



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Inhibitor de esterază C1, umană

INDICAȚIE: tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE)

Data depunerii dosarului

30.10.2019

Numărul dosarului

5453

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Inhibitor de esterază C1, umană
1.2. DC: Cinryze
1.3. Cod ATC: B06AC01
1.4. Data eliberării APP: 15.06.2011
1.5. Deținătorul de APP: Shire Services BVBA reprezentat prin Shire Romania S.R.L.
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică: injectabilă

Forma farmaceutică Cinryze	Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Concentrația	500 UI
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 flacoane cu pulbere pentru soluție injectabilă + 2 flacoane cu solvent + 2 dispozitive de transfer cu filtru + 2 seringi de unică folosință + 2 seturi pentru puncție venoasă + 2 materiale împletite cu rol protector

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj concentrat pentru soluție perfuzabilă 10 mg/ml Cinryze	6006,28 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3003,14 Lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului (Cinryze) :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE). Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6	Adulți <i>Tratamentul episoadelor de angioedem:</i> <ul style="list-style-type: none">• Cinryze 1000 UI la primul semn de debut al unui episod de angioedem.• O a doua doză de 1000 UI poate fi administrată dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute.• În cazul pacienților care prezintă episoade cu	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

ani și peste) cu crize severe și recurente de angioedem ereditar (AEE), care prezintă intoleranță la tratamentele orale preventive sau sunt insuficient protejați de acestea, sau la pacienți a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută aplicate în mod repetat.

manifestări laringiene, sau în cazul în care inițierea tratamentului este întârziată, cea de-a doua doză poate fi administrată mai devreme de 60 de minute.

Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem:

- Doza inițială recomandată pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem este de 1000 UI Cinryze la interval de 3 sau 4 zile; este posibil să fie necesară ajustarea intervalului de administrare, conform răspunsului individual. Necesitatea continuă de tratament profilactic regulat cu Cinryze trebuie re-evaluată în mod regulat.

Prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem:

- 1000 UI Cinryze în decurs de 24 de ore înaintea unei proceduri medicale, stomatologice sau chirurgicale.

Adolescenți :

Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția pre-procedurală la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, doza este aceeași ca și la adulți.

Copii :

Tratamentul episoadelor de angioedem:

Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, >25 kg: 1000 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut. Poate fi administrată o a doua doză de 1000 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute.

Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10- 25 kg: 500 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut. Poate fi administrată o a doua doză de 500 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute.

Prevenția episoadelor de angioedem înaintea procedurilor:

Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, >25 kg: 1000 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.

Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:

	<p>500 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.</p> <p><i>Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem :</i></p> <p><i>Vârste cuprinse între 6 și 11 ani:</i> 500 UI de Cinryze o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.</p>	
--	--	--

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu au fost efectuate investigații speciale. Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția preprocedurală la pacienții vârstnici, cu vârsta de cel puțin 65 ani, doza este aceeași ca și la adulți.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate investigații speciale. Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția preprocedurală la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza este aceeași ca și la adulți¹.

2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND ANGIOEDEMUL EREDITAR

I. Definiție

Angioedemul este definit ca o reacție vasculară a țesuturilor dermice/subcutanate profunde sau a țesuturilor mucoase/submucoase cu o permeabilitate crescută localizată a vaselor de sânge și care duce la edemațierea țesuturilor^{2,3,4}. Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical. Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Angioedemul ereditar (AEE) are o prevalență de 1/50000 de locuitori. Conform acestei prevalențe, în România se estimează a fi un număr de 400 de pacienți.

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^{5,6,7}. La pacienții cu AEE, nivelurile plasmatice de bradikinină cresc de până la 7 ori față de normal în cursul episoadelor de angioedem^{5,8}. Bradikinină se formează prin scindarea kininogenului, de către kaliceina plasmatică.



Activitatea kalicreinei 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.

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^{5,6}.

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^{5,9,10}.

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 cronice¹¹.

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^{5,12,13}.

Frecvența atacurilor variază considerabil. În medie, pacienții netratați pot avea atacuri la fiecare 7 -14 zile^{5,14,15}, iar pacienții a căror boală este bine controlată cu terapie profilactică de lungă durată pot fi asimptomatici timp îndelungat^{5,14,15}. 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^{5,14-18}.

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 asfizie, fiind considerată principala cauză determinantă a mortalității asociată cu AEE^{5,9,20}. Printre factorii declanșatori ai atacurilor laringiene la pacienții cu AEE se numără: traumatismele locale, cum ar fi intervențiile dentare, endoscoopiile sau intubația orotraheală în cursul anesteziei^{5,13,1,21,22}.

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^{5,13,19,22}.

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^{5,16, 23, 24}.

II. Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin evaluarea atentă a simptomelor, 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^{5,15,21,25}.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE trebuie suspectat atunci când un pacient prezintă un istoric de atacuri de angioedem recidivante. Această suspiciune este justificată în continuare atunci când pacienții raportează:

- 1) antecedente familiale pozitive,
- 2) debutul simptomelor în copilărie / adolescență,
- 3) simptome abdominale recurente și dureroase,
- 4) apariția edemului căilor respiratorii superioare,
- 5) eșecul de a răspunde la antihistaminice, glucocorticoizi sau epinefrină,
- 6) prezența semnelor sau simptomelor prodromale înainte de apariția edemului și / sau
- 7) absența urticariei²⁶.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

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.

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^{6,6,27}.

III. Opțiunile terapeutice

Ghidul clinic internațional pentru diagnosticul și managementul angioedemului ereditar (AEE) elaborat de Organizația Mondială pentru Alergii (WAO) în colaborare cu Academia Europeană de Alergie și



Imunologie Clinică (EAACI), și publicat în revista World Allergy Organization Journal în anul 2018, menționează următoarele opțiuni terapeutice care pot fi utilizate în cazul episoadelor acute de angioedem ereditar:

1. inhibitori de C1 esterază de tip concentrat - sunt două concentrate disponibile pentru tratamentul Berinert (CSL Behring) și Cinryze (Shire HGT);
2. analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei - Ruconestul (Pharming) este singurul C1-INH uman recombinant;
3. inhibitor de kalikreină - ecallantide (Kalbitor; Shire) este aprobat numai în SUA pentru tratamentul la cerere a tuturor tipurilor de atacuri AEE în AEE-1/2 pentru pacienți cu vârsta de 12 ani și peste;
4. antagonist competitiv selectiv al receptorilor pentru bradikinină, de tip 2 - Icatibantul (Firazyr; Shire HGT) este indicat pentru tratamentul auto-administrat la cerere pentru toate tipurile de atacuri HAE la adulți (> 18 ani)*.

Profilaxia pre-procedurală (pe termen scurt)

Traumatisme chirurgicale respectiv chirurgia dentară și alte intervenții asociate cu impact mecanic asupra tractului aerodigestiv superior (de exemplu, intubație endotraheală, bronhoscopie sau esofagogastroduodenoscopia), edemele pot apărea în apropierea locului intervenției. Edemele asociate cu aceste proceduri apar de obicei în 48 de ore. După extracția dinților, mai mult de o treime dintre pacienții fără profilaxie pre-procedurală pot dezvolta angioedem local, iar 50% din edeme apar în 10 ore și 75% încep în 24 de ore²⁸⁻³⁵. Profilaxia pre-procedurală reduce riscul de angioedem după intervențiile menționate mai sus. Concentratul C1-INH trebuie utilizat pentru profilaxia pre-procedurală, cât mai aproape de începutul procedurii. Doza nu a fost încă stabilită pe deplin. Indicarea produsului poate varia în funcție de țară^{36,37}. Majoritatea experților folosesc fie 1000 unități, fie o doză de 20 unități / kg pdC1-INH. Plasma înghețată proaspătă poate fi utilizată pentru profilaxia pe termen scurt și terapia la cerere, dar nu este la fel de sigură precum concentratul de C1-INH și este alternativă terapeutică de a doua linie din cauza riscului mai mare de transmitere a bolilor de sânge și alosensibilizării³⁸⁻⁴³.

Profilaxie pe termen lung

Profilaxia pe termen lung a AEE se referă la administrarea periodică de medicamente pentru a reduce povara bolii prin prevenirea/atenuarea episoadelor eruptive la pacienții cu AEE-1/2 confirmată. Profilaxia pe termen lung trebuie individualizată și luată în considerare la toți pacienții cu forme severe de AEE-1/2 simptomatici, luând în considerare progresia afecțiunii, frecvența atacurilor, calitatea vieții pacientului, și disponibilitatea resurselor de îngrijire. Deoarece toți acești factori pot varia în timp, toți pacienții trebuie evaluați pentru profilaxia pe termen lung la fiecare vizită, cel puțin o dată pe an. Profilaxia de succes pe termen lung necesită un grad ridicat de conformitate; prin urmare, trebuie luate în considerare preferințele pacientului. Pacienții cu profilaxie continuă pe termen lung trebuie evaluați în mod regulat pentru eficacitatea și siguranța terapiei, iar intervalul de dozare și / sau tratament trebuie adaptat în funcție de răspunsul clinic. Edemul căilor respiratorii superioare și alte atacuri pot să apară în



ciuda utilizării profilaxiei pe termen lung. Prin urmare, toți pacienții cu indicație pentru profilaxie pe termen lung ar trebui să aibă, de asemenea, acces la tratament (concentrat C1-INH, ecallantid sau icatibant)^{41, 47, 49, 44, 45}.

Androgeni atenuați (de exemplu danazol) au fost recomandați în trecut pentru profilaxia pre-procedurală ca o alternativă la concentratele C1-INH⁵⁰. Profilaxia pre-procedurală cu androgeni atenuați este considerată chiar sigură la copii, dar concentratul C1-INH este considerat profilaxia la alegere⁵¹. Pentru profilaxia pre-procedurală programată, androgenii sunt folosiți cu 5 zile înainte și 2 până la 3 zile după eveniment. Acidul tranexamic (TA) a fost utilizat în trecut pentru profilaxia pre-procedurală, dar nu este recomandat de majoritatea experților^{38, 39, 40, 41, 43, 51}.

Cu toate tratamentele profilactice pre-procedurale, pot apărea episoade eruptive, astfel încât pacienții trebuie să rămână sub observație, iar la cerere trebuie să existe tratament disponibil^{38, 39, 40, 41, 51, 52, 53}.

În ciuda beneficiilor percepute ale profilaxiei pre-procedurale cu concentrat C1-INH, dovada eficacității sale este redusă. Rapoartele de caz și serie sugerează că, în ciuda profilaxiei, edemele pot apărea chiar și după proceduri relativ minore^{51, 54}. Cu toate acestea, mai multe rapoarte documentează o reducere a incidenței edemelor atât pentru adulți, cât și pentru copii cu profilaxie preprocedurală, iar răspunsul pare a fi dependent de doză^{42, 50, 51, 55}. Prin urmare, se recomandă profilaxia preprocedurală cu concentrat C1-INH pentru toate procedurile medicale, chirurgicale și dentare asociate cu orice impact mecanic asupra tractului aerodigestiv superior.

Este de menționat faptul că medicamentul Cinryze conține inhibitor de esterază C1 provenită de la donatori umani și face parte din categoria derivatelor de sânge sau plasmă umană, fiind inclus în Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1152/2019 pentru completarea anexei la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 402/2018 privind aprobarea listei medicamentelor derivate din sânge uman sau plasmă umană, la poziția 16, cu DCI inhibitor de esterază C1 umană.

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie, Scoția și Germania pentru DCI **Inhibitor de esterază C1, umană** în *“tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).”*, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului DCI Inhibitor de esterază C1, umană cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referința	Concluzii raport
HAS	25.07.2018	Avis	Cuprinde avizul favorabil - medicamentul Cinryze prezintă beneficiul terapeutic important în cazul pacienților cu angiom ereditar.
SMC/NICE			Nu există publicate rapoarte de evaluare a tehnologiilor medicale.
G-BA/IQWiG			Nu există publicate rapoarte de evaluare a tehnologiilor medicale a



		Institutului National de Excelenta in Sănătate si Îngrijiri Medicale din Marea Britanie.
--	--	--

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI de inhibitor de esterază C1 este rambursat în **11** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Spania și Suedia. Nivelul de rambursare în statele membre menționate este de 100%.

5. DATE DESPRE COSTURILE TERAPIEI

Pana în prezent, singurul medicament existent în *Lista* de rambursare aprobată prin HG 720/2008 cu modificările și completările ulterioare pentru tratamentul angioedemului ereditar este DCI Icatibantum. Icatibantum se regăsește în *sublista C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", secțiunea C2 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc", P6 "Programul national de boli rare", P6.22 "Angioedemul ereditar".*

DCI Icatibantum se regăsește în Catalogul Național al Medicamentelor sub denumirea comercială Firazyr 30 mg sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută la preț cu amănuntul maximal cu TVA de 7543,38 lei.

Conform RCP Firazyz *"o singură injecție cu Firazyz 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 Firazyz 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 Firazyz, 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 Firazyz."* în caz extrem, când sunt necesare trei administrări în tratamentul crizei de angiom, costul este: $3 \times 7543,38 = 22.630,14$ lei.

Conform RCP Cinryze *"în tratamentul episoadelor de angioedema se administrează Cinryze 1000 UI la primul semn de debut al unui episod de angioedema, o a doua doză de 1000 UI poate fi administrată dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute iar în cazul pacienților care prezintă episoade cu manifestări laringiene, sau în cazul în care inițierea tratamentului este întârziată, cea de-a doua doză poate fi administrată mai devreme de 60 de minute."* În caz extrem sunt necesare doar două doze de Cinryze, costul fiind $2 \times 6.006,28 = 12.012,56$ lei.

6. PUNCTAJ

Conform RCP-ului, DCI Firazyz este utilizat pentru *"tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar (AEE) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste cu deficit de inhibitor al C1 esterazei", iar*

conform RCP-ului DCI Cinryze, acesta este indicat pentru „*tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE) precum și pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste) cu crize severe și recurente de angioedem ereditar (AEE), care prezintă intoleranță la tratamentele orale preventive sau sunt insuficient protejați de acestea, sau la pacienți a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută aplicate în mod repetat.*”

Ca urmare a indicațiilor terapeutice consemnate în RCP-urile produselor, considerăm faptul că pentru evaluarea medicamentului Cinryze se aplică criteriile de evaluare cuprinse în tabelul nr. 8 din Ordinul nr. 861 din 23 iunie 2014 cu modificările și completările ulterioare.

Criterii de evaluare	Punctaj
DCI noi derivate plasmatice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică	80

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru DCI de inhibitor de esterază C1 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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm întocmirea protocolului terapeutic pentru DCI de inhibitor de esterază C1 având indicația „*tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE)*”.

Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Cinryze, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142353/anx_142353_ro.pdf ;
2. Cicardi M și colab. Angioedem ereditar: o evaluare de 104 cazuri. Am J Med Sci. 1982; 284 (1): 2-9;
3. Rosen FS, Austen KF. „Edemul nevrotic” (angioedem ereditar). N Engl J Med. 1969 280 (24): 1356-7;
4. Zuraw BL, Christiansen SC. Fiziopatologie HAE și mecanisme de bază. Clin Rev Alergie Immunol. 2016; 51 (2): 216-29;
5. Dumitru Moldovan et al. Ghid de diagnostic și tratament al angioedemului ereditar <http://haenet.ro/node/214> ;
6. Betschel S, Badiou J, Binkley K et al.: Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2014 actualizare 2019, Alergie, astm și imunologie clinică volum 16 , Numărul articolului: 33 (2020);
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 Allery Clin Immunol 2007, 119:1497;

9. Craig T, Marcus Maurer, Markus Magerl et al. WAO The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update , WAO Journal 11, Article number: 5 (2018);
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. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, *Principles of Internal Medicine*, ed. a 20-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. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2008; 359:1027-1036;
15. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology and disease progression in hereditary angioedema, *Am J Manag Care.* 2013; 19:S103-S110;
16. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angioedema, *Lancet* 2012; 379: 474-81;
17. 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;
18. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*1992; 71: 206–15;
19. 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;
20. 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;
21. 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;
22. 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;
23. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1153-1158;
24. 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;
25. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent denovo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:1147-1;
26. Marcus Maurer ,Markus Magerl ,Timothy Craig et al. Ghidul internațional WAO / EAACI pentru gestionarea angioedemului ereditar - revizuirea și actualizarea din 2017 *Jurnalul Organizației Alergologiei Mondiale volum 11 , Numărul articolului: 5 (2018)*;
27. 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;
28. Bork K și colab. Riscul de edem laringian și edem facial după extracția dinților la pacienții cu angioedem ereditar cu și fără profilaxie cu concentrat de inhibitor C1: un studiu retrospectiv. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod.* 2011; 112 (1): 58-64;
29. Farkas H și colab. Profilaxie pe termen scurt în angioedem ereditar datorită deficienței inhibitorului C1 - un sondaj pe termen lung. *Allergy.* 2012; 67 (12): 1586-1593;
30. Nanda MK și colab. A Cross-Sectional Questionnaire Assessing Patient and Physician Use of Short-Term Prophylaxis for Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (2): 198-203;
31. Bork K, Barnstedt SE. Edemul laringian și decesul prin asfizie după extracția dinților la patru pacienți cu angioedem ereditar. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134 (8): 1088-1094;
32. Forrest A, Milne N, Soon A. Angioedem ereditar: moarte după o extracție dentară. *Aust Dent J.* 2017; 62 (1): 107–10;
33. Frank MM. Angioedemul ereditar: profilaxie pe termen scurt pentru chirurgie. *Allergy Astma proc.* 2012; 33 (4): 303-4;
34. Aygoren-Pursun E și colab. Riscul de angioedem în urma procedurilor invazive sau chirurgicale în tipul A și I de II - istoric natural. *Allergy.* 2013; 68 (8): 1034-9;
35. Jurado-Palomo J, și colab. Managementul procedurilor dento-orale la pacienții cu angioedem ereditar din cauza deficitului de inhibitor C1. *J Investiga Allergol Clin Immunol.* 2013; 23 (1): 1-6;



36. Shire. Cinryze informatii prescrie medicament, 2017; Disponibil de la: <https://www.shire.de/-/media/shire/shireglobal/shiregermany/pdf/files/product%20information/fi-cinryze.pdf>, accesat iunie 2020;
37. Behring, C. Berinert 500/1500 informatii de punere pe piată. 2017; Disponibil de pe: https://www.anm.ro/_/PRO/PRO_7556_23.04.15.pdf;
38. Bowen T și colab. Algoritmul canadian de consens internațional 2003 pentru diagnosticul, terapia și managementul angioedemului ereditar. *J Alergie Clin Immunol.* 2004; 114 (3): 629-37;
39. Gompels MM și colab. Deficitul de inhibitor C1: document de consens. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139 (3): 379-94;
40. Bowen T și colab. Angiodema ereditară: o revizuire actuală de ultimă generație, VII: algoritmul de consens internațional canadian din Ungaria 2007 pentru diagnosticul, terapia și managementul angioedemului ereditar. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (1 supliment 2): S30-40;
41. Bowen T și colab. Algoritmul consens internațional 2010 pentru diagnosticul, terapia și managementul angioedemului ereditar. *Alergia astmului Clinic Immunol.* 2010; 6 (1): 24;
42. Caballero T și colab. Consensul internațional și ghiduri practice privind gestionarea ginecologică și obstetrică a pacienților de sex feminin cu angioedem ereditar cauzate de deficitul de inhibitor de C1. *J Alergie Clin Immunol.* 2012; 129 (2): 308-20;
43. Farkas H și colab. Eficacitatea profilaxiei pe termen scurt a danazolului la pacienții cu angioedem ereditar care urmează proceduri maxilo-faciale și dentare. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 57 (4): 404-8;
44. Frank MM. Actualizare privind terapia preventivă (profilaxie) pentru angioedem ereditar. *Clinica de alergii la imunol N am.* 2013; 33 (4): 495-503;
45. Greve J, și colab. Profilaxia angioedemului ereditar (HAE) cu deficit de inhibitor C1. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (3): 266-75;
46. Craig T și colab. Ghid WAO pentru gestionarea angioedemului ereditar. *World Allergy Organ J.* 2012; 5 (12): 182-99;
47. Gompels MM și colab. Deficitul de inhibitor C1: document de consens. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139 (3): 379-94;
48. Bowen T și colab. Hereditary Angiodema: 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 (1 supliment 2): S30-40;
49. Bowen T și colab. Algoritmul consens internațional 2010 pentru diagnosticul, terapia și managementul angioedemului ereditar. *Alergia astmului Clinic Immunol.* 2010; 6 (1): 24;
50. Farkas H, et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404-8;
51. Farkas H, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586-93;
52. Bork K, et al. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64;
53. Bork K, Barnstedt SE. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(8):1088-94;
54. Aygoren-Pursun E, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II--the natural history. *Allergy.* 2013;68(8):1034-9;
55. Magerl M, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):110-2;

Raport finalizat in data de: 22.06.2020

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu