centri, 7 dei quali europei, i restanti statunitensi.¹⁰ Scopo del registro, oltre che di valutare la sicurezza dell'uso del farmaco, era anche di valutarne i pattern di utilizzo, tra cui quello della profilassi a breve termine. Sono stati inclusi i dati relativi a 318 pazienti con AEE; pertanto il registro rappresenta uno dei più ampi dataset disponibili. Il farmaco è stato autosomministrato dalla maggior parte dei pazienti e sono stati utilizzati dosaggi variabili, o sulla base del peso corporeo o indipendentemente da esso.

Circa ¼ dei pazienti (79/318) inclusi ha utilizzato il C1 INH per la profilassi a breve termine ad una dose mediana di 14,6 UI/kg (range: 3,6-33,9 UI/kg) oppure 1.000 UI (range: 500-3.500 UI).

La frequenza degli attacchi acuti che hanno necessitato della somministrazione del C1 INH come trattamento nei 7 giorni successivi alla procedura è stata bassa: nei 3 giorni successivi la frequenza cumulativa è stata di 0,11 attacchi/infusione, mentre al giorno 7 la frequenza è stata pari a 0,35 attacchi/infusione.

Una analisi della frequenza degli attacchi in funzione della dose utilizzata sembra evidenziare una maggiore efficacia del C1 INH per dosaggi superiori a 15 UI/kg o pari a 1.500 UI.

Concentrato da plasma umano (Cinryze[®])

È autorizzato per:

- “Trattamento di attacchi di AEE in adulti e adolescenti.*
- Prevenzione pre-procedura di attacchi di AEE in adulti e adolescenti.*
- Prevenzione di routine di attacchi di AEE in adulti e adolescenti, con attacchi gravi e ricorrenti, intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuti”.*

Rappresenta l'unico prodotto attualmente autorizzato per l'indicazione c.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

I dati a supporto della registrazione provengono da 4 studi clinici che ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza:

- 2 RCT nel **trattamento e nella profilassi degli episodi acuti di AEE** pubblicati sotto forma di unico report (LEVP 2005-1/Parte A e Parte B);
- 1 studio in aperto senza braccio di controllo nel **trattamento degli episodi acuti di AEE** e nella prevenzione pre-procedura (LEVP 2006-1);
- 1 studio di estensione in aperto senza braccio di controllo nella **profilassi a lungo termine degli episodi acuti** (LEVP 2006-4).

LEVP 2005-1/Parte A¹²

Trattamento degli attacchi acuti

E' uno studio multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del C1-INH (1.000 U ev) nel trattamento degli episodi acuti di AEE in 68 pazienti di età >6 anni con diagnosi certa di AEE.

Entro 4 h dalla comparsa dei sintomi i pazienti erano valutati per la randomizzazione e sulla base della gravità e della sede dell'attacco erano eleggibili quelli che presentavano tumefazione o dolore da grave a moderato agli apparati gastrointestinale, genitourinario o al volto. Venivano esclusi i pazienti con attacchi alla laringe ai quali era offerta una dose "rescue" di C1-INH in aperto, pazienti trattati con stupefacenti nei 7 giorni precedenti o che avevano aumentato la dose di androgeni nei 5 giorni precedenti.

Alla randomizzazione le sedi principali degli attacchi erano così distribuite: addome 73,7 %, genitali esterni da 6,1 a 20%, volto da 11,4 a 15,2%.

La percentuale di pazienti che assumeva una terapia con androgeni al baseline era del 33,3% (P) e del 45,7% (C1-INH).

La gravità dei sintomi^a veniva valutata ogni 15 minuti dalla somministrazione del farmaco per 4 ore o fino al sollievo dei sintomi stessi. Se dopo 1 ora dalla somministrazione del farmaco il paziente riferiva assenza di miglioramento o la non scomparsa dei sintomi, gli veniva offerta in cieco una seconda dose del farmaco in studio (attivo o placebo). In assenza di un sollievo certo passate 4 ore dall'infusione, la valutazione veniva interrotta e offerta in aperto una dose di farmaco attivo.

^a **Scala di valutazione del sintomo indice ai fini della definizione del sollievo** : "Assente sia prima che adesso", "presente prima ma adesso assente", "Presente nuovo sintomo", "sintomo peggiorato o immodificato" e "sintomo migliorato".

Definizione di sollievo: 3 rilevazioni consecutive in cui il sintomo era definito: "Presente, ma migliorato" o "presente prima ma adesso assente" o "assente sia prima che adesso"

L'esito primario di efficacia era rappresentato dal tempo mediano al sollievo certo del sintomo indice.^b

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: la percentuale di pazienti con sollievo certo dal sintomo indice entro 4 ore dalla somministrazione del farmaco; il tempo (mediano) per la risoluzione completa dell'attacco (assenza gonfiore).

Risultati

Il C1-INH è risultato superiore a placebo in termini di tempo mediano al sollievo certo del sintomo indice (esito primario): HR 2,41 rispetto al placebo (IC95% [1,17-4,95] nell'analisi "efficacy data set". All'analisi "intention to treat" il risultato era al limite della significatività statistica (HR=2.048 IC95% [1.00-4.16]).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra farmaco e placebo rispetto agli esiti secondari (vedi Allegato 2.)

In circa il 40% dei pazienti è stato necessario somministrare una terza dose "rescue" di 1000 U di farmaco attivo.¹³

LEVP 2005-1/Parte B¹²

Profilassi degli attacchi acuti

I pazienti randomizzati nella Parte A dello studio precedente e con una storia di almeno 2 episodi acuti di AEE/mese sono stati reclutati in un RCT in doppio cieco crossover e randomizzati a ricevere C1-INH (22 pz.) o placebo (22 pz.) ogni 3-4 giorni per 12 settimane e viceversa per un secondo periodo di ulteriori 12 settimane.

L'esito primario di efficacia era rappresentato dal numero di attacchi di AEE durante ogni periodo di profilassi.

Tra gli **esiti secondari** erano valutati: il punteggio medio della gravità degli attacchi; la durata media degli attacchi (giorni); la durata media della tumefazione (giorni); il numero medio di infusioni di C1-INH in aperto.

Risultati

Il C1-INH è risultato superiore al placebo nel ridurre il numero medio di attacchi di AEE nei due periodi considerati (esito primario): la differenza assoluta è stata, infatti, di 6,47 episodi in meno rispetto al placebo. Per quanto riguarda gli esiti secondari il C1-INH ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di: punteggio medio della gravità degli attacchi; durata media degli attacchi; durata media della tumefazione, numero medio di infusioni di C1-INH in aperto (vedi Allegato 2.).

^b **Esito primario**: definito come T fra la somm. del farmaco e la prima di 3 rilevazioni consecutive in cui il sintomo è definito: "Presente, ma migliorato" o "presente prima ma adesso assente" o "assente sia prima che adesso".

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studi LEVP 2006-1 e LEVP 2006-4^{14,15}

Nel **primo** studio (LEVP 2006-1 nel trattamento dell'attacco acuto) venivano reclutati sia i pazienti che avevo completato i due RCT precedentemente descritti (parte A e B), sia quelli che inizialmente arruolati non erano stati randomizzati, sia quelli esclusi dai due studi precedenti per età inferiore ai 6 anni, gravidanza, allattamento, tossicodipendenza.

I pazienti venivano trattati per l'episodio acuto con 1.000 U di C1-INH entro 4 ore dalla sua comparsa, indipendentemente dal sito definito dell'attacco (tutti gli episodi acuti alla laringe e quelli moderati-gravi al tratto gastro-intestinale, genito-urinario, al volto e agli arti). In assenza di comparsa di sollievo dei sintomi, veniva offerta al paziente una seconda dose del farmaco dopo 60 minuti dalla prima. Se programmata una procedura chirurgica il farmaco veniva somministrato 24 h prima dell'intervento, alla dose di 1.000 U (prevenzione-pre-procedura).

I **principali esiti** valutati erano: la percentuale di attacchi con sollievo certo del sintomo indice da 1 a 4 h dalla somministrazione del farmaco; il tempo (mediano) dell'inizio di sollievo certo del sintomo indice.

Risultati

- Il 68% dei 609 episodi acuti (su 101 pazienti) ha raggiunto il sollievo certo del sintomo indice entro 1 ora;
- l'87% dei 609 episodi acuti (su 101 pazienti) ha raggiunto il sollievo certo del sintomo indice entro 4 ore;
- il tempo mediano di inizio del sollievo certo del sintomo indice è stato di 45 min;
- il 30,9% degli episodi acuti ha richiesto una seconda dose di farmaco.

La percentuale di attacchi alla laringe (84 attacchi) con risoluzione certa dei sintomi alla 1° ora è stata del 59,5% mentre alla 4° ora è stata del 77,4%.

E' stata inoltre effettuata un'analisi per sottogruppi (pz che hanno ricevuto il farmaco entro 4 ore e pz che hanno ricevuto il farmaco dopo 4 ore) e si è osservato che:

- **a 1 ora** la percentuale di pazienti con **risposta** (inizio sollievo sintomo certo) era **maggiore in chi aveva assunto il farmaco entro le 4 ore** dall'insorgenza dell'attacco (77% vs 56%).
- **a 4 ore** la percentuale di pazienti con **risposta** (inizio sollievo sintomo certo) era **sovrapponibile** tra i due gruppi (89% vs 86%).

Sulla base di questi dati e in considerazione della bassa percentuale di risposta nell'episodio acuto più pericoloso (edema laringeo), il CHMP dell'EMA ha chiesto di inserire in scheda tecnica la seguente frase:

«Per i pazienti che manifestano attacchi gravi, in particolare attacchi laringei, o se l'inizio del trattamento è ritardato, la seconda dose può essere somministrata prima che siano trascorsi 60 minuti dalla prima dose».

I risultati rispetto all'uso di C1-INH in pre-procedura non sono riportati nello studio pubblicato. Dal dossier registrativo (EPAR) si può osservare un'efficacia in tal senso pari al 98% dei casi su 91 procedure effettuate durante il programma di sviluppo clinico del farmaco.

Il **secondo studio in aperto** (LEVP 2006-4 nella profilassi dell'attacco acuto) ha seguito per 2,6 anni 146 pazienti (12.019 infusioni in totale e 1085 attacchi) con una storia di almeno un episodio acuto di AEE al mese (la mediana era di 3 attacchi/mese) in qualsiasi sede o di edema laringeo. Ogni 3-7 giorni venivano somministrate 1.000 UI di C1-INH e, in caso di attacco acuto, una dose "rescue" da ripetere se necessario a 60 minuti dalla prima.

Risultati

Gli autori hanno osservato una riduzione mediana della frequenza mensile degli episodi acuti da 3 (range 2-4) a 0,21; 146 pazienti hanno ricevuto 10.618 dosi di farmaco di cui il 90% somministrato con frequenza di 2 volte/settimana (ogni 2-4 giorni) oppure 1 volta/settimana.

Tuttavia, dai dati riportati sul report di valutazione del C1-INH dell'FDA si osserva che più della metà dei pz. trattati per un attacco acuto con 1.000 UI di C1-INH ha in realtà richiesto una seconda dose del farmaco e che il 65% (95/146) hanno ricevuto una dose da 1.000 UI per trattare un episodio acuto nonostante la profilassi. Pertanto, sia FDA che EMA pur mantenendo/concedendo l'indicazione sull'uso profilattico sono in attesa dei risultati di uno studio "dose ranging" tutt'ora in corso per definire in modo più adeguato la dose da utilizzare.

Non sono disponibili studi di confronto diretto tra i due prodotti a base di C1-INH da plasma umano attualmente in commercio.

Icatibant

La registrazione di icatibant nel trattamento degli attacchi acuti di AEE si è basata principalmente sui risultati di 2 RCT di fase III multicentrici randomizzati in doppio cieco, *double dummy*, a gruppi paralleli, di disegno simile, FAST-2 e FAST-1, che sono stati pubblicati sotto forma di unico report.¹⁶ È inoltre stato pubblicato un terzo RCT (FAST-3).¹⁷

Lo studio FAST-2 ha arruolato 74 pazienti ed ha confrontato icatibant 30 mg sc (n=36) con acido tranexamico somministrato alla dose di 3 g/die per 2 giorni per os. (n=38).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Lo studio FAST-1 ha arruolato 56 pazienti ed ha confrontato icatibant 30 mg sc (n=27) e placebo (n=29).

I criteri di arruolamento (età \geq 18 anni, diagnosi documentata di AEE di tipo I o II) e di esclusione (principali: diagnosi di angioedema di tipo diverso da quello ereditario, presenza di gravi comorbidità o di uno stato di gravidanza/allattamento) erano sovrapponibili per i 2 studi.

Ai pazienti eleggibili, dopo la visita iniziale, è stato chiesto di tornare al centro di arruolamento entro le 6 ore da un attacco acuto di AEE che stava progredendo verso una forma a gravità almeno moderata per essere valutati prima della randomizzazione.

Sono stati esclusi dalla randomizzazione i pazienti che avevano:

- assunto farmaci per trattare l'attacco in corso
- assunto l'inibitore della C1-esterasi nei 3 giorni precedenti oppure acido tranexamico nella settimana precedente l'attacco acuto
- in trattamento con ACE-inibitori
- in gravidanza

Ai pazienti con attacchi cutanei o addominali è stato chiesto di valutare la gravità di 3 sintomi indice (edema della cute, dolore cutaneo, dolore addominale) mediante l'uso della scala VAS.

Sono stati randomizzati i pazienti che avevano attribuito ad almeno un sintomo un punteggio pari ad almeno 30mm.

I pazienti con attacchi laringei, potenzialmente fatali, non sono stati randomizzati ma trattati con icatibant in aperto.

Tutti i pazienti sono stati tenuti in osservazione fino a 15 ore, periodo durante il quale i sintomi sono stati valutati dai pazienti ad intervalli di tempo prefissati. Era permessa l'assunzione di una terapia di salvataggio (es. inibitore della C1-esterasi, antiemetici, oppioidi) ma questa veniva ritardata quanto più possibile (idealmente fino a 8-9 ore dall'assunzione del farmaco in studio).

I pazienti che hanno avuto ulteriori attacchi di gravità tale da necessitare un trattamento sono stati inclusi in una fase di estensione in aperto dove sono stati trattati con icatibant (risultati non ancora pubblicati).

L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dal tempo mediano ad un miglioramento clinicamente rilevante (ovvero pari ad almeno una riduzione del 30% del relativo punteggio VAS) del sintomo indice, definito come il sintomo a cui il paziente aveva attribuito il punteggio VAS più alto al baseline.

Tra gli **esiti secondari** sono stati valutati: il tempo mediano all'inizio del miglioramento dei sintomi (secondo paziente e valutatore), il tempo mediano alla risoluzione pressoché completa dei sintomi.

Lo studio FAST-3 è, analogamente al FAST-1, uno studio multicentrico, in doppio cieco, di confronto con placebo.

Sono stati arruolati e randomizzati 93 pazienti adulti (età \geq 18 anni), con angioedema di tipo I o II e attacco cutaneo o addominale moderato-grave (88 pazienti) o attacco laringeo lieve-moderato (5 pazienti), ai quali era stato chiesto di presentarsi al centro entro 6 ore dalla comparsa di un attacco acuto e dalla sua evoluzione verso una gravità almeno moderata se interessava cute o addome oppure lieve se interessava la laringe, ed in ogni caso entro 12 ore dalla insorgenza.

I pazienti che si sono presentati con sintomi laringei gravi (5 nello studio) sono stati trattati da subito in aperto con icatibant (una dose da 30mg). Tutti i pazienti sono entrati nella estensione in aperto dello studio dove tutti gli attacchi sono stati trattati con icatibant. I risultati dell'estensione in aperto non sono ancora disponibili.

L'**esito primario** di efficacia dello studio FAST-3 era rappresentato dal tempo mediano alla riduzione del 50% della gravità dei sintomi, misurata mediante la VAS, nei pazienti con attacco cutaneo/addominale. Ai fini della valutazione è stato utilizzato un punteggio derivante dalla media dei punteggi attribuiti dal paziente a ciascuno dei 3 sintomi: edema della cute, dolore cutaneo e addominale.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati da: tempo mediano all'inizio del sollievo del sintomo primario, tempo mediano alla remissione pressoché completa dei sintomi, tempo mediano al miglioramento iniziale dei sintomi (secondo il paziente ed il valutatore), tempo mediano all'insorgenza di un miglioramento (inteso come una riduzione del 50% del punteggio composito relativo ai sintomi secondo il paziente o il valutatore).

Per quanto riguarda gli attacchi laringei lievi-moderati è stato valutato il tempo mediano ad una riduzione del 50% del punteggio VAS composito (media dei punteggi relativi a 5 sintomi: edema della cute, dolore cutaneo, dolore addominale, difficoltà di deglutizione, modificazioni della voce) rispetto al baseline secondo il paziente.

Risultati

FAST-1 e FAST-2

Icatibant è risultato superiore ad acido tranexamico ma non al placebo in termini di tempo mediano al miglioramento clinicamente rilevante del sintomo indice (esito primario di entrambi gli studi): la differenza è stata, infatti, di 2,1 ore rispetto al placebo in FAST-1 e di 10 ore rispetto ad acido tranexamico in FAST-2.

In FAST-1 non vi sono state differenze statisticamente significative tra farmaco e placebo in termini di tempo

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

mediano al miglioramento clinicamente rilevante del sintomo indice (2,5 ore con icatibant e 4,6 con placebo quando l'ipotesi dello studio prevedeva una differenza tra i 2 trattamenti di 5,5 ore).

In FAST-2 il tempo mediano al miglioramento clinicamente rilevante del sintomo indice è stato di 2,0 ore con icatibant vs 12,0 con acido tranexamico; l'ipotesi dello studio prevedeva una differenza tra i 2 trattamenti di 4,0 ore a favore dell'ac. tranexamico.

Per quanto riguarda gli **esiti secondari** comprendenti il miglioramento dei sintomi a 4 ore dalla somministrazione, la valutazione globale di tutti i sintomi da parte del medico e il tempo necessario per la completa risoluzione dell'attacco di AEE, icatibant si è dimostrato più efficace sia dell'acido tranexamico sia del placebo. Tuttavia, va osservato che la dose di acido tranexamico utilizzata come riferimento (3 g/die) non corrisponde alla dose massima autorizzata per questo farmaco (4,5 g/die). Inoltre, l'acido tranexamico nella pratica clinica non viene utilizzato per tale indicazione mentre nella Consensus internazionale⁴ sulla gestione dell'AEE se ne raccomanda l'utilizzo come opzione nella profilassi degli attacchi di AEE, ma non nel trattamento degli episodi acuti.

Più pazienti appartenenti al gruppo placebo, rispetto a quelli trattati con icatibant, hanno avuto la necessità di ricevere un ulteriore trattamento di emergenza entro 12 ore dal precedente attacco acuto non risolto (11 vs 3).

In totale, nei 2 studi sono stati trattati in aperto per la comparsa di un attacco laringeo 11 pazienti (8 in FAST-1 e 3 in FAST-2). In un caso si è resa necessaria l'intubazione 5 minuti dopo la somministrazione di icatibant. Il tempo mediano all'inizio del miglioramento dei sintomi è stato di 0,6 ore per gli 8 pazienti del FAST-1 e di 1 ora per i 3 di FAST-2.

FAST-3

Il tempo mediano alla riduzione del 50% della gravità dei sintomi, l'esito primario valutato nella "popolazione non laringea", è risultato significativamente inferiore con icatibant rispetto a placebo: 2 ore vs 19,8 ore, rispettivamente. Anche il tempo mediano all'inizio del sollievo del sintomo primario (un esito secondario) è risultato significativamente inferiore con icatibant rispetto a placebo (1,5 ore vs 18,5 ore, rispettivamente). Risultati sovrapponibili si sono avuti anche per gli altri esiti secondari valutati.

In totale sono stati 10 i pazienti con attacco laringeo arruolati nello studio FAST-3. Di questi, 8 sono stati trattati con icatibant (3 randomizzati in seguito ad attacco lieve moderato e 5 in aperto per attacco acuto grave). I restanti 2 hanno ricevuto il placebo. Nei pazienti con attacco lieve-moderato il tempo mediano all'inizio della remissione dei sintomi è stato di 2,5 ore con icatibant. Nei pazienti con attacco grave il tempo

mediano all'inizio della remissione dei sintomi è stato di 2,3 ore e nei 2 pazienti trattati con placebo è stato di 3,2 ore. In dettaglio, per quanto riguarda i 2 pazienti randomizzati a placebo, in un caso i sintomi sono risultati di gravità tale da ricorrere alla somministrazione di icatibant in aperto e nell'altro icatibant è stato somministrato come terapia di salvataggio a 3,4 ore dalla somministrazione del placebo.

Sicurezza

C1-INH (Berinert®)

In generale, gli eventi avversi segnalati negli studi IMPACT 1 e IMPACT 2 sono correlati alla sintomatologia degli attacchi di AEE (es. dolore addominale, diarrea, vomito, cefalea, dolore).

Non è stato segnalato nessun caso di trasmissione di virus (ad es. HIV, epatite).^{9,10}

C1-INH (Cinryze®)

Gli eventi avversi più frequenti che provengono dall'analisi di tutti gli studi registrativi (262 pazienti per 14.500 dosi di C1-INH-nf) sono a carico del tratto gastro-intestinale (nausea, vomito, diarrea e dolori addominali).¹³ Non è comunque possibile un'attribuzione causale certa degli eventi avversi in quanto si tratta di sintomi caratteristici anche degli attacchi acuti dell'AEE.

Eventi tromboembolici

Nello studio in aperto LEVP 2006-4 (profilassi) sono stati segnalati 5 eventi tromboembolici (1 IMA, 1 TVP, 1 EP, 2 eventi cerebrali) secondo il CHMP dell'EMA tali eventi non sono correlati al farmaco; secondo l'FDA per almeno 4 non è possibile escludere il nesso causale.

Dati americani post marketing (farmaco in uso dal 2008 a gennaio 2010) su 419 pazienti riportano ulteriori 8 casi di eventi tromboembolici di cui 5 correlati all'uso di cateteri venosi centrali o periferici a permanenza.

Sulla base di queste segnalazioni FDA ha integrato la scheda tecnica ed inserito la raccomandazione di monitorare attentamente i pazienti con riconosciuti fattori di rischio per eventi tromboembolici.¹⁸ Anche la scheda tecnica europea presenta tale avvertenza (RCP 4.4 *Eventi trombotici*).

Icatibant

La maggior parte delle reazioni avverse osservate ha interessato il sito d'iniezione (eritema, edema, sensazione di calore o bruciore, prurito e/o dolore cutaneo). Queste reazioni sono state di lieve gravità, transitorie e si sono risolte spontaneamente.

Sebbene siano state descritte 5 segnalazioni di dolore toracico, non è stato evidenziato alcun nesso causale tra icatibant ed eventi cardiovascolari, e in caso di

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

risomministrazione del farmaco (*rechallenge*) non sono stati registrati sintomi analoghi.^{16,17,19}

Teoricamente, in condizioni di ischemia, un antagonista come icatibant potrebbe ridurre l'effetto protettivo della bradichinina e causare un deterioramento della funzione cardiaca e una riduzione del flusso ematico coronarico.¹⁵ Per tale motivo, i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare sono stati esclusi dagli studi e la scheda tecnica del farmaco raccomanda "prudenza" nella somministrazione del farmaco nei pazienti con cardiopatia ischemica o angina pectoris instabile.¹⁶

Confezione e somministrazione

C1-INH (Berinert®)

Sono disponibili 2 confezioni:

- una contenente un flaconcino da 500 UI del concentrato di C1 INH plasmatico pasteurizzato e liofilizzato, proveniente da un pool di plasma di donatori umani selezionati, da ricostituire e somministrare con lenta infusione o iniezione endovenosa (4 ml/min). Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili (solvente, incluso nella confezione), il prodotto contiene 50 UI/ml di C1-INH.
- una contenente un flaconcino da 1.500 UI, che una volta ricostituito con il solvente incluso nella confezione (3 ml di acqua p.p.i.) dà luogo ad una soluzione maggiormente concentrata (500 UI/ml)

La conservazione del liofilizzato deve avvenire a temperatura non superiore ai 25°/30°C.²⁰

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento del deficit di C1-INH.

La posologia registrata è per l'adulto di:

- 20 UI/kg nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema;
- 1.000 UI meno di 6 ore prima di un intervento medico, odontoiatrico, o chirurgico per la profilassi pre-intervento.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica nel trattamento degli attacchi acuti di angioedema la posologia pro kg è la stessa utilizzata nell'adulto; mentre per la profilassi pre-intervento il C1-INH va

somministrato ad una dose da 15 a 30 UI/kg meno di 6 ore prima dell'intervento.

C1-INH (Cinryze®)

Ogni fiala contiene 500 UI di un concentrato plasmatico nanofiltrato, pasteurizzato e liofilizzato, proveniente da un pool di plasma di donatori umani, da ricostituire e somministrare per via endovenosa alla velocità di 1 ml/minuto.

Dopo ricostituzione con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene 100 UI/ml e deve essere usato immediatamente anche se la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente (15°C-25°C).

La conservazione del liofilizzato non deve avvenire a temperatura superiore ai 25°C.²⁰

Il farmaco deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella cura dei pazienti con angioedema ereditario (AEE).

Icatibant

Ogni siringa pre-riempita contiene 30 mg di principio attivo in 3 ml di soluzione e deve essere somministrata lentamente per via sottocutanea nell'area addominale. La dose da somministrare è pari a 30 mg e può essere ripetuta dopo 6 ore in caso di ridotta efficacia. Non si possono somministrare più di 3 dosi di icatibant in 24 ore. Le siringhe devono essere conservate a temperatura non superiore ai 25°C.²⁰

L'icatibant deve essere somministrato da un professionista sanitario oppure può essere autosomministrato o essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente solo dopo addestramento nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un professionista sanitario.

La decisione di dare avvio all'auto-somministrazione di icatibant può essere presa solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'AEE.

CONCLUSIONI

I farmaci attualmente inseriti in PTR per il **trattamento dell'attacco acuto di AEE** sono:

- 2 prodotti a base di C1-INH da plasma umano,
- icatibant.

I due prodotti a base di **C1-INH** concentrato da plasma umano (Berinert® e Cinryze®) sono registrati per la profilassi a breve termine (pre-procedura) degli attacchi acuti di angioedema nei pazienti con angioedema ereditario, l'uno a partire dall'età pediatrica e l'altro dalla adolescenza.

Dati provenienti da studi osservazionali sembrano indicare una efficacia del C1 INH nel ridurre il rischio di un attacco acuto che richiede il trattamento di "rescue" in seguito a procedure chirurgiche (minori o maggiori). Sulla scorta di tali dati, tenuto conto della rarità della patologia, e delle conseguenze potenzialmente gravi dell'angioedema acuto, le autorità regolatorie hanno registrato la indicazione terapeutica e le principali LG e consensus internazionali ne raccomandano l'utilizzo.

Per quanto riguarda il **trattamento degli attacchi acuti di angioedema** nei pazienti con AEE, nei principali studi che ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza il C1- INH- ha ridotto il tempo mediano al sollievo certo del sintomo indice (esito primario) in misura statisticamente significativa rispetto al placebo; in circa il 40% dei pazienti è stato tuttavia necessario somministrare una dose di "rescue".

Nella **profilassi a lungo termine degli attacchi acuti** di AEE il C1-INH (Cinryze®), (1.000 UI ev 1-2 volte/settimana), unico prodotto a possedere attualmente tale indicazione è risultato superiore a placebo, riducendo di circa la metà il numero medio di attacchi di AEE nei periodi considerati nello studio (esito primario).

A novembre 2013 la CRF, in considerazione del fatto che Cinryze® era l'unico prodotto a base di C1 INH ad avere l'indicazione registrata e rimborsata sia per la profilassi a lungo termine sia per la profilassi pre-procedura, ha inserito il farmaco in PTR. Inoltre, per garantire quando necessario, la continuità terapeutica ha deciso di renderlo disponibile anche per il trattamento dell'episodio acuto di AEE.

A novembre 2017, tenuto conto del fatto che anche Berinert® ha ottenuto la rimborsabilità per la estensione delle indicazioni alla profilassi pre-procedura e che il suo utilizzo è possibile anche in ambito pediatrico ha inserito tale estensione di indicazione in Prontuario.

I Centri autorizzati rimangono gli stessi già individuati per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'AEE.

BIBLIOGRAFIA

1. Morgan BP. Hereditary Angioedema — Therapies Old and New. *N Engl J Med* 2010;363:581-83
2. The Medical Letter – n.20 del 15 ottobre 2010.
3. Klobus Breda A. Angioedema ereditario. Database malattie rare Mario Negri.
4. Cicardi M. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69:602–16.
5. Betschel S et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014,10:50 <http://www.aacijournal.com/content/10/1/50>
6. Longhurst HJ et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clinical and Experimental Immunology*, 180:475–83.
7. World Allergy Organization. Global Guidelines for the Care of Patients with Hereditary Angioedema (2012). <http://www.worldallergy.org/haeguideline/resources>
8. Public Assessment Report Berinert. DE/H/0481/001MR.
9. Craig TJ et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Oct;124(4):801-8.
10. Magerl M et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema. Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 110-11.
11. Craig TJ et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks – final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy* 2011; 66:1604–11.
12. Zuraw BL et al. Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Cinryze. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/001207/2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001207/WC500108898.pdf
14. Riedl MA et al. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 49–53
15. Zuraw BL et al. Safety and Efficacy of Prophylactic Nanofiltered C1-inhibitor in Hereditary Angioedema. *American Journal of Medicine* 2012;125:938.e1-938.e7.
16. Cicardi M et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
17. Lumry WR et al. 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; 107:529–37.
18. Cinryze/ C1 Esterase Inhibitor (Human), Nanofiltered. Summary Basis for Regulatory Action SBRA STN 125287/110. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM289295.pdf> <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM289295.pdf> [accesso novembre 2013].
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Firazyf. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/350457/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000899/WC500022970.pdf
20. Farmadati – [accesso: novembre 2017].

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Caratteristiche dei prodotti

| | | |
|--|---|--|
| P. a./nome comm. | B06AC01 - C1-INH da plasma umano/Cinryze® | B06AC01 - C1-INH da plasma umano/Beriner® |
| Titolare AIC | Shire Italia | CLS Behring |
| Formulazioni | 500 UI soluz. iniett. per infusione ev 2 flac. + 2 flac. solv. 5 ml | 500UI o 1.500UI soluz. iniett. per infus. ev 1 flac. + 1 flac. solv. 10 ml (500 UI) o 3 ml (1.500 UI) |
| AIC | Centralizzata EMA (15 giugno 2011) | Mutuo riconoscim. (maggio 2010) |
| Indicazioni registrate (riportate in modo non letterale) | Trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in adulti e adolescenti con angioedema ereditario (AEE). Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti e adolescenti , con attacchi gravi e ricorrenti di AEE, intolleranti o insuff. protetti dai trattam. di prevenzione orali , o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto. | Angioedema ereditario di tipo I e II (HAE) Trattamento e profilassi pre-intervento degli episodi acuti. [adulti, adolescenti e bambini] |
| Classe SSN | A RR Piano terapeutico, PHT | 500UI: A RR, Piano terapeutico, PHT 1500UI: A RR, PHT |
| Costo (ex-fact.) (adulto) | 1.320 € (2 flac da 500 U) | 1.170 € (2 flac da 500 UI) |

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabelle delle evidenze - C1-INH (Cinryze®) da plasma umano - Principali studi

| LEVP 2005-1 /Part A Trattamento acuto | | LEVP 2005-1 /Part B Profilassi | |
|--|--|---|---------------|
| RCT multicentrico doppio cieco, 37 centri (Stati Uniti) n= 207 adulti con AEE | | | |
| Età ≥ 6 anni; diagnosi confermata di AEE, inclusi: basso C4, normali C1q, bassi livelli quantitativi o funzionali di C1 inibitore oppure mutazione genetica del C1 inibitore. <u>Criteri di esclusione</u> : basso C1q, storia di carcinoma a cellule B, presenza di anticorpi anti C1, pregressa allergia a C1 derivati dal plasma, gravidanza, tossico dipendenza. | | | |
| | Entro 4 h dalla comparsa sintomi i pz. erano valutati per l'eleggibilità alla randomizzazione sulla base della gravità dell'attacco* (esclusi attacchi a laringe; pz trattati con stupefacenti nei 7 gg precedenti; pz che avevano aumentato la dose di androgeni nei 5 gg precedenti) | Criteri di inclusione aggiuntivi: pazienti con storia di almeno 2 crisi al mese. | |
| P | F: 78%; Età (media): 36,4 aa Razza: 92,6% bianchi Siti definiti di attacco: addominale: 73,7 % ; genitali esterni: da 6,1 a 20%; volto da 11,4 a 15,2% Terapia con androgeni al baseline: 33,3 (nel gruppo P), 45,7% (nel gruppo C1-INH) | F: 90,9%; Età (media): da 34,5 a 41,7 aa. Razza: 95,4% bianchi Terapia con androgeni al baseline: 9,1 (nel gruppo P), 18,2% (nel gruppo C1-INH-nf) | |
| I | n= 36 (valutati 35) C1-INH 1.000 UI ev° (2° dose dopo 1 h dalla prima se no miglioramento sintomi) | Prime 12 sett.[§] n= 12 C1-INH 1.000 UI/3-4 gg | n= 12 placebo |
| C | n= 35 placebo° (valutati 33) | Successive 12 sett.[§] n= 12 C1-INH 1.000 UI/3-4 gg N=24; (valutati 22) | n= 12 placebo |

(continua)

*La gravità dell'attacco veniva valutata dal singolo pz. sulla base di assenza/presenza di tumefazione (lieve, moderata, grave) e dolore (scala VAS). Erano eleggibili alla randomizzazione solo i pazienti con tumefazione o dolore da grave a moderato agli apparati GI, GU e al volto.

°Dose «rescue» (C1-INH 1.000 UI ev) in aperto dopo 4 h se nessun sollievo dei sintomi.

§Dose «rescue» (C1-INH-nf 1.000 U ev) in aperto in caso di attacco di AEE.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tablelle delle evidenze

C1-INH (Cinryze®) da plasma umano - Principali studi (continua)

| | LEVP 2005-1 /Part A Trattamento acuto | LEVP 2005-1 /Part B Profilassi |
|---|---|---|
| O | <p>1rio (ITT): T mediano al sollievo certo del sintomo indice**</p> <p><u>Tra i secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - % di pazienti con sollievo certo dal sintomo indice entro 4 h dalla somministrazione del farmaco; - T (mediana) per la risoluzione completa dell'attacco (assenza gonfiore). | <p>1rio: N. di attacchi di AEE durante ogni periodo di trattamento.</p> <p><u>Tra i secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - punteggio medio della gravità degli attacchi; - durata media degli attacchi (giorni); - durata media della tumefazione (giorni); - n. medio infusioni C1- INH in aperto. |
| T | <p>Un singolo attacco.</p> <p>Valutazione del sintomo indice ogni 15 min per 4 h o fino a risoluzione completa *</p> | <p>24 settimane (due periodi consecutivi di 12 + 12 settimane)</p> |

****Esito primario:** definito come T fra la somministrazione del farmaco e la prima di 3 rilevazioni consecutive in cui il sintomo è definito: "Presente, ma migliorato" o "presente prima ma adesso assente" o "assente sia prima che adesso".

***Scala di valutazione del sintomo indice ai fini della definizione del sollievo:** "Assente sia prima che adesso", "presente prima ma adesso assente", "Presente nuovo sintomo", "sintomo peggiorato o immutato" e "sintomo migliorato".

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabelle delle evidenze

C1-INH (Cinryze®) da plasma umano - Principali studi –Risultati Efficacy data set - TRATTAMENTO.

| | LEVP 2005-1 /Part A Trattamento acuto | |
|---|--|---------------------------|
| | Placebo n=33 | C1-INH (1.000 UI) n=35 |
| T mediano al sollievo del sintomo indice (ore) | > 4 | 2 |
| HR [95%CI] C1-INH vs placebo | 2,41 [da 1,17 a 4,95]** | |
| Esiti secondari | | |
| % di pz. con sollievo dal sintomo indice entro 4 h (n. pz.) | 60,0 (21) | 42,4 (14) |
| RR [95%CI] | 1,41 (da 0,87 a 2,29) | |
| T (mediana) per risoluzione completa dell'attacco (ore) | 25,0 | 12,3 |
| | alla fine della 4 h tutti i pz. senza alcun miglioramento sono stati trattati in aperto con C1-INH | |

In rosso i valori per cui la differenza è risultata significativa statisticamente

**Con analisi ITT l'esito primario è ai limiti della significatività statistica HR=2,048 [IC 95% (da 1,00 a 4,16)]

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabelle delle evidenze

C1-INH (Cinryze®) da plasma umano - Principali studi –Risultati Efficacy data set - PROFILASSI.

| | LEVP 2005-1 /Part B Profilassi (cross over su 22 pz.) | |
|---|--|---------------------------------------|
| | Placebo n=22 | C1-INH 1.000 UI x 2/settimana n=22 |
| N. di attacchi di AEE per i due periodi (media) (SD) | 12,7 (4,8) | 6,1 (5,4) |
| ARR [95%CI] | 6,47 [4,21-8,73] | |
| Esiti secondari | | |
| Punteggio medio della gravità degli attacchi (da 0 a 3)* (SD) | 1,9 (0,36) | 1,3 (0,85) |
| Diff. Assoluta [IC95%] | 0,58 [0,19- 0,97] | |
| Durata media attacchi in giorni (SD) | 3,4 (1,39) | 2,1 (1,13) |
| Diff. Assoluta [IC95%] | 1,23 [0,49-1,96] | |
| Durata media della tumefazione in giorni | 29,6 (16,9) | 10,1 (10,73) |
| Diff. Assoluta [IC95%] | 19,5 [11,94-27,06] | |
| n. medio infusioni di C1-INH in aperto (SD) | 15,4 (8,1) | 4,7 (8,66) |
| Diff. assoluta [IC95%] (NR)** | 10,7 | |

*1=lieve; 2=moderato; 3=grave; **NR= IC95% non riportato

In **rosso** i valori per cui la differenza è risultata significativa statisticamente