



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ICATIBANTUM

**INDICAȚIE: TRATAMENTUL SIMPTOMATIC AL CRIZELOR DE ANGIOEDEM EREDITAR LA ADULȚI
(CU DEFICIT DE INHIBITOR AL C1 ESTERAZEI)**

Data depunerii dosarului 25.07.2016

Numărul dosarului 4038

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Icatibantum

1.2.1. DC: Firazyr 30mg

1.3 Cod ATC: B06AC02

1.4. Data eliberării APP: 13.03.2013

1.5. Deținătorul APP: Shire Orphan Therapies GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: orfan

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 seringă preumplută x 3 ml + ac hipodermic

1.8. Preț conform anexei la O.M.S. nr. 941/2016, publicată în Monitorul Oficial al României, partea I, Nr. 637 bis/19.VIII.2016, reprezentând completare la CANAMED ediția aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	7315,83 Ron
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	7315,83 Ron



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Firazyr [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Firazyr este indicat pentru tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar la adulți (cu deficit de inhibitor al C1-i esterazei)	Doza recomandată este o singură administrare subcutanată a soluției conținute în Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută. În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu Firazyr este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu Firazyr după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de Firazyr, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu Firazyr.	În cadrul studiilor clinice nu s-au administrat mai mult de 8 injecții cu Firazyr pe lună.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND ANGIOEDEMUL EREDITAR

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică rară caracterizată de episoade recurente de edem care poate apărea în orice regiune a corpului, însă cu o frecvență mai mare la nivelul pielii, a mucoasei tractului respirator sau gastrointestinal [2,3,4]. Episoadele de angioedem apar fie spontan fie ca răspuns la anumiți triggeri, precum trauma, medicamente (inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei, estrogenii), infecții virale, sau stres. Ele au o durată variabilă, până la maxim 5 zile [5].

Deși edemul este autolimitat, edemul laringian poate cauza asfixie fatală, iar durerea dată de atacurile periferice și abdominale poate fi invalidantă.

În AEE edemul rezultă din producția excesivă a bradikininei, o substanță cu puternică acțiune vasodilatatoare, care crește permeabilitatea capilară, contractă musculatura netedă și stimulează receptorii nociceptivi [4,6,7]. La pacienții cu AEE, nivelurile plasmatiche de bradikinină cresc de până la 7 ori față de normal în cursul episoadelor de angioedem [4,8]. Bradikinină se formează prin scindarea kininogenului, de către kaliceina plasmatică. Activitatea kaliceinei și a factorului XII sunt antagonizate puternic de inhibitorul C1 esterazei. Nivelurile scăzute de inhibitor al C1 esterazei (C1-INH), sau alterarea funcției acestuia se asociază cu eliberare excesivă de bradikinină.

AEE a fost clasificat în 3 tipuri după nivelul și funcționalitatea inhibitorului C1 esterazei.

Tipul 1 are cea mai mare prevalență, reprezentând aproximativ 85% din cazuri și este consecința nivelurilor scăzute de C1-INH.

Tipul 2 reprezintă aproximativ 15% din cazuri și este caracterizat de niveluri serice normale, dar cu funcție alterată de C1-INH.

Tipul 3 este caracterizat de un nivel seric normal de C1-INH, a cărui funcție nu este alterată.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În general, primele două tipuri de AEE, cu transmitere autosomal-dominantă, sunt cauzate de mutații la nivelul genei care codifică C1-INH (SERPING1). Însă boala poate fi cauzată și de o mutație de novo, în aproximativ 25% din cazuri[4].

Tipul 3, mult mai rar întâlnit comparativ cu primele două tipuri de AEE, este asociat cu o mutație în gena factorului XII, dar nu pot fi excluse și alte cauze care ar putea determina această boală [4,9,10].

AEE afectează aproximativ 1:10.000 de persoane, indiferent de etnie sau vârstă.

Episoadele recurente de angioedem cu o durată mai mică de 6 săptămâni sunt considerate acute, în timp ce atacurile persistente dincolo de această perioadă, sunt desemnate drept cronice [11].

Atacuri acute de angioedem pot apărea la nivelul țesuturilor moi subcutanate sau submucoase. În general, simptomele apar pentru prima dată în copilărie sau adolescență, se agravează în timpul pubertății și persistă de-a lungul vieții. Vârsta medie la debutul simptomatologiei este între 8 și 12 ani. O proporție de 75% dintre pacienți au primul atac până la vârsta de 15 ani [4,12,13].

Frecvența atacurilor variază considerabil. În medie, pacienții netratați pot avea atacuri la fiecare 7 -14 zile [2,4,14], iar pacienții a căror boală este bine controlată cu terapie profilactică de lungă durată pot fi asimptomatici timp îndelungat [4,13,14]. În mod caracteristic, atacurile netratate durează 1-5 zile. Edeemele nu lasă godeu, nu sunt pruriginoase, sunt autolimitate și pot fi localizate la nivelul extremităților, feței, căilor respiratorii superioare, abdomenului sau organelor genitale.

Atacurile de la nivelul extremităților afectează 96% din pacienți și se pot manifesta prin desfigurare și invaliditate pronunțată, fiind deseori însoțite de dureri severe care interferă cu activitatea de zi cu zi. De obicei, este implicată o singură regiune a corpului. 15% dintre pacienți au avut edeme simultane în două sau mai multe regiuni ale corpului [4,15-17].

Edemul facial se complică în peste o treime dintre pacienți cu obstrucția căilor aeriene superioare. Apariția angioedemului la nivelul căilor respiratorii superioare poate să cuprindă corzile vocale și laringele și poate determina deces prin asfixie, fiind considerată principala cauză determinantă a mortalității asociată cu AEE [4,18,19]. Printre factorii declanșatori ai atacurilor laringiene la pacienții cu AEE se numără: traumatismele locale, cum ar fi intervențiile dentare, endoscopiile sau intubația orotraheală în cursul anesteziei [4,13,18,20,21].

Atacurile abdominale determină grețuri, vărsături, diaree și dureri puternice, care pot orienta diagnosticul către abdomenul acut chirurgical. În cazuri extreme, poate fi prezentă lipotimia, cauzată de hipovolemie. Afectarea gastrointestinală este prezentă în peste 92% din cazuri la pacienții adulți cu AEE [4,13,18,21].

Aproximativ 40-87% din edemele cauzate de AEE sunt precedate (cu până la 16 ore înainte) de simptome prodromale cum ar fi eritem marginat, fatigabilitate, astenie sau disconfort local [4,15, 22, 23].





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Diagnosticul se stabilește prin evaluarea atentă a simptomelor și a istoricului familial și este confirmat prin teste de laborator.

Simptomele clinice de edem recurent, fără urticarie, durere abdominală neexplicată trebuie să ridice suspiciunea de AEE, în special la pacienții cu istoric familial pozitiv. Lipsa istoricului familial nu exclude diagnosticul, deoarece până la 25% dintre pacienții cu AEE prezintă mutații spontane la nivelul genei C1-INH [4,14,20,24].

Măsurarea nivelurilor serice ale C4, activității antigenice și funcționale a C1-INH sunt principalele teste de laborator folosite în diagnosticarea AEE prin deficit de C1-INH (Tabelul 1).

C4 este considerat, în general, ca o metodă cost-eficientă de screening pentru AEE, tipurile 1 și 2. Nivelele scăzute de C4 sunt prezente în 98% din cazurile de AEE cu deficit de C1-INH și aproape în 100% din cazuri în cursul atacurilor [4,6,25].

Pentru AEE de tip 1 și 2, diagnosticul este confirmat de activitatea scăzută a proteinei C1-INH.

Tabel 1: Rezultatele analizelor de laborator în angioedemul ereditar

Tipul de AEE	C4	Antigenul C1-INH	Funcția C1-INH
Tipul 1	scăzut	scăzut	scăzută
Tipul 2	scăzut	normal sau crescut	scăzută
Tipul 3	normal	normal	normală

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Icatibantum, aparținând companiei Jerini AG din Germania, a fost desemnat de către Comisia Europeană ca medicament orfan în data de 17 februarie 2003 (EU/3/03/133) pentru indicația: tratamentul angioedemului. Începând din septembrie 2013, compania Jerini AG și-a schimbat denumirea în Shire Orphan Therapies GmbH.

La momentul desemnării icatibantum ca orfan, angioedemul afecta aproximativ 2-3 persoane din 10 000 din UE, reprezentând echivalentul a 77 000 – 11 500 locuitori (conform Eurostat 2003, la momentul desemnării ca orfan erau 382 800 000 locuitori în UE).

Metodele de tratament pentru angioedem aprobate în UE în anul 2003, erau reprezentate de:

1. agenți antifibrinolitici
2. inhibitori de C1 esterază
3. hormoni androgeni.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Agenți antifibrinolitici și inhibitorii de C1 esterază erau utilizați pentru tratarea atacurilor de angioedem, iar androgenii erau utilizați în scopul prevenției noilor episoade de angioedem.

Icatibantum s-a dovedit a bloca în mod specific acțiunile bradikininei, în felul acesta fiind întreruptă seria reacțiilor de dezvoltare a angioedemului.

La momentul depunerii dosarului spre evaluare, nu a fost inițiat nici un studiu clinic în care să se administreze icatibantum, însă au fost disponibile rezultatele studiilor non-clinice efectuate.

În acest context, experții evaluatori ai Comitetului pentru medicamente orfane din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, au considerat că medicamentul icatibantum, cu un alt mecanism de acțiune, față de terapiile existente, ar putea aduce un beneficiu semnificativ în tratarea angioedemului ereditar.

Statutul de medicament orfan a fost acordat, ca urmare a îndeplinirii a 3 condiții:

- gravitatea patologiei în care se recomandă administrarea icatibantumului
- existența unor metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament pentru angioedemul ereditar;
- raritatea bolii în care se recomandă administrarea icatibantum (angioedemul ereditar nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE) și investițiile mari pe care le presupune tratamentul acestei afecțiuni [26].

În urma confirmării, prin rezultatele studiilor clinice desfășurate, a beneficiului terapeutic pentru icatibantum în episoadele de angioedem ereditar, în data de 11.07.2008, Agenția Europeană a Medicamentului a acordat autorizația de punere pe piață a acestui medicament [27].

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND TRATAMENTUL ANGIOEDEMULUI EREDITAR

Conform ghidului *World Allergy Organization –Guideline for the Management of Hereditary Angioedema* publicat în anul 2012,

- pentru toate episoadele de angioedem (AEE tipul 1 sau 2) care se asociază cu invaliditate sau dizabilitate și/sau afectează fața, gâtul, sau abdomenul trebuie luată în considerare administrarea terapiei specifice (inhibitorii de C1 esterază, ecallantidum și icatibantum)
- pentru atacul de angioedem (AEE tipul 1 sau 2) care afectează căile respiratorii superioare, trebuie insuit tratamentul de urgență cu unul din medicamentele menționate mai sus
- în situația în care medicamentele specifice tratării episoadelor de angioedem ereditar (AEE tipul 1 sau 2) nu sunt disponibile, se recomandă utilizarea plasmei proaspete congelate sau a plasmei tratată cu un solvent detergent
- tratamentul adjuvant (antialgice, sau orice tratament suportiv) se poate asocia terapiei specifice episoadelor de angioedem
- în cazul edemului progresiv al căilor respiratorii superioare, se recomandă intubarea precoce sau traheostomia precoce



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- antifibrinoliticele orale nu sunt recomandate ca tratament al episoadelor de angioedem ereditar (AEE tipul 1 sau 2)
- antihistaminicele, glucocorticoizii sau epinefrina nu produc ameliorarea episoadelor de angioedem ereditar
- administrarea profilaxiei pe termen scurt ar trebui luată în considerare înainte de intervenții chirurgicale (în special dentare), sau înainte de intubare endotraheală, bronhoscopie sau endoscopie
- medicamentele recomandate pentru profilaxia pe termen scurt a angioedemului ereditar (AEE tipul 1 sau 2) sunt: inhibitorii de C1 esterază de tip concentrat (tratament de primă intenție), androgenii -danazol, stanozolol (tratament pentru situațiile în care inhibitorii de C1 esterază de tip concentrat nu sunt disponibili), acidul tranexamic
- în situațiile în care inhibitorii de C1 esterază de tip concentrat nu pot fi utilizați, pentru profilaxia pe termen scurt a angioedemului ereditar (AEE tipul 1 sau 2), se recomandă administrarea plasmăi tratate cu un solvent detergent
- profilaxia pe termen lung a angioedemului ereditar (AEE tipul 1 sau 2) se face cu inhibitori de C1 esterază de tip concentrat sau cu androgeni
- nici una dintre terapiile profilactice nu oferă o protecție sigură împotriva apariției noilor episoade de angioedem (AEE tipul 1 sau 2) [9].

Aceeași abordare terapeutică a tipurilor 1 și 2 de angioedem ereditar se regăsesc în Ghidul de diagnostic și tratament al angioedemului ereditar publicat la data de 11 mai 2016, pe site-ul Rețelei Române de Angioedem Ereditar [4].

5. TRATAMENTUL ANGIOEDEMULUI EREDITAR RAMBURSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, în România, nu este compensat nici unul dintre medicamentele recomandate ca terapii specifice pentru angioedemul ereditar.

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant (declarație pe propria răspundere) medicamentul icatibantum este rambursat în 21 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

7. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –21 țări	25
Total Punctaj	80

8. COSTUL TERAPIEI

Costul unei singure administrări cu Firazyr este 7 315,83 Ron.

Costul a 8 administrări lunare cu Firazyr este 58 526,64 Ron.

Costul anual cu Firazyr, în cazul unei administrări per lună, este 87 789,96 Ron.

Costul anual cu Firazyr, în cazul a 8 administrări per lună, este 702 319,680 Ron.

9. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S.387/2015 care modifică și completează Ord.M.S.861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Icatibantum **întrunește punctajul de admitere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

10. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI icatibantum cu indicația „*tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar la adulți (cu deficit de inhibitor al C1 esterazei)*”.

Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Firazyr 30 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000899/WC500022966.pdf, accesat în septembrie 2016
2. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. N Engl J Med 2008; 359:1027-1036



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012; 67:147-157
4. Dumitru Moldovan et al. Ghid de diagnostic și tratament al angioedemului ereditar <http://haenet.ro/node/214>, accesat în septembrie 2016
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/203093/2016, 25 February 2016, Assessment report Ruconest http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001223/WC500206972.pdf, accesat în septembrie 2016
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K et al.: Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 2014, 10:50
7. Cicardi M, Agostoni A: Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 1996, 334:1666–1667
8. Bork K, Frank J, Grundt B et al, Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin-2 receptor antagonist (Icatibant). *L Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1497
9. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema , *WAO Journal* 2012;
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. on behalf of HAWK, under the patronage of EAACI. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69:602-616
11. Tinsley R. Harrison, *Principles of Internal Medicine*, ed. a 14-a
12. D.M. Lang, Aberer W, Bernstein J:A et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol* 109, 2012; 395:402
13. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*. 2006; 119:267-274
14. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology and disease progression in hereditary angioedema, *Am J Manag Care*. 2013; 19:S103-S110
15. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema, *Lancet* 2012; 379: 474-81
16. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M.et al: Standard care impact on angio-oedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective 2 study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2010; 66: 192–96
17. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 206–15
18. D. Moldovan, A. Reshef, J. Fabiani et al. Efficacy and safety of recombinant human C1-inhibitor for treatment of attacks of hereditary angioedema: European open-label extension study, *Clinical et Experimental Allergy*, 2012; 42: 929-935
19. Bork K, Hardt J, Schicketanz KH.et al. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency, *Arch Intern Med* 2003; 163:1229-35
20. Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6(1):24
21. Bork K , Staubach P, Eckardt AJ, et al. Syntoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *A m J G astroenterol*. 2006; 101:619-627
22. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1153-1158



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
23. Prematta MJ, Kemp JG, Gibbs JG. et al. Frequency, timing, and type of prodromal symptoms associated with hereditary angio-oedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 506–11
 24. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:1147-1154
 25. Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE et al.: A multicentre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55: 145-147
 26. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/86/2003 Rev.2, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/11/WC500006538.pdf accesat în septembrie 2016
 27. Firazyr, icatibant, Authorisation details, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000899/human_med_000793.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, accesat în septembrie 2016

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

