

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa  
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan  
Postbus 3017  
3502 GA Utrecht

Uw brief van  
---

Uw kenmerk  
---

Datum  
23 november 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010131003

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
icatibant (Firazyr®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake icatibant (Firazyr®) afgerond. De Nederlandse Federatie van Universitaire medische centra (NFU) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de "Beleidsregel Weesgeneesmiddelen" bij CVZ gedeponneerd in een brief van 22 maart 2010 (10.0963/rp/LVDT). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde en de kostenprognose van icatibant (Firazyr®). Het bijbehorende farmacotherapeutische rapport treft u bijgaand als bijlage aan.

De eindconclusie van de CFH ten aanzien van de farmacotherapeutische waarde luidt: Bij de behandeling van matig tot zeer ernstige acute aanvallen van HAE bij volwassenen is de therapeutische waarde van icatibant gelijk aan die van C1-INH concentraat. Ten opzichte van tranexaminezuur is er voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde.

C1-INH concentraat is o.m. in de handel onder de merknaam Cetor®. C1-INH concentraat staat niet op de "Beleidsregel Weesgeneesmiddelen".

Eén van de criteria voor opname is dat, gezien de therapeutische waarde, het in het belang van de volksgezondheid is dat het geneesmiddel in de beleidsregel wordt opgenomen. Het CVZ heeft dit criterium als volgt geoperationaliseerd. Als de CFH meerwaarde vaststelt ten opzichte van de door de CFH gebruikte referentie behandeling, op of buiten de beleidsregel, dan adviseert CVZ om het product op te nemen. Als de CFH gelijke waarde vaststelt t.o.v. een ander product op de beleidsregel, dan adviseert CVZ eveneens positief. Als de CFH evenwel gelijke waarde vaststelt met een product dat niet op de beleidsregel staat, dan adviseert CVZ om het product niet op de beleidsregel op te nemen.

Tranexaminezuur is niet op de beleidsregels opgenomen, doch is geen referentie behandeling. De referentie behandeling C1-INH concentraat is evenmin in de beleidsregel opgenomen. Dat betekent dat het CVZ u adviseert om het product icatibant (Firazyr®) niet in de beleidsregel op te nemen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

cc. mevr. R. Poll (NFU)

## Farmacotherapeutisch rapport icatibant (Firazyr®) bij de indicatie erfelijk angio-oedeem (HAE)

### Geneesmiddel

**Werkzame stof en samenstelling:** icatibant (als acetaat). Oplossing voor subcutane injectie (10 mg/ml) in voorgevulde injectiespuit (3 ml).

**Geregistreerde indicatie:** symptomatische behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij volwassenen (met C1-esterase-inhibitordeficiëntie).

**Dosering:** bij de behandeling van een oedeemaanval wordt één injectie (30 mg) toegediend. Zonodig kan na zes uur een tweede injectie worden gegeven, en na nogmaals zes uur een derde injectie. Per 24 uur mogen niet meer dan drie injecties worden toegediend.

**Werkingsmechanisme:** het ontstaan van symptomen van HAE komt voornamelijk tot stand door het zich plaatselijk ophopen van bradykinine, hetgeen leidt tot vaatverwijding, stimulatie van sensorische zenuwuiteinden (nociceptoren), en een toename van de vasculaire permeabiliteit. Als selectieve, competitieve bradykininereceptor type 2-antagonist gaat icatibant deze processen tegen. De structuur van icatibant lijkt op die van bradykinine, maar bevat vijf niet-proteïnegeneaminozuren.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten/werkzaamheid:** als enkelvoudige behandeling van patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige zwellingen van de huid en buikklachten is icatibant werkzaam dan de behandeling met placebo of tranexaminezuur. Hierbij is niet duidelijk of tranexaminezuur optimaal is gebruikt. Klinisch relevante symptoomverbetering treedt op ongeveer één uur na toediening. Na ongeveer 10 uur zijn de meeste symptomen grotendeels verdwenen. Ondanks de grote verschillen in methodiek en de beperkte beschikbaarheid van gegevens is op basis van indirecte vergelijking de werkzaamheid van icatibant overeenkomstig aan die van gezuiverd, humaan C1-esteraseremmer (INH) concentraat.

**Ongunstige effecten/bijwerkingen:** de meest voorkomende bijwerkingen van icatibant zijn huidreacties op de plaats van injectie. De toepassing van C1-INH concentraat leidt in beperkte mate tot reacties op de plaats van injectie en koorts. Zoals bij alle bloedprodukten kunnen zich incidenteel allergische of anafylactische reacties ontwikkelen. Tranexaminezuur veroorzaakt vooral misselijkheid, braken, diarree en huidreacties.

**Ervaring:** de ervaring met icatibant is beperkt. Met C1-INH concentraat en tranexaminezuur is ruime ervaring opgedaan.

**Toepasbaarheid:** icatibant, C1-INH concentraat en tranexaminezuur zijn breed toepasbaar. Icatibant is niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jong-volwassenen (< 18 jr). Patiënten met allergische reacties dienen voor toediening van C1-INH concentraat te zijn behandeld met een antihistaminicum en/of een corticosteroïd. Als uit menselijk bloed bereid geneesmiddel zou het gebruik van C1-INH-concentraat kunnen leiden tot virale infecties of andere infectieuze aandoeningen. Bij toepassing van het in Nederland beschikbare produkt hebben dergelijke infecties zich tot nu toe echter niet voorgedaan. Tranexaminezuur mag niet of slechts met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombo-embolische aandoeningen en/of (recente) bloedingen.

**Gebruiksgemak:** als subcutaan toegediend middel is het gebruiksgemak van icatibant groter dan dat van het intraveneus toe te dienen C1-INH concentraat. In tegenstelling tot C1-INH concentraat mag icatibant niet door daartoe opgeleide patiënten zelf worden toegediend.

**Eindconclusie:** Bij de behandeling van matig tot zeer ernstige acute aanvallen van HAE bij volwassenen is de therapeutische waarde van icatibant gelijk aan die van C1-INH concentraat. Ten opzichte van tranexaminezuur is er voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde.

## 1. Aandoening

Erfelijk angio-oedeem (HAE) is een zeldzame autosomaal dominante ziekte die wordt gekenmerkt door het aanvalsgewijs ontstaan van subcutane en/of submucosale oedemen in het gezicht (lippen, rond de ogen, wangen), op de handen en voeten en in het maagdarmkanaal. Ook op armen en benen, het bovenlijf en uitwendige geslachtsdelen ontstaan vaak zwellingen. Zwelling van de tong en het strottenhoofd komt minder vaak voor, maar kan wel levensbedreigend zijn (Zuraw 2008<sup>1</sup>).

**Achtergrond:** HAE wordt veroorzaakt door een genetisch defect van C1-esteraseremmergen op het chromosoom 11 waardoor de bloedspiegel van C1-esteraseremmer (C1-INH/SERPING 1) te laag is (type I: 85%) of het C1-INH dysfunctioneel is (type II: 15%). HAE is een erfelijke ziekte: kinderen van een patiënt met HAE hebben 50 % kans HAE te krijgen. Bij 25-30% van de patiënten ontstaat HAE echter door een nieuwe mutatie. Bij HAE type I ontstaan symptomen doorgaans bij plasmaconcentraties van functioneel C1-INH die lager zijn dan 50% van de normaalwaarde. Bij concentraties lager dan 30% ontstaan symptomen vrijwel altijd. Tussen patiënten met gelijke plasmaconcentraties van C1-INH kan de ernst van de aanvallen echter verschillen. Er bestaat ook een verworven angio-oedeem, een zeer zeldzame aandoening op basis van de vorming van een autoantistof tegen C1-INH (HAE type III of AAE)<sup>1</sup>.

C1-INH heeft een belangrijke rol bij de activering van het complement systeem en de regulering van de activiteit van het contact- of kinine-kallikreinesysteem (intrinsieke stolling). Beide systemen zijn betrokken bij ontstekingsprocessen, de regulering van de bloeddruk, bloedstolling en fibrinolyse, en het ontstaan van pijn. Door C1-INH wordt ongeveer 40% van het in het bloed aanwezige kallikreïne afgebroken. Dit serineprotease is het belangrijkste enzym dat bij de vorming van bradykinine uit hoogmoleculair gewicht kininogeen (HMWK) betrokken is. Daarnaast inactieveert C1-INH factor XIIa (Hagemann factor) dat prekallikreïne in kallikreïne omzet. Bij HAE leidt het tekort aan functioneel C1-INH tot een verhoogde kallikreïnespiegel waardoor bij een aanval abnormaal veel bradykinine ontstaat. Oedemen ontstaan vooral doordat bradykinine de vasculaire permeabiliteit doet toenemen en lokaal vaatverwijding veroorzaakt. Daarnaast is bradykinine is ook een krachtige stimulator van sensorische zenuwuiteinden (nociceptoren). In het maagdarmkanaal leidt de overproductie van bradykinine ook tot het samentrekken van glad spierweefsel<sup>1</sup> (Cugno et al. 2009<sup>2</sup>; Morgan 2010<sup>3</sup>).

**Epidemiologie:** de geschatte prevalentie van HAE loopt uiteen van 2 tot 10:100.000 personen. In Nederland is HAE bij 350-500 patiënten gediagnosticeerd. Het werkelijke aantal ligt hier waarschijnlijk boven (ca. 750) . Bij onbehandelde patiënten treedt een aanval gemiddeld eens per 1-2 weken op. Hoewel symptomen soms al bij zeer jonge kinderen (2-3 jaar) voorkomen, treedt HAE meestal voor het eerst op bij kinderen rond de 10 jaar. De ziekte manifesteert zich echter vooral bij jonge volwassenen. Hoewel een duidelijk aanwijsbare oorzaak vaak ontbreekt, kunnen emotionele factoren (stress) en kleine ingrepen (bijv. een tandheelkundige behandeling) tot een aanval leiden. Ook verwondingen, infecties, menstruatie, zwangerschap en het gebruik van oestrogenen en/of ACE-remmers zijn uitlokkende factoren. Autoimmuunziekten, in het bijzonder glomerulonefritis, komen bij patiënten met HAE relatief vaak voor<sup>1,2</sup>.

**Symptomen:** de oedeemvorming bij HAE heeft een karakteristiek verloop. Zwellingen zijn meestal na ongeveer 24 uur maximaal waarna ze door uitputting van HMWK en de afbraak van bradykinine na enkele dagen tot een week geleidelijk weer verdwijnen. De snelheid van het herstel wordt vooral bepaald door de hydrostatische druk en de mate waarin het lymfestelsel het extracellulaire vocht kan afvoeren. Na het ontstaan van een eerste zwelling kan de aandoening zich verspreiden naar andere plaatsen. Een aanval wordt vaak voorafgegaan door inleidende verschijnselen als tintelingen van de huid en bij ongeveer éénderde van de aanvallen door een zich langzaam uitbreidende kringvormige huiduitslag van het bovenlijf (*erythema marginatum*). De ernst van een aanval is over het algemeen wisselend en niet voorspelbaar. Uitwendige zwellingen jeuken niet en zijn meestal niet bijzonder pijnlijk. Er ontstaan geen blaren. Zwellingen en spiercontracties in het maagdarmkanaal zijn daarentegen vaak zeer pijnlijk en gaan gepaard met verschijnselen als misselijkheid, overgeven, buikkramp en diarree. Ook kan de bloeddruk worden verlaagd. Bij een zwelling in de keel kan de patiënt door verstikking komen te overlijden. De verschijnselen van HAE lijken sterk op die van andere (allergische) aandoeningen waarbij vergelijkbare oedemen ontstaan. Het is daarom vaak niet direct duidelijk dat een patiënt HAE heeft. Voor een afdoende diagnose is het nodig de C4 en C1 antigeenspiegels en de activiteit van functioneel C1-INH in het bloed te bepalen<sup>1,2</sup>.

**Behandeling:** de behandeling van klachten is afhankelijk van de ernst en de plaats. Zwellingen van lijf en ledematen worden doorgaans niet behandeld. Ernstiger aanvallen waarbij het gezicht en/of het maagdarmkanaal betrokken zijn, worden vooral behandeld met intraveneus toegediend, gezuiverd humaan C1-INH concentraat (Cetor®)<sup>1-5</sup>. Zwellingen in de mond en keel worden zonder meer als ernstig beschouwd en behandeld met C1-INH concentraat. In het algemeen neemt na intraveneuze toediening van 500 tot 2.000E (aanbevolen startdosering Cetor®: 1.000 E) de ernst van deze en andere zwellingen binnen enkele uren af<sup>1,2</sup>. Een andere maar doorgaans minder effectieve behandeling is die met tranexaminezuur<sup>1-3,6</sup> (Agostoni et al. 1992<sup>7</sup>). Dit middel wordt vooral toegepast bij minder ernstige klachten van de buik en huid of wanneer androgenen (zie hieronder) of C1-INH (zie. 3.d.) niet (meer) kunnen worden toegepast. Histamineblokkers en corticosteroiden zijn als behandeling van door HAE veroorzaakte oedemen niet of onvoldoende werkzaam gebleken<sup>1,2</sup>. Als selectieve bradykinine-2 (BK2)-antagonist zou icatibant de aan een overmatige bradykinineproductie gerelateerde huid-oedemen en pijn, en buikkoliek als krampen en pijn kunnen opheffen of voorkomen<sup>1-3</sup>. De verschillende behandelingen hebben alleen effect op het ontstaan van de oedemen. Er is geen direct effect op de snelheid van het herstelproces<sup>1-3</sup>.

Ter voorkoming van aanvallen kunnen patiënten bij wie deze vaak (meer dan 5 dagen per maand met klachten) voorkomen of bij wie deze vaak ernstig zijn (> 1 per maand) langdurig preventief worden behandeld met zwakke synthetische analoga van testosteron, zoals danazol. Wanneer danazol onvoldoende werkzaam is of onder meer als gevolg van bijwerkingen niet (meer) kan worden gebruikt, wordt tranexaminezuur of soms C1-INH concentraat toegepast<sup>1-3,7</sup>. C1-INH concentraat wordt vaak gedurende korte tijd preventief toegepast bij situaties waarin de kans is op het ontstaan van een aanval is verhoogd (bijv. bij een tandheelkundige behandeling of een kleine chirurgische ingreep)<sup>1,2</sup>. Door de korte halfwaardetijd (1-2 uur) is icatibant niet geschikt voor preventief gebruik<sup>1,2,8</sup>.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Icatibant is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van acute aanvallen van HAE bij volwassenen<sup>8</sup>. Op basis van de geregistreerde indicaties dient icatibant te worden vergeleken met gezuiverd humaan C1-INH concentraat (Cetor®; Berinert®)<sup>4,5</sup> en tranexaminezuur (Cyclokapron®)<sup>6</sup>. Dit laatste middel is echter geen eerste keus bij matig tot zeer ernstige aanvallen<sup>1,2</sup>. Berinert® is in Nederland wel geregistreerd<sup>8</sup>, maar niet in de handel.

### 2.b. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij een beoordeling wordt gebruik gemaakt van de 1B-tekst<sup>8</sup>, het EPAR<sup>9</sup> en de uitkomsten van direct vergelijkende onderzoeken als gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 24 mei 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: (hereditary) angioedema, C1-inhibitor, icatibant, en tranexamic acid. Er werden twee relevantie publicaties gevonden die niet in het dossier waren opgenomen<sup>1,2</sup>. Na indiening van het dossier zijn de resultaten van een aantal voor de beoordeling relevante onderzoeken gepubliceerd (Zuraw et al. 2010<sup>10</sup>; Cicardi et al. 2010<sup>11</sup>).

### 2.c. Publicatie uitkomsten onderzoeken icatibant

De registratie van icatibant is voornamelijk gebaseerd op de uitkomsten van twee fase III onderzoeken. De uitkomsten van deze onderzoeken zijn inmiddels gepubliceerd<sup>9,11</sup>.

## 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van icatibant is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### 3.a. Gunstige effecten – werkzaamheid

De werkzaamheid van icatibant bij patiënten met HAE is als eerste klinisch geëvalueerd in een fase II onderzoek waarin het effect van verschillende doseringen intraveneus of subcutaan toegediend icatibant werd vergeleken met retrospectief verkregen uitkomsten (duur van de zwelling) en werd bepaald in welke mate de verschillende behandelingen leidden tot symptoomverlichting<sup>9</sup> (Bork et al. 2007<sup>12</sup>). In twee gerandomiseerde, respectievelijk dubbelblind en dubbelblind-dubbeldummy uitgevoerde fase III onderzoeken is vervolgens subcutaan toegediend icatibant vergeleken met het

effect van een placebobehandeling (FAST-1) en met dat van oraal toegediend tranexaminezuur (FAST-2)<sup>9,11</sup>.

### 3.a.1. Onderzoeken – uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten bij de experimentele behandeling van HAE zijn de tijd die verloopt tussen de toediening van het geneesmiddel en de eerste afname van de zwelling (huid) of de pijn (huid, buik)(aanvang symptoomverlichting) en de mate waarin symptoomverlichting optreedt. De bepaling van deze parameters leunt zwaar op systemen waarmee patiënten de ernst van hun klachten voor, tijdens en/of na de behandeling kunnen aangeven<sup>9,12</sup> (Waytes et al. 1996<sup>13</sup>; Kunshak et al. 1998<sup>14</sup>; Craig et al. 2009<sup>15</sup>). Doorgaans wordt hiervoor gebruik gemaakt van puntenscores<sup>13-15</sup>. Bij de met icatibant uitgevoerde klinische onderzoeken is daarentegen gebruik gemaakt van een gevalideerde Visueel Analoge Schaal (VAS)<sup>9,11,12</sup>. De gehele 10 cm lange ononderbroken lijn stond voor de maximale zwelling die de patiënt op de plaats van aandoening ooit had ondervonden, voor (buik-)pijn de niet meer te verdragen pijn. Voor, tijdens en na de behandeling werd de ernst van de zwelling of pijn aangeduid door een markering op de lijn<sup>9,11,12</sup>. In het fase II onderzoek werd bij huidzwellingen een afname met tenminste 20 (uitgangswaarde  $30 \leq \text{afstand} \leq 50$  mm) of 30 mm (uitgangswaarde  $> 50$  mm) als het minimaal te bereiken symptoomverlichtend effect aangehouden. Bij buikpijn was een afname van 13-16 mm het minimaal klinisch relevante effect<sup>11</sup>. De afname van de VAS-afstand vier uur na toediening van icatibant ten opzichte van de VAS-afstand voor behandeling was de **primaire uitkomstmaat** voor symptoomverlichting. Als intra-individuele controle werd de tijd tot vanaf melding tot het begin van de afname van de zwelling bij eerdere niet behandelde aanvallen bij dezelfde patiënt gebruikt<sup>9,11,12</sup>.

In de fase III onderzoeken werd voor alle symptomen (zwelling, pijn) de VAS op verschillende opeenvolgende tijdstippen, te beginnen een half uur na toediening tot en met de vijfde dag na toediening, gemarkeerd. Voorafgaand aan de behandeling werd op basis van de VAS-afstand (uitgangswaarde: tenminste 30 mm) voor iedere patiënt één symptoom (zwelling, huidpijn of buikpijn) als primair symptoom (indexsymptoom) geselecteerd. De **primaire uitkomstmaat**, de tijd tot bereiken van een klinisch relevante symptoomverbetering (time of relief [TOR]), was gebaseerd op het resultaat van tenminste drie opeenvolgende VAS-markeringen waaruit het tijdstip werd berekend waarop de ernst van het indexsymptoom met tenminste 30% was afgenomen (TOR30+) dwz. een afname tussen de 21 (minimale uitgangswaarde VAS: 30 mm) en 30 mm (maximale uitgangswaarde VAS: 100 mm). Een afname van 9 mm gold als het minimale klinische relevante verschil. Op dezelfde wijze werd ook de TOR90+ berekend (zie hieronder). In een post-hoc voor de CHMP/EMA uitgevoerde analyse werden daarentegen VAS-verschillen van alle drie de symptomen gebruikt<sup>9,11</sup>. Ook werd de mate van symptoomverbetering bepaald die respectievelijk vier en 12 uur na de start van een behandeling optrad. Met behulp van de VAS bepaalde **secundaire uitkomstmaten** waren de tijd tot eerste symptoomverlichting, de tijd tot volledige symptoomverlichting, de tijd tot een bijna volledige symptoomverlichting (VAS-score tussen 3 opeenvolgende metingen voor alle symptomen bij een 90% verbetering: TOR90+) en het percentage responders (aantal patiënten dat 4 uur na de start van de behandeling een TOR30+ bereikte)<sup>9,11</sup>. Secundaire uitkomstmaten werden ook op conventionele wijze bepaald: behandelaar en patiënt beoordeelden de ernst van de verschillende symptomen met behulp van een puntenscore (schaal 1-5)<sup>13-15</sup>. Voorafgaand aan en tijdens de behandeling maakte de behandelaar tevens een algemene beoordeling van de toestand van de patiënt (puntenscore schaal 1-7). Het verloop van eventueel optredende zwellingen in het strottenhoofd werd gevolgd aan de hand van een door de patiënt in te vullen 7-punts schaal (4 uur na behandeling; dag 2 en dag 14±2) en een door de behandelaar in te vullen 5-punts schaal<sup>9,11</sup>.

### 3.a.2. Onderzoeken - algemene gegevens

In het fase II onderzoek werd het effect van verschillende, intraveneus (0,4 mg/kg, 2 hr; 0,4 mg/kg, 0,5 uur; 0,8 mg/kg) of subcutaan (30 of 40 mg) toegediende enkelvoudige doseringen icatibant beoordeeld bij 15 volwassen patiënten (18-65 jr) bij wie zich in totaal 20 aanvallen voordeden. Voor iedere dosering/toedieningswijze werden vier matig tot zeer ernstige aanvallen geselecteerd die zich behalve in het strottenhoofd op alle plaatsen (huid/buik) konden voordoen<sup>9,12</sup>.

Op basis van de uitkomsten van het fase II onderzoek werd in een voornamelijk in de VS, Canada en Australië uitgevoerd fase III onderzoek (FAST 1/JE049-2102) 30 mg SC toegediend icatibant vergeleken met het effect van een placeboinjectie bij 56 volwassen patiënten met HAE (symptomen en functionele C1-INH of C1-INH antigeen spiegels  $< 50\%$  van de normaalwaarde) en matige tot

zeer ernstige zwellingen op de huid en/of buikklachten. In een tweede in Europa uitgevoerd fase III onderzoek (FAST-2/JE049/-2103) werd icatibant bij 74 volwassen patiënten vergeleken met oraal toegediend tranexaminezuur (3x1g/dag gedurende 2 dagen). In beide onderzoeken werden eventuele levensbedreigende zwellingen van het strottenhoofd open label behandeld met 30 mg SC toegediend icatibant. Preventieve behandeling met androgenen was toegestaan. Te behandelen aanvallen konden zich op alle plaatsen voordoen, behalve bij het strottenhoofd, en dienden matig tot zeer ernstig te zijn (oordeel behandelaar en VAS-waarde  $\geq 30$  mm). Een behandeling diende uiterlijk zes uur na het begin van de aanval te zijn gestart. Alle patiënten bij wie zich in deze onderzoeken een tweede aanval voordeed werden open label behandeld met icatibant in het kader van een open label vervolgonderzoek<sup>9,11</sup>.

### 3.a.3. Onderzoeken - uitkomsten

#### Fase II onderzoek

Bij subcutaan met icatibant behandelde patiënten trad symptoomverlichting sneller op dan bij intraveneus behandelde patiënten (mediane tijd: 0,5-0,6 vs 1,1-1,5 uur). De toepassing van icatibant leidde tot een aanzienlijk bekorting van de gemiddelde duur van een aanval (13 vs 42 uur). Icatibant veroorzaakte een aanzienlijke daling van de bradykininespiegel<sup>12</sup>.

#### Fase III onderzoeken

In de FAST 1 en 2 onderzoeken had respectievelijk 48 en 64% van de patiënten huidzwellingen en respectievelijk 52 en 46% buikklachten. In beide onderzoeken trad bij 11 patiënten een zwelling in het strottenhoofd op. De resultaten van beide onderzoeken zijn samengevat in tabel 1.

In het FAST-1 onderzoek trad bij met icatibant behandelde patiënten sneller verbetering van de indexsymptomen (TOR30+) op dan bij met placebo behandelde patiënten. Het verschil was echter niet significant (tabel 1). Dit gold ook voor patiënten bij wie de behandeling aansloeg (responders) en de voor het bijna volledig verdwijnen van de symptomen benodigde tijd (TOR90+). Wanneer ipv. alleen het indexsymptoom, alle symptomen bij de bepaling van de TOR30+ werden meegenomen (analyse CHMP/EMA), was het verschil wel significant voor zwellingen van de huid. Voor buikpijn verliep in beide analyses de afname niet significant sneller. Een significant verschil tussen icatibant en placebo werd wel gevonden bij twee van de drie beoordelingen op basis van een puntenscore (tabel 1). Met uitzondering van misselijkheid (alle symptomen in iedere patiënt) was voor alle evaluaties het effect van icatibant significant beter dan dat van tranexaminezuur (tabel 1). In beide onderzoeken verliep de afname van buikpijn sneller dan van huidsymptomen. Bij huidzwellingen trad de door icatibant bereikte symptoomverbetering aanmerkelijk sneller op dan het door de beide vergelijkende behandelingen bereikte effect<sup>9,11</sup>.

In het FAST-1 onderzoek werden drie patiënten (11%) binnen 12 uur na de behandeling met icatibant ook met C1-INH en/of andere middelen voor ter bestrijding van symptomen (bijv. misselijkheid, braken en pijn) behandeld. Van met placebo behandelde patiënten werden er 13 (45%) tijdens de observatieperiode met andere middelen behandeld. Voor een 48-uurs periode bedroegen deze percentages respectievelijk 22 en 52%. In het FAST-2 onderzoek was een verdere behandeling alleen noodzakelijk bij 5 (13%) met tranexaminezuur behandelde patiënten. Voor een 48-uurs periode bedroegen deze percentages respectievelijk 17 en 29%<sup>9,11</sup>.

In de FAST-1 en 2 onderzoeken leidde de toepassing van icatibant bij oedemen van het strottenhoofd (N=11) tot een afname van de symptomen binnen één uur na toediening. Vier uur na toediening waren symptomen nog bij twee patiënten waarneembaar. Rescue-medicatie was niet nodig tot 12 uur na behandeling. Gedurende de volgende 12 uur werden drie patiënten alsnog behandeld (buikoedeem: 2; terugkeer laryngeaal oedeem: 1)<sup>9,11</sup>.

Tabel 1. Uitkomsten FAST 1 en FAST 2 onderzoeken (uitkomsten in uren)(Cicardi et al. 2010<sup>11</sup>).

Parameter	FAST – 1			FAST – 2		
	Icatibant (bereik)	Placebo (bereik)	P	Icatibant (bereik)	Tranexminezuur (bereik)	P
Aantal patiënten op ITT basis	27	29		36	38	
Uitkomst primaire onderzoeksparameter – VAS beoordeling						
Mediane tijd tot klinisch significante vermindering van het indexsymptoom (TOR30+) – alleen indexsymptomen	2,5 (1,1-6,0)	4,6 (1,8-10,2)	0,142	2,0 (1,0-3,5)	12,0 (3,5-25,4)	<0,001
TOR30+ – huidzwellingen (index)	3,4	10,0	0,221	2,5	18,2	<0,001
TOR30+ – buikpijn (index)	2,0	3,0	0,159	1,6	3,5	0,026
Uitkomst secundaire onderzoeksparameters en post-hoc analyse primaire uitkomstmaat – VAS beoordeling						
TOR30+ alle symptomen <sup>1</sup> – huidzwellingen	3,1 (2,0-10,0) (N=18)	10,2 (4,0-38,6) (N=19)	0,039	2,6 (1,6-6,0) (N=27)	18,1 (7,9-44,3) (N=26)	<0,001
TOR30+ alle symptomen <sup>1</sup> – Huidpijn	1,6 (1,5-4,0) (N=9)	9,0 (3,5-32,4) (N=12)	0,007	1,5 (1,0-3,0) (N=16)	12,0 (2,8-42,1) (N=16)	0,003
TOR30+ alle symptomen <sup>1</sup> – Buikpijn	2,0 (1,0-3,1) (N=15)	3,3 (1,5-8,0) (N=18)	0,056	1,6 (1,0-2,0) (N=12)	3,5 (1,4-10,0) (N=13)	0,026
TOR30+ alle symptomen <sup>1</sup> – Misselijkheid	1,1	2,3	0,080	1,3	1,5	0,550
Percentage responders 4 uur na start behandeling (95% CI) <sup>2</sup>	67 (46-84)	46 (28-66)	0,176	80 (63-92)	31 (16-48)	<0,001
Mediane tijd tot bijna complete symptoomverbetering (TOR90+)	8,5 (2,5-31,5)	23,3 (10,2-55,7)	0,069	10,0 (2,8-23,2)	51,0 (12,0-79,5)	<0,001
Uitkomst secundaire onderzoeksparameters – conventionele beoordeling op basis van puntenscore						
Mediane tijd tot eerste symptoomverbetering volgens de patiënt	0,8 (0,5-2,0)	16,9 (3,2-NA)	<0,001	0,8 (0,4-1,4)	7,9 (1,1-NA)	<0,001
Mediane tijd tot eerste verbetering van zichtbare symptomen volgens de behandelaar	6,5	14,0	0,240	1,7	8,0	<0,001
Mediane tijd tot algemene verbetering volgens de behandelaar	1,0	5,7	<0,001	1,5	6,9	<0,001

ITT: intention to treat; NA: niet te bepalen geweest.

<sup>1</sup> post-hoc analyse CHMP/EMA<sup>9,11</sup>.

<sup>2</sup> klinisch relevante symptoomvermindering 4 uur na de start van de behandeling.

Bij de open vervolgonderzoeken konden patiënten meervoudig met icatibant worden behandeld. Bij ongeveer 10% van alle aanvallen (N=597) was voor het verkrijgen van symptoomverlichting een tweede, aanvullende behandeling nodig, doorgaans meer dan zeven uur na de eerste toediening. Bij minder dan één procent van de aanvallen werden drie opeenvolgende doses gebruikt<sup>9,11</sup>

**Discussie:** de werkzaamheid van een enkelvoudige behandeling met icatibant is onderzocht bij in totaal 63 patiënten met matig tot zeer ernstige huidoedemen en buikklachten. Ondanks het zeer kleine aantal bepalingen per dosering en de verschillende plaats van de symptomen gaven de resultaten van het fase II onderzoek aan dat icatibant het beste subcutaan in een dosering van 30 mg kan worden toegediend<sup>9,12</sup>. Het is niet duidelijk waarom na subcutane behandeling verbetering sneller optrad dan intraveneuze toediening. In het FAST-2 onderzoek resulteerde de behandeling met op deze wijze toegepast icatibant in een snellere verbetering van symptomen dan de orale behandeling met tranexaminezuur. Hierbij werd dit middel echter pas toegediend nadat een aanval tot ontwikkeling was gekomen en niet, zoals aanbevolen<sup>6</sup>, al tijdens de prodromale fase toegediend<sup>9,12</sup>. Ten opzichte van placebo kon in het FAST-1 onderzoek de verbetering slechts trendmatig worden vastgesteld. Aanvullende analyses van het effect van icatibant en de placebobehandeling laten echter alle een éénduidig effect ten gunste van icatibant zien (tabel 1)<sup>9,11</sup>. Ook zijn voor beide behandelingcombinaties de curves van het verloop van de gemiddelde VAS-



afstand voor de indexsymptomen in de tijd vergelijkbaar en is hierin het verschil tussen het in de beide onderzoeken overeenkomstige effect van icatibant (tabel 1) en de twee vergelijkende behandelingen op alle waarnemingspunten ongeveer even groot<sup>9,11</sup>. Opmerkelijkwijze was het effect van de behandeling met placebo over het algemeen beter dan dat van tranexaminezuur (tabel 1). De reden van dit verschil is niet duidelijk. Vooral omdat de gemiddelde VAS-afstanden vrijwel gelijk zijn wijst het echter wel op het bestaan van een aanzienlijk placeboeffect. Anderzijds kan ook het grotere gebruik van aanvullende medicatie in het FAST-1 onderzoek aan de relatieve werkzaamheid van de placebobehandeling hebben bijgedragen<sup>9,11</sup>. Beoordeeld op de conventionele wijze was tranexaminezuur echter overwegend werkzamer dan placebo. Ook hiervan is de reden niet duidelijk. Icatibant was vooral werkzaam tegen de gevolgen van huidoedemen. De verschillende tijd die nodig is voor de verbetering van oedemen en buikklachten is mogelijk het gevolg van het ten opzichte van de spierrelaxatie in de darm tragere verloop van de heropname van het extracellulair opgehoopte vocht in de circulatie. Daarbij is het verloop van oedemen in de buik niet met het oog te volgen.

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd met icatibant en C1-INH concentraat. Slechts in drie gecontroleerde onderzoeken zijn preparaten van verschillende fabrikanten vergeleken met een placebobehandeling. Doordat de C1-INH preparaten zijn gestandaardiseerd, is een onderlinge vergelijking echter wel mogelijk. In een klein gerandomiseerd DBPC onderzoek waarbij het effect van de behandeling met behulp van een puntenscore werd beoordeeld, bedroeg de gemiddelde tijd vanaf de start van de behandeling tot het optreden van een eerste symptoomverbetering 55 minuten voor met C1-INH concentraat (25 E/kg, IV; N=11; 55 aanvallen) en 563 minuten voor de placebobehandeling (N=12; 49 aanvallen)( $P < 0,001$ )<sup>13</sup>. Het percentage responders 30 en 240 minuten na de toediening van C1-INH concentraat was respectievelijk 69 en 95% tegen 2 en 12% voor de placebobehandeling<sup>13</sup>. De meeste patiënten uit de placebogroep werden vier uur na de toediening van de placebo-injectie echter alsnog met C1-INH concentraat behandeld<sup>13,14</sup>. In een recent uitgevoerd DBPC onderzoek (IMPACT) werd bij patiënten met een matig ernstig tot zeer ernstig huidoedeem in het gezicht of met buikklachten het effect van de behandeling ook op conventionele wijze beoordeeld. De gemiddelde tijd vanaf de start van de behandeling tot het optreden van eerste symptoomverbetering bedroeg 30 minuten voor de behandeling met C1-INH concentraat (20 E/kg, IV; N=43) en 90 minuten voor de behandeling met placebo (N=42) ( $P < 0,025$ )<sup>15</sup>. Ook de voor een volledig herstel benodigde mediane tijd was bij met C1-INH concentraat behandelde patiënten significant korter dan bij met placebo behandelde patiënten (4,9 [0,33-1486,17] vs 7,8 uur [0,47-1486,17];  $P = 0,0237$ )<sup>12</sup>. In een vergelijkbaar recent uitgevoerd onderzoek bedroeg de mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot het optreden van eerste symptoomverbetering twee uur voor de behandeling met C1-INH concentraat (1.000E, IV; N=35) en vier uur voor de behandeling met placebo (N=33) ( $P = 0,02$ )<sup>10</sup>. Aan respectievelijk 23 en 28 patiënten bij wie één uur na de eerste injectie geen verbetering was opgetreden werd een tweede behandeling toegediend<sup>10</sup>.

De voor icatibant op conventionele wijze berekende tijd tot eerste symptoomverbetering lijkt vergelijkbaar te zijn met de voor C1-INH concentraat bepaalde tijd: verbetering treedt doorgaans binnen één uur op<sup>9,10,13,15</sup> (Bork et al. 2001<sup>16</sup>). In twee van de drie onderzoeken<sup>13,15</sup> was deze korter dan de met behulp van een VAS berekende tijd die ongeveer twee uur bedraagt. De tijd tot symptoomverbetering in het onderzoek van **Zuraw et al.**<sup>10</sup> was echter gelijk aan die van de FAST onderzoeken waarbij de onderzoekers van het eerste onderzoek<sup>10</sup> het verschil in uitkomst met de eerder met C1-INH-concentraat uitgevoerde onderzoeken<sup>13-15</sup> wel opmerken maar er geen verklaring voor hebben<sup>10</sup>. Desondanks lijkt het verschil vooral te worden veroorzaakt doordat in de FAST onderzoeken de bepaling van de tijd tot eerste symptoomverbetering berust op drie opeenvolgende waarnemingen met een half uur tussentijd. Waarschijnlijk is deze uitkomst daardoor een conservatievere schatting van het therapeutische effect dan de uitkomsten van twee van de drie met C1-INH concentraat uitgevoerde onderzoeken<sup>9,10,13-16</sup>.

Wat betreft de mediane tijd tot herstel lopen de voor icatibant en C1-INH concentraat berekende waarden uiteen. Bij met icatibant behandelde patiënten was na ongeveer 10 uur het herstel nagenoeg volledig (VAS TOR90+; placebo: 23-51 uur). In het IMPACT onderzoek bedroeg de mediane duur tot herstel bij met C1-INH concentraat behandelde patiënten ongeveer de helft van deze tijd en was ook voor de placebobehandeling de duur van deze periode korter dan de voor icatibant berekende tijd. De mediane hersteltijden uit het door **Kunschak et al.**<sup>11,12</sup> uitgevoerde onderzoek zijn enigszins vergelijkbaar met die van het IMPACT onderzoek (C1-INH concentraat vs placebo: 6,2 vs 15,4 uur)<sup>11</sup>. Zoals op grond van de latere aanvang van het herstel kon worden

verwacht, zijn de hersteltijden uit het door **Zuraw et al.**<sup>10</sup> uitgevoerde onderzoek aanzienlijk langer dan die van de andere onderzoeken<sup>13-15</sup> en vergelijkbaar met die van de FAST onderzoeken (12,3 vs 25 uur; P=0,004)<sup>9,10,11</sup>. De mogelijk langere duur van de hersteltijd van icatibant lijkt vooral door de toepassing van de VAS-methode te zijn veroorzaakt. De vergelijking wordt echter ook vertroebeld door het gebruik van C1-INH-concentraat in de placebogroep bij onvoldoende herstel na vier uur<sup>10,15</sup>. Daarnaast is er in alle onderzoeken sprake van een grote variatie in de uitkomsten van individuele patiënten<sup>9-16</sup>.

**Conclusie:** als enkelvoudige behandeling van patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige zwellingen van de huid en buikklachten is icatibant werkzaamere dan placebo en tranexaminezuur. Hierbij is niet duidelijk of tranexaminezuur optimaal is gebruikt. Klinisch relevante symptoomverbetering treedt op ongeveer één uur na toediening. Na ongeveer 10 uur zijn de meeste symptomen grotendeels verdwenen. Door toepassing van een VAS, het hanteren van duidelijk omschreven drempelwaarden en een berekening van de eerste (klinisch relevante) symptoomverbetering op basis van drie opeenvolgende waarnemingen lijken de uitkomsten van de FAST onderzoeken in het algemeen een meer conservatieve schatting van het therapeutische effect te zijn dan de op basis van puntenscores berekende resultaten van onderzoeken met C1-INH concentraat. Ondanks de grote verschillen in methodiek en de beperkte beschikbaarheid van gegevens en de grote verschillen tussen individuele patiënten, is op basis van indirecte vergelijking de werkzaamheid van icatibant overeenkomstig aan die van C1-INH concentraat.

### 3.b. Ongunstige effecten/bijwerkingen

Bij de subcutane toediening van icatibant zijn de bijwerkingen doorgaans beperkt tot voorbijgaande reacties op de plaats van injectie: roodheid, zwelling, gevoel van warmte, branderigheid, jeuk en pijn van de huid. Ernstige allergische reacties deden zich niet voor<sup>8,9</sup>.

De toepassing van gezuiverd, humaan C1-INH concentraat leidt slechts in beperkte mate tot bijwerkingen. Deze bestaan vooral uit huidreacties op de plaats van injectie en koorts. Zoals bij ieder bloedproduct is het echter mogelijk dat zich allergische of anafylactische reacties ontwikkelen<sup>4,5,10,13-16</sup>.

Het gebruik van tranexaminezuur leidt vaak tot misselijkheid, braken en diarree. Ook huidreacties komen voor. Zelden ontstaat een trombo-embolische aandoening, duizeligheid en/of kleurenblindheid of een andere visuele stoornis<sup>1,2,3,6,7</sup>.

**Conclusie:** de meest voorkomende bijwerkingen van icatibant zijn huidreacties op de plaats van injectie. De toepassing van C1-INH concentraat leidt in beperkte mate tot huidreacties op de plaats van injectie en koorts. Zoals bij ieder bloedproduct kunnen zich incidenteel allergische of anafylactische reacties ontwikkelen. Tranexaminezuur veroorzaakt vooral misselijkheid, braken, diarree en huidreacties.

### 3.c. Ervaring

Tabel 2. Ervaring met icatibant en middelen waarmee icatibant is vergeleken\*.

	Icatibant	C1-INH concentraat	Tranexaminezuur
<i>Beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X	X

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

### 3.d. Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:*

- tranexaminezuur: actieve trombo-embolische aandoening (diep veneuze trombose, longembolie, cerebrale trombose). Subarachnoïdale bloeding<sup>6</sup>.

#### *Specifieke groepen:*

- icatibant: er is geen informatie beschikbaar over de toepassing bij kinderen en jong-volwassenen (< 18 jr); er is beperkte informatie beschikbaar over de toepassing bij ouderen; bij deze groep lijkt de systemische blootstelling hoger te zijn<sup>8</sup>.
- tranexaminezuur: ervaring met de toepassing bij meisjes met menstruele bloedingen die jonger zijn dan 15 jaar ontbreekt<sup>6</sup>.

#### *Zwangerschap/borstvoeding:*

- icatibant: gegevens over de toepassing bij zwangerschap zijn niet bekend. Toepassing zonodig alleen na het afwegen van de risico's voor de foetus en de patiënt<sup>7</sup>. Het is niet bekend of icatibant met de moedermelk wordt uitgescheiden. Aanbevolen wordt tot 12 uur na de behandeling met icatibant geen borstvoeding te geven<sup>8</sup>.
- C1-INH concentraat: kan bij zwangerschap worden toegepast. Bij vrouwen met HAE wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen<sup>4,5</sup>.
- tranexaminezuur: gebruik tijdens zwangerschap en bij het geven van borstvoeding is mogelijk<sup>6</sup>.

#### *Interacties:*

- icatibant: interacties worden niet verwacht<sup>8</sup>.
- C1-INH concentraat: geen (niet bekend)<sup>4,5</sup>.
- tranexaminezuur: de werkzaamheid van een trombolytische behandeling kan verminderd zijn. Een gelijktijdige behandeling met antistollingsmiddelen mag alleen onder toezicht plaatsvinden<sup>6</sup>.

#### *Overige punten:*

- icatibant: voorzichtigheid is geboden bij acute ischemische hartziekte of instabiele angina pectoris doordat antagonisme van de BK-2-receptor kan leiden tot een verslechtering van de hartfunctie en een afname van de coronaire bloedstroom. Ook is voorzichtigheid geboden in de eerste weken na een beroerte, omdat icatibant de positieve, neuroprotectieve latefase-effecten van bradykinine mogelijk kan verminderen<sup>7</sup>.
- C1-INH concentraat: als uit menselijk bloed bereid geneesmiddel zou het gebruik van C1-INH concentraat kunnen leiden tot virale infecties of andere infectieuze aandoeningen<sup>1,2</sup>. Het risico op overdracht van infectieuze agentia wordt beperkt door:
  - donorselectie op basis van een medisch onderzoek en het testen van individuele donaties en plasmapools op HBsAg, en antistoffen tegen HIV en HCV<sup>4</sup>.
  - testen van plasmapools op HCV genoom materiaal<sup>4</sup>.
  - inactiverende/eliminierende procedures in het productieproces, die met modelvirussen gevalideerd zijn. Deze procedures zijn effectief gebleken tegen HIV, HCV, HBV en HAV. De virus inactiverende/eliminierende procedures kunnen van gelimiteerde waarde zijn voor "non-enveloped" virussen als Parvovirus B19<sup>4</sup>. Door toepassing van nanofiltratie (verwijdering deeltjes > 15 nm) lijken virusdeeltjes (diameter 20-200 nm) uit het in Nederland verkrijgbare C1-INH concentraat te kunnen worden verwijderd<sup>3</sup>(Terpstra et al. 2007<sup>17</sup>; Produktmonografie Ceter<sup>®18</sup>). Ceter<sup>®</sup> is vanaf 1 juni 1997 tot september 2009 meer dan 24.000 keer bij patiënten toegepast. Evenals bij toepassing van vergelijkbare producten hebben seroconversies zich gedurende deze periode niet voorgedaan<sup>3,18</sup>. Nanogefiltreerd C1-INH concentraat is in januari 2010 in de handel gebracht<sup>4,18</sup>.
- C1-INH-contraat: bij patiënten die eerder met bloedprodukten zijn behandeld kunnen anafylactische reacties optreden. Patiënten met allergische reacties dienen voor de toediening van C1-INH concentraat met een antihistaminicum en/of en corticosteroid te zijn behandeld<sup>4,5</sup>.
- tranexaminezuur: bij patiënten met nierinsufficiëntie dient de dosering te worden aangepast. Niet toepassen bij patiënten met een hoog risico op trombose (geldt vooral voor andere indicaties). Niet gebruiken bij vrouwen met onregelmatige menstruatiebloedingen totdat de oorzaak daarvan is vastgesteld<sup>6</sup>.

**Conclusie:** icatibant, C1-INH concentraat en tranexaminezuur zijn breed toepasbaar. Icatibant is echter niet onderzocht voor gebruik bij kinderen en jong-volwassenen (< 18 jr). Patiënten met allergische reacties dienen voor toediening van C1-INH concentraat te zijn behandeld een antihistaminicum en/of een corticosteroid. Als uit menselijk bloed bereid geneesmiddel zou het gebruik van C1-INH concentraat kunnen leiden tot virale infecties of andere infectieuze aandoeningen. Bij toepassing van gezuiverd C1-INH concentraat hebben dergelijke infecties zich van 1997 tot 2010 echter niet voorgedaan. Door de beschikbaarheid van nanogefiltreerd C1-INH concentraat is vanaf 2010 het infectierisico verder beperkt. Tranexaminezuur mag niet of slechts

met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombo-embolische aandoeningen en/of (recente) bloedingen.

### 3.e. Gebruiksgemak

Tabel 3. Gebruiksgemak van icatibant en middelen waarmee icatibant is vergeleken.

	Icatibant	C1-INH concentraat	Tranexaminezuur	Relevant verschil
Bewaring	kamertemperatuur	gekoeld	kamertemperatuur	Itt. C1-INH concentraat kan icatibant bij kamertemperatuur worden bewaard
Toedieningswijze	SC	IV	Oraal	Orale behandeling kan door de patiënt zelf worden gestart
Toedieningsduur	ca. 5 min	15-25 min		De toedieningsduur van icatibant is korter dan die van C1-INH concentraat
Toedieningsfrequentie	1x na ontwikkeling van een aanval, zonodig gevolgd door aanvullende doses	1x na ontwikkeling van een aanval, zonodig gevolgd door aanvullende doses	3x1g/dag gedurende 2 dagen, vanaf het begin van een aanval	

Patiënten bewaren hun medicatie vaak zelf. Door de bewaring van icatibant bij kamertemperatuur neemt de bewegingsvrijheid van de patiënt toe. Icatibant kan op eenvoudige wijze in de eerste lijn worden toegediend. C1-INH concentraat behoeft niet noodzakelijkerwijs door een arts te worden toegediend maar kan door daartoe opgeleide patiënten zelf worden gebruikt<sup>4</sup>. Door de intraveneuze toedieningsweg werkt C1-INH concentraat vrijwel direct. Daarom is niet duidelijk of de in de toedieningsfase verkregen tijdwinst daadwerkelijk resulteert in een sneller optredend behandelings-effect. Ten opzichte van C1-INH concentraat zou de subcutane toedieningsweg voor icatibant een voordeel bij een eventuele toediening door de patiënt zelf kunnen zijn<sup>1-3</sup> (Levi et al. 2006<sup>19</sup>). De 1B-tekst van icatibant vermeldt echter expliciet dat het middel niet door de patiënt zelf mag worden toegediend<sup>8</sup>. Gegevens uit (vergelijkend) onderzoek over de kwaliteit van leven en voorkeur van de patiënt zijn niet beschikbaar.

**Conclusie:** het gebruiksgemak van subcutaan toegediend icatibant is groter dan dat van intraveneus toegediend C1-INH concentraat, maar minder dan dat van tranexaminezuur. Icatibant is niet geregistreerd voor toediening door de patiënt zelf.

### 3.f. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van acute aanvallen van HAE is de therapeutische waarde van icatibant gelijk aan die van C1-INH concentraat. Ten opzichte van tranexaminezuur is er voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4.a. Claim van de fabrikant

Bij de symptomatische behandeling van acute aanvallen van HAE heeft icatibant door de grotere werkzaamheid een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de tranexaminezuur. Hoewel beide middelen overeenkomstig werkzaam zijn, heeft icatibant ten opzichte van C1-INH concentraat een therapeutische meerwaarde op basis van een gunstiger bijwerkingenprofiel dat niet gerelateerd is aan het potentiële risico op een door bloed overgedragen infectie, een gunstiger toedieningsweg en een groter gebruiksgemak.

### 4.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Als enkelvoudige behandeling van patiënten met matig ernstige tot zeer ernstige zwellingen van de huid en buikklachten is icatibant werkzamer dan placebo en tranexaminezuur. Er lijkt echter sprake te zijn van een aanzienlijk placebo-effect. Niet duidelijk is of tranexaminezuur optimaal is toegepast. Ondanks grote verschillen in methodiek en de beperkte beschikbaarheid van gegevens, is op basis van indirecte vergelijking de werkzaamheid van subcutaan toegediend icatibant vergelijkbaar met die van intraveneus toegediend C1-INH concentraat. In tegenstelling tot C1-INH concentraat en tranexaminezuur is icatibant niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen en jong-volwassenen (< 18 jr). De meest voorkomende bijwerkingen van icatibant en C1-INH

concentreert zijn huidreacties op de plaats van injectie. Zoals bij ieder bloedproduct kunnen zich bij toepassing van C1-INH concentraat incidenteel allergische of anafylactische reacties ontwikkelen. Bij toepassing van het in Nederland inmiddels niet meer verkrijgbare, gezuiverde C1-INH concentraat hebben zich van 1997 tot 2010 geen door bloed overgedragen (virale) infecties voorgedaan. Door toepassing van nanogefiltreerd C1-INH concentraat vanaf begin 2010 is het infectierisico verder verkleind. Op dit punt is er daarom geen voordeel van icatibant ten opzichte van C1-INH concentraat. Het gebruiksgemak van icatibant is groter dan van C1-INH concentraat maar geringer dan van oraal toegepast tranexaminezuur. Een nadeel van icatibant is echter dat in tegenstelling tot C1-INH concentraat de registratie niet voorziet in een eventuele toediening door de patiënt zelf. Icatibant is niet onderzocht als middel ter preventie van aanvallen gedurende het prodromale stadium.

## 5. Literatuur

1. Zuraw BL. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008; 359:1027-1036.
2. Cugno M, Zanichelli A, Fioeni F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Tr Mol Med 2009; 15:69-78.
3. Morgan BP. Hereditary Angioedema - Therapies old and new. N Engl J Med 2010; 363:581-583.
4. 1B-tekst humaan C1-esteraseremmerconcentraat (Cetor®). CBG, Den Haag ([www.cbg-meb.nl/cbg/nl](http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl)).
5. 1B-tekst humaan C1-esteraseremmerconcentraat (Berinert®). CBG, Den Haag ([www.cbg-meb.nl/cbg/nl](http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl)).
6. 1B-tekst tranexaminezuur (Cyclokapron®) CBG, Den Haag ([www.cbg-meb.nl/cbg/nl](http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl)).
7. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine 1992; 71:379-394.
8. 1B-tekst icatibant (Firazyr®)(rev. revision 2 [14-07-09]). EMA, London ([www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm)).
9. EPAR icatibant (Firazyr®)(rev. revision 2 [14-07-09]). EMA, London ([www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm)).
10. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363:513-522.
11. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010; 363:532-541.
12. Bork K, Frank J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (icatibant). J Allergy Clin Immunol 2007; 119:1497-1503.
13. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-inhibitor concentrate. N Engl J Med 1996; 20:1630-1634.
14. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. Transfusion 1998; 38:540-549.
15. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:801-808.
16. Bork K, Barnstedt S-E. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1-Inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. Arch Intern Med 2001; 161:714-718.
17. Terpstra FG, Kleijn M, Koenderman AHL, et al. Viral safety of C1-inhibitor NF. Biologicals 2007; 35:173-181.
18. Cetor® produktinformatiebrochure. Sanquin Plasma Products, Amsterdam, maart 2010.
19. Levi M, Choi G, Picavet C, et al. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:904-908.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 oktober 2010.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*