



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: ICATIBANTUM**

**INDICAȚIE: tratamentul simptomatic al crizelor de angioedem ereditar la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, cu deficit de inhibitor al C1-i esterazei**

Data depunerii dosarului

31.01.2019

Numărul dosarului

1095

**Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea pacienților  
pediatrici**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Icatibantum  
1.2. DC: Firazyr 30 mg, soluție injectabilă în seringă preumplută  
1.3. Cod ATC: B06AC02  
1.4. Data eliberării APP: 13.03.2013  
1.5. Deținătorul de APP: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>soluție injectabilă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>30 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>subcutanată</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie x 1 seringă preumplută x 3 ml + ac hipodermic</b>

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

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>7543,38 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>7543,38 lei</b>

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

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Firazyr este indicat 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.	Doza recomandată pentru adulți este o singură administrare subcutanată a soluției conținute în Firazyr 30 mg soluție injectabilă în seringă preumplută. Doza recomandată de Firazyr în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos.	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.



**Tabelul 1: Schema de dozaj pentru copii și adolescenți**

Greutate corporală	Doza (volumul injecției)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

În cadrul studiului clinic a fost administrată cel mult o injecție cu Firazyr per criză de AEE. Nu poate fi recomandată o schemă de dozaj la copii cu vârsta mai mică de 2 ani sau cu greutatea mai mică de 12 kg, deoarece siguranța și eficacitatea la această grupă de copii nu au fost stabilite.

#### *Vârstnici*

Referitor la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt disponibile informații limitate. La vârstnici s-a demonstrat o expunere sistemică mărită la icatibant. Nu se cunoaște relevanța acestui fapt cu privire la siguranța Firazyr.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

### **1.10. Compensare actuală**

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu H.G. nr. 816/2018, medicamentul cu DCI icatibantum este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%* la SECȚIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.22 Angioedem ereditar.*

Condițiile de rambursare pentru icatibantum, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Protocolul pentru DCI icatibantum este redat în cele ce urmează:

#### **I. Definiție**

*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%.*



Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2 - 5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

## **II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

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.

## **III. Indicații terapeutice**

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază la pacienții adulți (peste vârsta de 18 ani).

## **IV. Criterii de includere în tratament**

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include exclusiv pacienții adulți (peste 18 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referință/Pilot de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referință/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

## **V. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

## **VI. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25° C).

## **VII. Doze**

Doza recomandată este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.



### **VIII. Monitorizare tratamentului**

*O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referință prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referință/Pilot de AEE.*

*În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.*

*Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.*

### **IX. Prescriptori**

*Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referință/Pilot de AEE.*

*Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze și prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației.*

#### **1.11. Populația țintă conform legislației actuale**

- ★ pacienți adulți care prezintă episoade de angioedem ereditar (determinat de deficiența de C1 inhibitor esterază)

#### **1.12. Opțiunile terapeutice pentru episoadele de angioedem ereditar recomandate de ghidul european de tratament**

Ghidul clinic internațional pentru managementul angioedemului ereditar, 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 (Berinert, Cinryze)
2. analog recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (Ruconest)
3. inhibitor de kalikreină (Ecallantide)
4. antagonist competitiv selectiv al receptorilor pentru bradikinină, de tip 2 (Icatibant).

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

### **2.1 Creare adresabilitate pacienți**

- pacienți adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, diagnosticați cu angioedem ereditar, cauzat de deficiența de C1-inhibitor esterază



## 2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI icatibantum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.22 Angioedem ereditar.

În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentului icatibant nu acoperă grupele de vârstă 2-17 ani.

Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentului Firazyr, a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentul amintit să fie administrat populației pediatrice în regim rambursat.

## 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Medicamentul cu DCI icatibantum este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia Spania și Suedia. Nivelul de rambursare în statele membre menționate este de 100%, cu excepția Finlandei unde nivelul de rambursare pentru icatibantum este de 40%.

## 3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI icatibantum întrunește unul dintre criteriile de emitere a deciziei pentru mutare/adăugare automată în Listă.

## 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI icatibantum astfel încât medicamentul să se administreze pacienților pediatrici.

DETM

Dr. Cristiana SUCIU LIVADAROS