

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
11 maart 2013

Uw kenmerk
Farma-3159610

Datum
17 mei 2013

Ons kenmerk
ZA/2013061493

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
GVS-rapport 13/7 : conestat alfa (Ruconest®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 maart 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot conestat alfa (Ruconest®). Dit is een preparaat dat een tekort aan een plasma-eiwit, de zogenaamde C1-esteraseremmer, kan opheffen. Dit tekort kan leiden tot de verschijnselen van erfelijk angio-oedeem. Ruconest® is een analoog van het humane eiwit. Het heeft dezelfde aminozuurvolgorde maar een andere glycosylering. Dit laatste leidt tot een kortere halfwaardetijd. Het geneesmiddel wordt toegediend in de vorm van een intraveneuze injectie in een dosis van 50 eenheden per kilogram. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft de beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en het GVS-rapport die als bijlagen zijn toegevoegd.

Er zijn geen grote verschillen in gunstige en ongunstige effecten, ervaring en gebruiksgemak tussen conestat alfa en de uit bloedplasma verkregen C1-esteraseremmer-preparaten. Wel is de toepasbaarheid van conestat alfa beperkt tot volwassenen en daarom kleiner dan die van Cetor®, Cinryze® en Berinert®.

Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen heeft conestat alfa een gelijke therapeutische waarde als de uit bloedplasma verkregen C1-esteraseremmerpreparaten Cetor®, Cinryze® en Berinert®.

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen Ruconest[®], Cetor[®] en Cinryze[®]. Ruconest[®] kan dan ook als onderling vervangbaar worden beschouwd met Cetor[®] en Cinryze[®].

Ruconest[®] kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met Cetor[®] en Cinryze[®]. De standaarddosis kan worden gesteld op 3500 U voor conestat alfa, 1400 U voor Cetor[®] en 1400 U voor Cinryze[®].

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport conestat alfa (Ruconest®) bij de indicatie erfelijk angio-oedeem

De Commissie Geneesmiddelen heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel conestat alfa (Ruconest®) poeder voor oplossing voor injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen heeft conestat alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten.

Conestat alfa (Ruconest®) poeder voor oplossing voor injectie

Geregistreerde indicatie. "(...) behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij volwassenen met erfelijk angio-oedeem (HAE) als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie."

Dosering. Volwassenen met een lichaamsgewicht tot 84 kg: Eén intraveneuze injectie van 50 E/kg lichaamsgewicht. Volwassenen met een lichaamsgewicht van 84 kg of meer: één intraveneuze injectie van 4200 E (twee injectieflacons). In geval van een ontoereikende klinische respons kan een extra dosis (50 E/kg tot maximaal 4200 E) worden toegediend. Er mogen niet meer dan twee doses binnen 24 uur worden toegediend.

Werkingsmechanisme. Bij HAE-patiënten is sprake van een heterozygote deficiëntie van het plasma-eiwit C1INH. Hierdoor kan bij hen sprake zijn van ongecontroleerde activering van het contact- en complementsysteem, met de vorming van ontstekingsmediatoren, wat zich klinisch manifesteert als het optreden van acute aanvallen van angio-oedeem. Conestat alfa, een recombinante humane complementcomponent-1-esteraseremmer (rhC1INH), is een analoog van humaan C1INH. De aminozuurvolgorde van conestat alfa is identiek aan die van endogeen C1INH, er is echter een verschil in glycosylering resulterend in een kortere halfwaardetijd van conestat alfa vergeleken met C1INH.

Bijzonderheden. Conestat alfa wordt verkregen uit melk van konijnen die het gen tot expressie brengen dat codeert voor humaan C1INH.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Conestat alfa is effectief in het behandelen van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem doordat het de tijd tot verlichting van symptomen verkort. Door variabiliteit in opzet van verschillende studies is de effectiviteit van conestat alfa ten opzichte van andere C1-INH preparaten onzeker. Het is echter voldoende aannemelijk dat de effectiviteit tussen de verschillende middelen niet wezenlijk verschilt.

Ongunstige effecten. De ongunstige effecten van conestat alfa zijn beperkt in ernst en incidentie en vergelijkbaar met andere C1-INH-preparaten.

Ervaring. De ervaring met Cetero[®] is ruim, die met conestat alfa, Cinryze[®] en Berinert[®] is beperkt.

Toepasbaarheid. Conestat alfa is alleen voor behandeling van volwassenen geregistreerd en is daarom minder breed toepasbaar dan Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®].

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van conestat alfa, Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®] is gelijk.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Er zijn geen grote verschillen in gunstige en ongunstige effecten, ervaring en gebruiksgemak tussen conestat alfa en de uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten. Wel is de toepasbaarheid van conestat alfa beperkt tot volwassenen en daarom kleiner dan die van Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®].

Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen heeft conestat alfa een gelijke therapeutische waarde als de uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®].

1. Aandoening

Ontstaanswijze. 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 maag-darmkanaal. 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.¹

HAE wordt veroorzaakt door een genetisch defect van het C1-esteraseremmergen op het chromosoom 11 waardoor de bloedspiegel van C1-esteraseremmer (C1INH) te laag is (type I: 85%) of het C1INH disfunctioneel 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 C1INH 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 C1INH (HAE type III of AAE).¹

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 bradykine uit hoogmoleculair gewicht kininogeen (HMWK) betrokken is. Daarnaast inactieveert C1-INH factor XIIa (Hageman 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 ook een krachtige stimulator van sensorische zenuwuiteinden (nociceptoren). In het maag-darmkanaal leidt de overproductie van bradykine ook tot het samentrekken van glad spierweefsel¹⁻³

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 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 één derde van de aanvallen door een zich langzaam uitbreidende kringvormige huiduitslag van het bovenlijf (*erythema marginatum*).^{1,2}

Ernst. 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 maag-darmkanaal zijn daarentegen vaak zeer pijnlijk en gaan gepaard met verschijnselen als misselijkheid, overgeven, buikkrimp 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. In sommige gevallen kunnen C4 en C1 antigenspiegels en de activiteit van functioneel C1-INH in het bloed bepaald worden.^{1,2}

Prevalentie/incidentie. 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). 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. Auto-immuunziekten, in het bijzonder glomerulonefritis, komen bij patiënten met HAE relatief vaak voor.^{1,2,4}

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 maag-darmkanaal betrokken zijn, worden vooral behandeld met intraveneus toegediend, gezuiverd humaan C1INH concentraat (Cetor®)^{1-3,5}. Zwellingen in de mond en keel worden zonder meer als ernstig beschouwd en behandeld met C1INH 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.^{1,2} Cetor® en Cinryze® zijn opgenomen op bijlage 1B van het GVS. Berinert® is ook een geregistreerde humane C1INH preparaten, maar is niet in het GVS opgenomen (geen opname aangevraagd). Een andere maar doorgaans minder effectieve behandeling is die met tranexaminezuur.^{1-3,6,7} Icatibant is een selectieve bradykinine-2 (BK2)-antagonist. Dit betreft een middel dat intramuraal wordt toegepast.⁸ De *World Allergy Association* heeft een richtlijn uitgebracht voor behandeling van erfelijk angio-oedeem, waarin wordt aangeraden acute aanvallen te behandelen met C1INH, ecallantide of icatibant.⁹ Ecallantide (Kalbitor®) is in Nederland niet geregistreerd. Tranexaminezuur dient volgens deze richtlijn niet te worden gebruikt bij acute aanvallen. Ook in andere internationale consensusdocumenten wordt aanbevolen om acute aanvallen primair te behandelen met C1INH, waaronder twee internationale werkgroepen^{10,11} en de Britse *Primary Immunodeficiency Association*.⁴

Daar waar Cetor®, Cinryze® en Berinert® uit humaan plasma bereide C1INH preparaten zijn (plasma-derived; pdC1INH), is conestat alfa (Ruconest®) een recombinante humane C1INH (rhC1INH) en wordt verkregen uit melk van transgene konijnen. De aminozuurvolgorde van conestat alfa is identiek aan die van endogeen C1INH.¹² In farmacologisch opzicht verschilt conestat alfa van pdC1INH door een kortere eliminatiehalfwaardetijd vanwege een verschil in glycosylering.¹³

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Conestat alfa is geregistreerd voor de behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij volwassenen met erfelijk angio-oedeem (HAE) als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie. Zowel Cetor[®], Cinryze[®] als Berinert[®] zijn geregistreerd voor behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem.^{5,12,14,15} Hoewel er geen Nederlandse richtlijn bestaat voor de behandeling van erfelijk angio-oedeem, zijn de internationale consensusdocumenten eensluidend in hun aanbevelingen om een C1INH voor te schrijven bij acute aanvallen. De geregistreerde indicatie van tranexaminezuur laat in het midden of dit middel geregistreerd is voor de behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem, maar is geen eerste keus bij matig tot zeer ernstige aanvallen.^{1,2,4,9,11} Voor Berinert[®] is (nog) geen opname in het GVS aangevraagd. Daarom kan gesteld worden dat Cetor[®] en Cinryze[®] in Nederland de standaardbehandelingen zijn bij deze indicatie. Conestat alfa dient daarom in principe te worden vergeleken met Cetor[®] en Cinryze[®].

De verschillende pdC1INH-middelen zijn gestandaardiseerd: 1 eenheid komt overeen met de gemiddelde hoeveelheid humaan C1-inhibitor aanwezig in 1 mL vers normaal plasma.^{5,12,14,15} Van de pdC1INH preparaten is Cinryze[®] in principe hetzelfde product als Cetor[®], maar met een extra nanofiltratiestap (beide stoffen hebben dezelfde farmaceutische vorm, kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en werkzame bestanddeel en worden op dezelfde wijze vervaardigd).¹⁶ Daarnaast is in het FT-rapport van icatibant vermeld dat de pdC1INH preparaten onderling vergelijkbaar zijn.⁸ In de huidige beoordeling wordt conestat alfa daarom vergeleken met de beschikbare pdC1INH-middelen.⁸ In deze beoordeling wordt niet met icatibant vergeleken, omdat dit middel niet voor extramurale toepassing in aanmerking komt.

2b. Relevante uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten bij de experimentele behandeling van HAE zijn de tijd die verloopt tussen de toediening van het geneesmiddel en de eerste tekenen van symptoomverlichting: afname van de zwelling (huid) of de pijn (huid, buik) en de mate waarin deze symptoomverlichting optreedt.⁸ 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. Doorgaans wordt hiervoor gebruik gemaakt van puntenscores, maar ook een continue schaal (10cm visual analogue scale, VAS) kan worden gebruikt.^{8,13}

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 13 februari 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: C1-inhibitor, conestat alpha, Ruconest, Cetor, Cinryze, Berinert.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias / opmerkingen
		aantal	kenmerken				
Zuraw, 2010 ¹⁷	Gepoolde resultaten van twee	73	> 12 jaar (studie 1204);	50 U/kg rhC1INH (alleen studie 1205)	Beoordeling ernst op t=15, 30, 60, 120, 240 min. en na 16, 24, 48 en 72 uur	Primair: tijd tot afname VAS \geq 20mm tov baseline voor 2 opeenvolgende metingen	Ptn met levensbedreigende aanval werden teruggetrokken en kregen nood-medicatie (pdC1INH)
Moldovan, 2012 ¹⁸	dubbelblinde RCT's + open label extensie-studies		> 16 jaar (studie 1304)	100 U/kg rhC1INH (beide studies)		Secundair: tijd tot minimale symptomen (VAS < 20 mm)	Alleen ptn meegenomen in analyse die beh zijn met studie-medicatie
(studies 1205-01 & 1304-01 ¹³)	mITT (A2)		<50% functioneel C1INH plasma vgl met normale waarden	placebo (beide studies)			Disbalans armen
			Aanvang behandeling				

			binnen 5 uur na aanvang symptomen, ernst VAS \geq 50 mm				locatie angio-oedeem
Zuraw, 2010 ¹⁹	Gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde studie En open-label extensie (profylactisch deel studie niet meegenomen in beoordeling) mITT (A2)	71	HAE-patiënten > 6 jaar met matig of ernstig acuut angio-oedeem op gezicht, abdomen of externe genitaliën	1000 U pdC1INH (Cinryze®) placebo	Beoordeling ernst iedere 15 min. Follow-up na 3 mdn	Primair: tijd tot ondubbelzinnig verlichting van symptomen Secundair: Percentage patiënten met ondubbelzinnig verlichting van symptomen binnen 4 uur na aanvang behandeling Tijd tot volledige verdwijning van symptomen	Nieuwe injectie bij geen verbetering na 60 min. na initiële behandeling Patiënten met laryngeale aanval geëxcludeerd en open label behandeld met studie-medicatie
Craig, 2009 ²⁰	Gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde studie mITT (A2)	125	HAE type I of II > 6 jaar met acute abdominale of faciale aanval	10 U/kg pdC1INH (Berinert®) 20 U/kg pdC1INH (Berinert®) Placebo	12 weken	Tijd tot begin verlichting van symptomen Tijd tot volledige verdwijning van symptomen	Alleen abdominale of faciale aanval
Waytes, 1996 ²¹	Gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerde studie ITT (B)	22	HAE, <30% functioneel C1INH tov normaal, acute aanval	25 U/kg pdC1INH (gepr. door Immuno AG) placebo	n.b.	Patiënten met respons binnen 30 en binnen 240 min. Tijd tot begin verlichting van symptomen	Meerdere aanvallen per patient meegenomen (kans op bias vanwege ervaring beh- andeling eerdere aanval) Noodmedicatie na 4 uur mogelijk Geen baselinekarakteristieken vermeld
Kunschak, 1998 ²²	Gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerde studie ITT & mITT (B)	23	5 aanvallen HAE in voorgaande 12 mnd, <30% functioneel C1INH tov normaal, > 2 jaar, acute aanval	500 U pdC1INH (gepr. door Immuno AG) placebo		Tijd tot begin verlichting van symptomen Tot tot volledige verdwijning van symptomen	Gemiddelde waarde in controle-groep gebruikt voor missing values in ITT Noodmedicatie na 4 uur mogelijk, of behandeling > 5 uur na start

Afkortingen: mITT: modified intention-to-treat; U: units; VAS: visual analogue scale; rhC1INH: recombinant humaan C1-inhibitor; pdC1INH: plasma-derived C1-inhibitor; HAE: erfelijk angio-oedeem; n.b.: niet bekend

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Choi, 2007 ²³	Ongecontroleerde fase II-studie
Bork, 2001 ²⁴	Geen gerandomiseerde studie
Krassilnikova, 2010 ²⁵ , Wasserman, 2011 ²⁶ , Craig, 2011 ²⁷	Open-label, ongecontroleerde extensiestudies

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
SPC Ruconest ¹²	EMA, Londen
SPC Ceter ⁵	CBG
SPC Cinryze ¹⁵	EMA, Londen
SPC Berinert ¹⁴	CBG
EPAR Ruconest ^{®13}	EMA, Londen
EPAR Cinryze ¹⁶	EMA, Londen
Farmacotherapeutisch rapport icatibant ⁸	CVZ, Diemen
SPC Cyclokapron ⁶	CBG
Internationale consensusdocumenten ^{4,9-11}	

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Tabel 4. Gunstige effecten van conestat alfa (rhC1INH) in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met erfelijk angio-oedeem, na één toediening (Zuraw et al. 2010a)¹⁷

	50 U/kg* (n = 12)	100 U/kg (n = 29)	Placebo (n = 29)
Mediane tijd tot begin verlichting symptomen [minuten (95% BI)]	122 (72-136)	66 (61-122)	495 (245-520)
HR t.o.v. placebo	2,86 (1,23-5,85)	3,26 (1,85-5,74)	
p-waarde t.o.v. placebo	0,013	< 0,001	
Mediane tijd tot minimale symptomen [minuten (95% BI)]	247 (243-484)	266 (242-490)	1210 (970-1500)
HR t.o.v. placebo	2,62 (1,48-4,61)	3,86 (1,71-8,72)	
p-waarde t.o.v. placebo	< 0,01	0,001	
Therapeutisch falen**	0%	10%	59%
OR t.o.v. placebo	0,13 (0,00-1,08)	0,06 (0,01-0,32)	
p-waarde t.o.v. placebo	0,60	< 0,001	

* De dosis 50 U/kg is alleen gegeven in de Noord-Amerikaanse studie

** Gedefinieerd als geen verlichting van symptomen binnen 4 uur, relapse, of ontstaan oedeem op andere locatie

Afkortingen: OR: odds ratio; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

Tabel 5. Gunstige effecten van pdC1INH in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met erfelijk angio-oedeem, na één toediening

	n	Mediane tijd tot verlichting symptomen (minuten)	Mediane tijd tot minimale symptomen (uur)	Therapeutisch falen [#]
<i>Zuraw 2010b¹⁹</i>				
pdC1INH (Cinryze®)	35	120	12,3	40%
placebo	33	240	25,0	58%
		RR: 2,41 (95% BI: 1,17-4,95), p=0,02	p=0,004	p=0,06
<i>Craig 2009²⁰</i>				
pdC1INH (Berinert®)	43	30 (range: 10,2-1440)*	4,92 (range: 0,47-1486)**	14,0%
placebo	42	90 (range: 12,0-1440)*	7,79 (range: 0,33-1486)**	40,5%
p-waarde		0,0025	0,0237	n.b.
<i>Waytes 1996²¹</i>				
pdC1INH [#]	11	55 (S.E.M. 16)	n.b.	5%
placebo	11	563 (S.E.M. 72)	n.b.	88%
p-waarde		<0,001	n.b.	n.b.
<i>Kunschak, 1998²²</i>				
pdC1INH [#]	11	372 (IQR: 20-921)	14,1 uur (IQR: 3,0-29)***	n.b.
placebo	12	921 (IQR: 840-1370)	26,0 uur (IQR: 25-51)***	n.b.

p-waarde	0,0007	n.b.	n.b.
* Bij patiënten zonder verlichting van symptomen werd mediane tijd tot verlichting van symptomen arbitrair vastgesteld op 24 uur (1440 min) bij gebruik noodmedicatie binnen 4 uur			
** Maximum arbitrair gesteld op 1486 uur			
*** Op basis van per protocol analyse			
# Geproduceerd door Immuno AG			
## Therapeutisch falen is gedefinieerd als geen response binnen 4 uur na toediening			
Afkortingen: IQR: interkwartielafstand; n.b.: niet bekend; pdC1INH: plasma-derived C1 inhibitor			

Evidentie. Conestat alfa is niet in direct vergelijkende studies met pdC1INH-middelen onderzocht. Een directe vergelijking tussen conestat alfa met Cetor[®] of Cinryze[®] is dus niet mogelijk. Ook is er geen placebogecontroleerd onderzoek beschikbaar waarin specifiek Cetor[®] is onderzocht. Wel is placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd naar Cinryze[®] en naar overige pdC1INH-middelen. Op basis hiervan zal een indirecte vergelijking worden gemaakt van de gunstige effecten van conestat alfa met pdC1INH-middelen waaronder Cinryze[®].

Conestat alfa (rhC1INH)^{13,17,18}

Zuraw et al. (2010a) poolden de data van twee gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (een Noord-Amerikaanse en Europese) met vergelijkbare inclusiecriteria: patiënten met HAE en een acute aanval waarbij sprake was van abdominaal, faciaal-orofaryngeaal, laryngeaal, urogenitaal, en/of perifere angio-oedeem. Patiënten met een levensbedreigende aanval werden met noodmedicatie behandeld (pdC1INH). Verschil in inclusie van beide studies was leeftijd (vanaf 12 jaar in Noord-Amerikaanse studie, vanaf 16 jaar in de Europese). Toegediende doses conestat alfa waren 50 U/kg (alleen Noord-Amerikaanse studie) en 100 U/kg. Ernst van symptomen werden geïndiceerd door middel van patiënt-gerapporteerde uitkomsten (middels *visual analogue scale*; VAS, 100mm). Primaire uitkomstmaat was tijd tot verlichting van symptomen, gedefinieerd als een afname van ≥ 20 mm VAS ten opzichte van baseline voor twee opeenvolgende metingen. Secundaire eindpunt was tijd tot minimale symptomen (<20 mm VAS t.o.v. baseline).

In totaal zijn 73 patiënten gerandomiseerd, waarvan er 70 daadwerkelijk zijn behandeld en meegenomen in de mITT analyse. Er lijken geen grote verschillen te zijn in baselinekarakteristieken tussen de armen behalve de gemiddelde leeftijd van patiënten. Deze was in de Europese studie hoger (45 jaar) vergeleken met de Noord-Amerikaanse studie (35 jaar). Patiënten met perifere aanvallen (ongeveer 50% van alle patiënten) zijn goed verdeeld over de drie armen. Patiënten met een faciale/orofaryngeale/laryngeale aanval omvatte ongeveer 1/3 van de patiënten in de placebo-arm, maar slechts 14% van de patiënten in de 100 U/kg arm en 0% in de 50 U/kg arm. Urogenitale aanvallen kwam slechts bij 2 patiënten voor. De overige patiënten hadden een abdominale aanval (31-42% van de patiënten binnen de armen). Patiënten in de 100 U/kg arm lijken sneller behandeld te zijn na aanvang van de symptomen dan patiënten in de 50 U/kg arm: 240 [IQR: 209-322] respectievelijk 347 [IQR: 299-788] minuten. In de placebogroep was dit 285 [IQR: 210-325] minuten.

Zowel de tijd tot verlichting van symptomen als de tijd tot minimale symptomen was statistisch significant korter in de groepen behandeld met conestat alfa vergeleken met placebo (**tabel 4**). Therapeutisch falen (geen verlichting van symptomen binnen 4 uur; relapse, ontstaan oedeem op andere locatie) trad op bij 59% bij de patiënten in de placebogroep ten opzichte van 10% van de patiënten behandeld met 100 U/kg (odds ratio: 0,06; 95% BI: 0,01-0,32; $p < 0,001$) en 0% van de patiënten behandeld met 50 U/kg conestat alfa (odds ratio: 0,13; 95% BI: 0,00-1,08; $p = 0,60$).

In een enkelarmige, open label extensiestudie met conestat alfa zijn patiënten gevolgd tot 5 additionele aanvallen. In de Noord-Amerikaanse vervolgstudie is 50 U/kg toegediend, in de Europese vervolgstudie ($n = 57$; 194 aanvallen) een vaste dosis van 2100 U (uitgaande van een dosering van 50 U/kg komt dat omgerekend neer op een dosering bij een lichaamsgewicht van 42 kg). Er zijn geen aanwijzingen dat er grote afwijkingen zijn ten opzichte van de gevonden effecten in het dubbelblinde, gerandomiseerde deel van de studies tussen de verschillende aanvallen. Het verschil in effect op de primaire uitkomstmaat tussen de eerste en laatste aanval na behandeling met conestat alfa was niet statistisch significant ($p = 0,295$). In de extensiestudies zijn ook patiënten geïnccludeerd met faciale/orofaryngeale/laryngeale aanvallen behandeld met 50 U/kg conestat alfa, welke ondervertegenwoordigd waren in de gerandomiseerde fase van de studies.

Conestat alfa lijkt hierin effectief met weliswaar een wat langere tijd tot verlichting van symptomen en tijd tot minimale symptomen. Statistische analyses zijn echter niet bekend.

Cinryze®

Het 'nano-gefiltreerde' plasmaproduct Cinryze® is in één gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie onderzocht (Zuraw et al. 2010b; **tabel 5**). 71 patiënten waren gerandomiseerd en 68 patiënten werden behandeld met Cinryze® of placebo. Primaire uitkomstmaat was "ondubbelzinnige" (tenminste 3 opeenvolgende meetmomenten) verlichting van symptomen op de locatie met, bij binnenkomst van de patiënt, de ernstigste symptomen. Secundaire uitkomstmaten was het percentage patiënten dat na 4 uur geen verbetering ondervond en de tijd tot volledige afwezigheid van symptomen. De baselinekarakteristieken van de patiënten verschilden niet wezenlijk tussen beide armen. Ongeveer driekwart van de patiënten ondervond de ernstigste symptomen abdominaal en 13% van de patiënten bij de externe genitaliën en 13% in het gezicht. De mediane tijd tot verlichting van symptomen bedroeg 2 uur bij de patiënten behandeld met Cinryze® ten opzichte van 4 uur voor patiënten behandeld met placebo (RR: 2,41; 95% BI: 1,17-4,95; $p=0,02$). Bij 60% van de patiënten behandeld met Cinryze® trad binnen 4 uur eerste verlichting van symptomen op, ten opzichte van 42% van de patiënten in de placebo-arm ($p=0,06$). Mediane tijd tot volledige afwezigheid van symptomen bedroeg 12,3 uur (Cinryze®) en 25,0 uur (placebo; $p=0,004$).¹⁹

Overige pdC1INH preparaten (tabel 5)

Er zijn drie gerandomiseerde studies gepubliceerd van uiteenlopende omvang naar de effectiviteit van overige plasmaproducten. De meest omvangrijke studie ($n=125$) is van **Craig et al.** (2009), waarin twee doses van Berinert® (10 en 20 U/kg) zijn vergeleken met placebo. Alleen de 20 U/kg dosis is statistisch getoetst ten opzichte van placebo. De mediane tijd tot eerste verbetering trad significant sneller op bij toediening van pdC1INH vergeleken met placebo (30 resp. 90 minuten) en tijd tot minimale symptomen verschilde ook statistisch significant in het voordeel van pdC1INH (4,9 en 7,8 uur).²⁰ In twee kleinere dubbelblinde studies is pdC1INH, dat werd geproduceerd door Immuno AG, vergeleken met placebo. **Waytes et al.** randomiseerden 22 patiënten en in totaal werden 55 aanvallen in studieverband behandeld met pdC1INH of placebo. 69% van de patiënten behandeld met pdC1INH reageerden binnen 30 minuten op de behandeling, ten opzichte van 2% in de placebo-arm. Na 4 uur was er een respons bij 95% van de patiënten behandeld met pdC1INH en 12% van de patiënten behandeld met placebo. Het verschil in mediane tijd tot eerste verbetering van symptomen verschilde statistisch significant tussen beide groepen (55 min. pdC1INH en 563 min. placebo).²¹ **Kunschak et al.** vergeleken in een gerandomiseerde studieopzet bij patiënten met een acute aanval de effectiviteit van pdC1INH (geproduceerd door Immuno AG) in 11 patiënten ten opzichte van placebo (12 patiënten). Eerste verlichting van symptomen bij de eerste behandelde aanval trad op bij patiënten behandeld met pdC1INH na een mediaan van 372 minuten (IQR: 20-921) en bij placebo-behandelde patiënten na 921 minuten (IQR: 840-1370).²²

Discussie. Toediening van conestat alfa leidt tot beduidend snellere symptoomcontrole bij een acute aanval van angio-oedeem vergeleken met placebo. Dit effect lijkt na pooling van twee gerandomiseerde studies het grootst te zijn bij patiënten behandeld met 100 U/kg, maar alleen in één van de twee studies is een arm met 50 U/kg opgenomen (dit zijn dus ook geen gepoolde data). Het aantal patiënten in deze arm is dus kleiner waardoor de effectschatting minder robuust is. In het onderzoek zijn levensbedreigende aanvallen meteen behandeld met open label pdC1INH. Er was disbalans tussen de armen voor wat betreft locatie van de aanval: faciaal/orofaryngeaal/laryngeaal angio-oedeem kwam vooral voor in de placebogroep, maar veel minder in de active treatment armen. Er zijn slechts sporadische gevallen van urogenitaal angio-oedeem in de studie vermeld. Dit kan mogelijk bias met zich meebrengen voor confounders zoals ernst en/of locatie van de aanval. In het marktregistratieproces is op basis van aanvullend onderzoek door de EMA geconcludeerd dat 50 U/kg een effectieve dosis is, en bij onvoldoende effect kan een extra toediening worden overwogen.¹³ In het extensieonderzoek zijn 194 aanvallen behandeld bij 57 patiënten zijn zowel meerdere aanvallen per patiënt gedocumenteerd waaronder ook faciale/orofaryngeale/laryngeale aanvallen. Er zijn hieruit geen aanwijzingen dat de locatie een belangrijke prognostische factor is voor effectiviteit. Ook zijn er geen aanwijzingen voor afname van effectiviteit na meerdere toedieningen. Bij patiënten met antilichamen tegen C1-esteraseremmers dient er echter rekening mee te worden gehouden dat een aanvankelijk succesvolle therapie op de lange duur minder effectief kan worden.⁵ Robuuste, lange-termijn follow-up gegevens zijn voor geen van de genoemde middelen voorhanden. Strikt genomen zijn er door de studieopzet van conestat alfa geen uitspraken te doen over levensbedreigende aanvallen,

omdat deze in de studie direct open-label met noodmedicatie zijn behandeld. Dit is echter acceptabel gezien de placebo-gecontroleerde opzet. Het is redelijk om aan te nemen dat de uitkomsten van de onderzoeken kunnen worden geëxtrapoleerd naar levensbedreigende aanvallen.

Gebrek aan klinische onderzoeksgegevens voor Cetor[®] zijn een gemis voor een indirecte vergelijking van de effectiviteit hiervan met conestat alfa, maar aangenomen kan worden dat de effectiviteit vergelijkbaar is met Cinryze[®].¹⁶ Door de standaardisatie van eenheden is een vergelijking met andere pdC1INH-middelen ook acceptabel.⁸ In onderzoeken naar uit plasma verkregen C1-INH concentraat zijn structureel statistisch significante effecten gevonden vergeleken met placebo op de uitkomstmaat tijd tot eerste verbetering. Het vergelijken van de groottes van dit effect tussen studies wordt bemoeilijkt door heterogeniteit in studieopzet. Verschillende factoren spelen hierin mee, waaronder gebruikte dosis, ernst van de aanval, meetmomenten, wijze van bepalen uitkomstmaat (patiënt-gerapporteerd op discrete schaal, VAS of door onderzoekers bepaald), meetmomenten, follow-up, grootte studiebevolking en omgaan met missende data (*modified* intention-to-treat of zuivere intention-to-treat [maar met imputatie]). Relatieve effecten worden niet in iedere studie vermeld. De gevonden mediane tijd tot eerste verbeteringen van symptomen van 1-2 uur bij toepassing van conestat alfa valt goeddeels binnen andere gerapporteerde tijd tot eerste verbetering van symptomen, die uiteenloopt van ongeveer een halfuur (Craig et al., Berinert[®]) tot 2 uur (Zuraw, Cinryze[®]).^{19,20} Opvallende is de hoge frequentie van therapeutisch falen bij patiënten behandeld met Cinryze[®] ten opzichte van de andere middelen. De auteurs speculeren dat dit een gevolg is van verschil in onderzoekopzet, maar een concrete plausibele oorzaak wordt niet gegeven. Bij patiënten waarbij therapie faalde is noodmedicatie toegediend, maar onbekend is in hoeverre dat herstel stimuleerde.

Conclusie. Conestat alfa is effectief in het behandelen van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem doordat het de tijd tot verlichting van symptomen verkort. Door variabiliteit in opzet van verschillende studies is de effectiviteit van conestat alfa ten opzichte van andere C1-INH preparaten onzeker. Het is echter voldoende aannemelijk dat de effectiviteit tussen de verschillende middelen niet wezenlijk verschilt.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. De meest voorkomende ongunstige effecten bij conestat alfa zijn hoofdpijn en infecties, maar in gerandomiseerd onderzoek was er geen verschil in incidentie ongunstige effecten tussen conestat alfa en placebo. Er waren geen discontinuïteits gerelateerd aan ongunstige effecten. Eén ernstig ongunstig effect gerelateerd aan conestat alfa was een allergische reactie vlak na toediening. Er zijn geen neutraliserende antilichamen gevonden anti-C1-INH of anti-HRI na één of meerdere toedieningen conestat alfa. Milde ongunstige effecten die voorkomen bij Cetor[®] (zelden) zijn verhoging, reactie op de injectieplaats, allergische reacties (waaronder hoofdpijn, duizeligheid).^{12,13,17} Bij Cinryze[®] is huiduitslag als vaak voorkomend ongunstig effect gerapporteerd.^{15,16} Ook bij Berinert[®] zijn ongunstige effecten zeldzaam, maar ernstige trombose is in enkele gevallen gerapporteerd bij zeer hoge doseringen.¹⁴

Discussie. De ongunstige effecten (mogelijk) gerelateerd aan C1-INH-preparaten zijn mild van aard. Incidentie van ongunstige effecten bij conestat alfa verschilt niet met die van placebo. Bij bloedproducten zijn allergische of anafylactische reacties niet geheel uit te sluiten.

Conclusie. De ongunstige effecten van conestat alfa zijn beperkt in ernst en incidentie en vergelijkbaar met andere C1-INH-preparaten.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met conestat alfa en vergeleken behandelingen*

	<i>conestat alfa</i>	<i>Cetor[®]</i>	<i>Cinryze[®]</i>	<i>Berinert[®]</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		X	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		

Conestat alfa is in 2010 geregistreerd, Cetor® in 1997, Cinryze® in 2011 en Berinert® in 2009 (tabel 7).^{5,12,14,15}

Conclusie. De ervaring met Cetor® is ruim, die met conestat alfa, Cinryze® en Berinert® is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Conestat alfa is gecontra-indiceerd bij bekende of vermoede allergie voor konijnen.¹²

Specifieke groepen: De veiligheid en werkzaamheid van conestat alfa bij kinderen tot 12 jaar is niet vastgesteld. Er kunnen geen aanbevelingen voor dosisaanpassing worden gedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Met Cetor® is beperkte ervaring bij kinderen en ouderen. De veiligheid en werkzaamheid van Cinryze® bij kinderen tot 12 jaar is niet vastgesteld. Bij de middelen die uit bloedplasma worden verkregen (Cetor®, Cinryze® en Berinert®) dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen ter voorkoming van infecties. Vaccinatie tegen hepatitis A/B dient te worden overwogen. Patiënten die bij eerder gebruik van bloedproducten een anafylactische reactie hebben gekregen dienen niet behandeld te worden met bloedproducten.^{5,12,14,15}

Interacties: Er zijn aanwijzingen voor een interactie van conestat alfa met geneesmiddelen die weefselplasminogeenactivator (tPA) en C1INH bevatten. Daarom mag conestat alfa niet tegelijk met tPA worden toegediend. Er is voor conestat alfa, Cetor®, Cinryze® en Berinert® geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.^{5,12,14,15}

Waarschuwingen en voorzorgen: Voorafgaand aan instelling van een behandeling met conestat alfa moeten patiënten worden getest op de aanwezigheid van IgE-antilichamen tegen konijnenallergenen. Deze test moet jaarlijks, of na elke 10 behandelingen, worden herhaald. Een kruisreactie bij patiënten met klinische allergie voor koemelk met konijnenmelk kan niet worden uitgesloten. Overgevoelighedsreacties kunnen lijken op een aanval van angio-oedeem. Voor alle producten geldt dat gebruik tijdens de zwangerschap slechts op strikte indicatie mag worden gegeven.^{5,12,14,15}

Discussie. De toepasbaarheid van conestat alfa wordt beperkt door een contra-indicatie voor konijnenallergie. Daarnaast is het alleen geregistreerd voor de behandeling van volwassenen. De toepasbaarheid van de bloedproducten wordt beperkt door voorzorgen die samenhangen met het gebruik van bloedproducten, maar kunnen wel bij kinderen (Cetor® en Berinert®) en adolescenten (Cetor®, Cinryze®, Berinert®) worden toegepast.

Conclusie. Conestat alfa is alleen voor behandeling van volwassenen geregistreerd en is daarom minder breed toepasbaar dan Cetor®, Cinryze® en Berinert®.

3c3 Gebruiksgemak

Conestat alfa, Cetor®, Cinryze® en Berinert® worden éénmaal i.v. toegediend. Bij conestat alfa, Cetor® en Cinryze® kan volgens de aanwijzingen in de SPC, indien noodzakelijk, een tweede injectie worden gegeven. Bij Berinert® kan onder strenge voorwaarden worden gekozen voor thuisbehandeling.^{5,12,14,15}

Discussie. Thuisbehandeling met Berinert® is slechts beperkt toepasbaar, daarom kan er niet gesproken worden van een groter gebruiksgemak ten opzichte van de andere middelen. Toedieningswijze en -frequentie is voor alle middelen vrijwel gelijk.

Conclusie. Het gebruiksgemak van conestat alfa, Cetor®, Cinryze® en Berinert® is gelijk.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Er zijn geen grote verschillen in gunstige en ongunstige effecten, ervaring en gebruiksgemak tussen conestat alfa en de uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten. Wel is de toepasbaarheid van conestat alfa beperkt tot volwassenen en daarom kleiner dan die van Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®].

Bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen heeft conestat alfa een gelijke therapeutische waarde als de uit bloedplasma verkregen C1-INH-preparaten Cetero[®], Cinryze[®] en Berinert[®].

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CG

4a Claim van de fabrikant

“Uit plasma bereid C1-INH en recombinant humaan C1-INH zijn even effectief, even veilig, en hebben een vergelijkbare toepasbaarheid en gebruiksgemak.”

4b Oordeel CG over de claim van de fabrikant

De therapeutische waarde van conestat alfa bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij volwassenen is gelijk aan die van uit plasma bereid C1-INH-preparaten waaronder Ceter®, Cinryze® en Berinert®.

5. Literatuur

1. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008;359:1027-36.
2. Cugno M, Zanichelli A, Foieni F, et al. C1-inhibitor deficiency and angioedema: molecular mechanisms and clinical progress. Trends Mol Med 2009;15:69-78.
3. Morgan BP. Hereditary angioedema--therapies old and new. N Engl J Med 2010;363:581-3.
4. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005;139:379-94.
5. CBG. SPC Ceter. 2011. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h19303.pdf>.
6. CBG. SPC Cyclokapron. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h05574.pdf>.
7. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71:206-15.
8. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport icatibant (Firazyr). 2010. via http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1010+icatibant+firazyr.pdf.
9. Craig T, Pursun EA, Bork K, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. World Allergy Organ J 2012;5:182-99.
10. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:S30-S40.
11. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy 2012;67:147-57.
12. EMA. SPC Ruconest. 2010. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001223/WC500098542.pdf.
13. EMA. EPAR Ruconest. 2010. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001223/WC500098546.pdf.
14. CBG. SPC Berinert. 2012. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h103376.pdf>.
15. EMA. SPC Cinryze. 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001207/WC500108895.pdf.
16. EMA. EPAR Cinryze. 2011. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/001207/WC500108896.pdf.
17. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol 2010;126:821-7.
18. Moldovan D, Reshef A, Fabiani J, et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for the treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study. Clin Exp Allergy 2012;42:929-35.

19. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363:513-22.
20. 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;124:801-8.
21. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med 1996;334:1630-4.
22. 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;38:540-9.
23. Choi G, Soeters MR, Farkas H, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. Transfusion 2007;47:1028-32.
24. Bork K, Barnstedt SE. Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema. Arch Intern Med 2001;161:714-8.
25. Krassilnikova S, Craig ET, Craig TJ. Summary of the International Multicenter Prospective Angioedema C1-inhibitor Trials 1 and 2 (IMPACT1 and 2). Expert Rev Clin Immunol 2010;6:327-34.
26. Wasserman RL, Levy RJ, Bewtra AK, et al. Prospective study of C1 esterase inhibitor in the treatment of successive acute abdominal and facial hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:62-8.
27. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, 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.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 22 april 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidige CFH-advies:

C₁-esteraseremmerconcentraat kan worden voorgeschreven.

Vorstel nieuw commissie farmacotherapeutisch kompas (CFK)-advies:

Bij behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem als gevolg van C₁-esteraseremmerdeficiëntie is een C₁-esteraseremmerpreparaat eerste keus. Van de C₁-esteraseremmers is alleen Cinryze[®] geregistreerd voor profylaxe van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem.