

ICATIBANT

en angioedema hereditario

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Fecha 11/11/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Icatibant

Indicación clínica solicitada: tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.)

Autores / Revisores: María Espinosa Bosch, Elena Prado Mel, Javier Bautista Paloma, Bernardo Santos Ramos. Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Icatibant

Nombre comercial: Firazyr®

Laboratorio: Jerini AG

Grupo terapéutico. Denominación: Otros preparados cardiacos Código ATC: C01EB19

Vía de administración: Subcutánea

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código Nacional	Coste por unidad PVL + IVA
Jeringa precargada 30mg/3ml	1	661526	1762,8€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El angioedema hereditario o edema angioneurótico (AEH) está causado por la ausencia o la disfunción del inhibidor de la esterasa C1. Las crisis de AEH se acompañan de un aumento de la liberación de bradicinina, que es el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos. El AEH se manifiesta con crisis intermitentes de edema subcutáneo y/o submucoso que afectan a las vías respiratorias altas, la piel y el tracto gastrointestinal. Por lo general, una crisis suele durar entre 2 y 5 días. El icatibant es un **antagonista competitivo selectivo del**

receptor de la bradiginina de tipo 2 (B2). Es un decapeptido sintético que tiene una estructura similar a la de la bradiginina, pero con 5 aminoácidos no proteinógenos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA: tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.)

FDA: No aprobado (*NDA Status: "Not Approvable" letter issued 04-24-2008*)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Icatibant para el tratamiento de una crisis de AEH es una inyección subcutánea de 30 mg administrada por un profesional sanitario, preferiblemente en la zona abdominal.

Los pacientes con crisis laríngeas deben permanecer en observación después de la inyección. Ésta debe aplicarse lentamente, dado el gran volumen que hay que administrar (3 ml). En la mayoría de los casos, una sola inyección de Icatibant es suficiente para el tratamiento de una crisis. En caso de alivio insuficiente o reaparición de los síntomas, se puede administrar una segunda inyección después de 6 horas. Si la segunda inyección no produce un alivio suficiente o si reaparecen los síntomas, se puede administrar una tercera dosis después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones de Icatibant en un período de 24 horas. En los ensayos clínicos no se han administrado más de 8 inyecciones al mes.

4.4 Farmacocinética.

- Absorción: tras administración subcutánea, la biodisponibilidad es del 97%. El tiempo hasta la concentración máxima es de aproximadamente 0,5 horas.
- Distribución: El volumen de distribución es de unos 20-25 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es del 44%.
- Eliminación: principalmente mediante metabolismo y menos del 10% de la dosis en la orina como fármaco inalterado. El aclaramiento es de unos 15-20 l/h independiente de la dosis. La semivida es de 1-2 horas aproximadamente.
- Metabolismo: El icatibant se metaboliza extensamente por enzimas proteolíticas en metabolitos inactivos que se excretan mayoritariamente en la orina.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Icatibant (Firazyr®)	Inhibidor C1 plasmático (Berinert P®)
Presentación	Jeringa precargada subcutánea 30mg/3ml	Vial para la vía intravenosa 500U/10ml
Posología	Una administración de 30 mg. Si es necesario repetir hasta un máximo de 90 mg al día	20 unidades por kilo de peso corporal (antes se recomendaba: pauta habitual: 500 U; casos graves (edema laríngeo): 1000 U, según evolución clínica se puede repetir la administración)
Características diferenciales	Administración subcutánea Escasa experiencia de uso	Mayor experiencia de uso Derivado plasmático Administración engorrosa
Precio (PVL sin IVA)	1695€/jga	560€/vial

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008), en el que se describen 3 ensayos:

- Ensayo exploratorio abierto en fase II con 15 pacientes
- Ensayo doble ciego en fase III controlado con placebo con 64 pacientes, seguido de una extensión abierta con la opción de administrar tres dosis adicionales de 30 mg de Icatibant por ataque, dependiendo de la respuesta.

- Ensayo en fase III doble ciego controlado con ácido tranexámico, en 77 pacientes, también seguido de una extensión abierta de las mismas características que en el caso anterior.

Sólo está publicado el primero de los trabajos. Sin embargo, se referirán aquí los dos trabajos no publicados, sólo referenciados por el informe de la EMEA, por considerarse los ensayos pivotaes.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayo JE049-2102 y Ensayo JE049-2103. Son dos ensayos iguales en diseño, uno comparado con ácido tranexámico y el otro con placebo. A continuación se describen ambos ensayos

-Nº de pacientes: 74 pacientes (vs tranexámico) y 56 (vs placebo).
 -Criterios de inclusión: pacientes con angioedema cutáneo y/o abdominal moderado a severo, mayores de 18 años con diagnóstico documentado de angioedema tipo I o tipo II. Déficit documentado del factor inhibidor C1 en el momento del ataque o factor C1 funcional histórico con niveles < 50% (se excluyen otras formas de angioedema, como el secundario a tratamiento con IECA o el adquirido)
 -Diseño: Fase III, randomizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con ácido tranexámico o con placebo.
 Ambos ensayos fueron seguidos de una fase de extensión en la que los pacientes randomizados previamente reciben icatibant de modo abierto en sucesivos ataques de AEH. Durante la fase ciega, los pacientes que presentaron síntomas laríngeos no fueron randomizados y fueron tratados de manera abierta con icatibant
 -Tratamiento:

- Grupo activo de la fase doble ciego: icatibant 30 mg sc. una sola dosis
- Grupo control de la fase doble ciego: ácido tranexámico 1000 mg/6-8h durante dos días o placebo
- Tratamiento de la fase de extensión abierta: icatibant 30 mg sc, que puede repetirse hasta un máximo de 90 mg (3 inyecciones)/día y de 8 inyecciones cada 4 semanas

-Pérdidas: en el primero se pierden 4 pacientes en el grupo de icatibant y 3 en el de ácido tranexámico. En el segundo se pierden 3 pacientes en el grupo de icatibant y 2 en el de placebo. No se especifican las causas.
 -Tipo de análisis: ITT

Resultados (variables continuas)

Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	JE049-2102			JE049-2103		
	Icatibant N= 36	Ácido tranexámico N=38	p	Icatibant N=27	Placebo N=29	p
Resultado principal						
Mediana de tiempo hasta el inicio de la mejoría de los síntomas (h) ¹ :						
- todos los ataques	2.0	12.0	<0.001	2.5	4.6	0.142
- ataques cutáneos	2.5	18.2	<0.001	3.4	10.0	0.221
- ataques abdominales	1.6	3.5	0.026	2.0	3.0	0.159
Resultados secundarios de interés						
Tasa de respuesta a las 4 horas (%)	80.0%	30.6%	<0.001	66.7%	46.4%	0.176
Mediana de tiempo hasta la mejoría casi completa de todos los síntomas (h)	10.0	51.0	<0.001	8.5	23.3	0.069

¹ La variable principal de eficacia fue el tiempo medio hasta el inicio de la mejoría clínica de los síntomas cutáneos o abdominales, evaluado mediante una escala analógica visual (VAS, donde 0 mm quiere decir sin síntomas y 100 mm la peor sintomatología posible). La supresión de los síntomas fue definida como una reducción en el VAS entre 21 (VAS basal de 30mm) y 30 mm (VAS basal de 100mm) Para ver otros resultados secundarios consulte la tabla a continuación

Table 7 – Comparison of Key Efficacy Results: JE049 #2102 and JE049 #2103

Efficacy endpoint	JE049 #2102			JE049 #2103		
	Icatibant	Tranexamic acid	p-value	Icatibant	Placebo	p-value
Number of subjects in ITT population	36	38		27	29	
Median time to onset of symptom relief (h) ¹						
All attacks	2.0	12.0	<0.001	2.5	4.6	0.142
Cutaneous attacks	2.5	18.2	<0.001	3.4	10.0	0.221
Abdominal attacks	1.6	3.5	0.026	2.0	3.0	0.159
Median time to onset of symptom relief including all symptoms (h) ²						
Cutaneous swelling	2.6	18.1	<0.001	3.1	10.2	0.039
Cutaneous pain	1.5	12.0	0.003	1.6	9.0	0.007
Abdominal pain	1.6	3.5	0.026	2.0	3.3	0.056
Nausea	1.3	1.5	0.550	1.1	2.3	0.080
Response rate 4 h after start of treatment (%)	80.0	30.6	<0.001	66.7	46.4	0.176
Median time to relief of each symptom present in the pre-dose VAS other than the primary symptom						
Cutaneous swelling	2.0	7.5	0.220	3.5	10.0	0.053
Cutaneous pain	1.5	12.0	0.018	1.6	23.9	0.018
Abdominal pain	³	³	³	2.1	10.0	0.046
Nausea	1.3	1.5	0.550	1.1	2.3	0.080
Median time to almost complete symptom relief (h)	10.0	51.0	<0.001	8.5	23.3	0.069
Median time to regression of symptoms according to the patient (h)	0.8	7.9	<0.001	0.8	16.9	<0.001
Median time to regression of visible symptoms according to the physician (h)	1.7	8.0	<0.001	6.5	14.0	0.240
Median time to overall patient improvement according to the physician (h)	1.5	6.9	<0.001	1.0	5.7	<0.001

¹Primary endpoint

²Post-hoc analysis

³This symptom was used as primary symptom

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Los estudios aún no han sido publicados, por lo que exclusivamente se dispone de los datos e interpretación que aporta la EMEA.

Los datos referentes al tratamiento del angioedema laríngeo se circunscriben a 61 ataques en 36 pacientes, sin comparación posible por razones éticas.

Los datos de eficacia de icatibant fueron superiores a los de ácido tranexámico, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal frente a placebo.

VALIDEZ INTERNA: los estudios presentan aspectos positivos, como asignación aleatoria al tratamiento, análisis de los resultados por intención de tratar, enmascaramiento y mantenimiento del ciego, grupos inicialmente bien balanceados en cuanto a variables de confusión (edad, sexo, historia de angioedema hereditario, proporción de afectación cutánea o abdominal y otras variables). Como aspecto negativo, se desconocen las razones de los abandonos o exclusiones del tratamiento

APLICABILIDAD EN EL HOSPITAL: falta la comparación con el tratamiento habitual de las crisis de AEH, el inhibidor C1.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Las revisiones disponibles son literarias (no sistemáticas) sin posicionamiento del fármaco, pues sólo describen los resultados de los ensayos ya comentados en el apartado anterior. Las conclusiones son únicamente que se está avanzando en la investigación de los tratamientos de esta enfermedad, considerados tradicionalmente como huérfanos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Existen dos evaluaciones del fármaco publicadas por agencias evaluadoras del Reino Unido:

Scottish Medicines Consortium (NHS-Scotland). Publicado el 10 de noviembre de 2008 Icatibant (Firazyr®) no se recomienda para su uso en el NHS-Scotland para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema hereditario en adultos con déficit del inhibidor de la esterasa C1. El tratamiento con Icatibant ha demostrado alivio de los síntomas de los pacientes que presentan ataque de angioedema hereditario a nivel abdominal, cutáneo y/o laríngeo, pero el fabricante no ha presentado un análisis económico suficientemente robusto para lograr la aceptación por parte del SMC.

All Wales Medicines Strategy Group (NHS-Wales). Publicado en octubre de 2008 Icatibant acetate (Firazyr®▼) no se recomienda para su uso en el NHS-Wales para el tratamiento de los ataques agudos de angioedema hereditario en adultos:

- El coste-efectividad no ha sido probado.
- Existe numerosas incertidumbres y limitaciones en el modelo económico aportado
- Actualmente, el inhibidor de C1 es el único tratamiento disponible con una eficacia que podría considerarse comparable con Icatibant. Sin embargo, no existen datos de comparaciones directas entre ambos fármacos.
- No se esperan nuevos estudios previstos para los próximos 12 meses que proporcionen evidencia adicional.

5.5 Ensayos clínicos de otras opciones terapéuticas

El inhibidor de la esterasa C1 (derivado plasmático) es el tratamiento de elección actual para los ataques de AEH. Ha sido recientemente comercializado en España, aunque existe una amplia experiencia de uso como medicamento extranjero.

Los estudios clínicos de eficacia publicados son relativamente pequeños y antiguos.

Además, es también de reciente comercialización en Estados Unidos, y en el "*FULL PRESCRIBING INFORMATION*" publicado por la FDA se hace referencia a un ensayo clínico randomizado, no publicado, del cual se describen sus resultados principales.

Ensayo Inhibidor C1 vs placebo descrito en "Full Prescribing Information". FDA (referencia no disponible)

Diseño: estudio de tres ramas paralelas, randomizado, multinacional, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo
 Nº de pacientes: 124
 Criterios de inclusión: adultos y niños (6-72 años) con déficit del inhibidor de la C1-esterasa y que presentan ataque de AEH moderado a severo, abdominal o facial
 Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 - Grupo 1 (39 pacientes):10 U/kg de peso
 - Grupo 2 (43 pacientes):20 U/kg de peso
 - Grupo 3 (42 pacientes): placebo
 Se permite una segunda administración si los síntomas no remiten suficientemente después de 4h:
 - Grupo 1: 10 U/kg
 - Grupo 2: placebo
 - Grupo 3: 20 U/kg
 Si presentan síntomas laríngeos se administra C1-INH 20U/kg de manera abierta
 Criterios de exclusión: desconocidos
 Tipo de análisis: desconocido.
 La dosis de 10U/kg de peso no dio resultados con diferencias estadísticamente significativos frente a placebo, y estos resultados no están disponibles en el informe de la FDA.

Resultados de eficacia

Variable principal evaluada en el estudio	Inhibidor C1 20u/kg (n=43)	Placebo (n=42)	Diferencia	P	
Tiempo hasta alivio de los síntomas (h)	0.83	>4	Desconocida	0.0016	
Variables secundarias			RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
Proporción de pacientes que presentan alivio de los síntomas 4h tras la infusión	28 (65.1%)	18 (42.9%)	22.3% (IC 95% = 1.6 a 42.9)	<0,03	5 (3 a 63)

Comparación de los resultados:

La única variable que es medida en los ensayos clínicos de ambos fármacos es la tasa de respuesta a las cuatro horas, medida en porcentaje:

Comparación de los resultados en la tasa de respuesta a las 4 horas (%)

Ensayo	Fármaco experimental	Comparador	RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
JE049-2102	Icatibant (N=36)	Ácido tranexámico (N=38)			
Tasa de respuesta a las 4 horas (%)	80,0%	30,6%	56,3% (37,6-75%)	<0,001	2 (2-3)
JE049-2103	Icatibant (N=27)	Placebo (N=29)			
Tasa de respuesta a las 4 horas (%)	66,7%	46,4%	26,9% (1,3-52,5%)	0,176	4 (2-77)
Inhibidor C1 vs placebo	Inhibidor C1 (N=43)	Placebo (N=42)			
Tasa de respuesta a las 4 horas (%)	65,1%	42,9%	22,3% (1,6-42,9%)	Desc	5 (3-63)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

EMEA ha realizado un análisis conjunto de la seguridad de todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, incluyendo aquellos realizados en fase muy tempranas investigación y por otras vías de administración distintas a la finalmente aprobada. Seguidamente figura el número de pacientes supuestamente incluidos en este estudio de seguridad.

Table 9 – Total Number of Healthy Subjects and Patients Receiving At Least One Dose of Icatibant in all Clinical Trials and Via all Routes of Administration

Route of administration	Indication	Duration of treatment	No. of subjects/patients
Intranasal	Allergic rhinitis	Up to 2 weeks	201
Inhalation	Mild to moderate asthma	Up to 4 weeks	205
Intra-articular	Symptomatic knee osteoarthritis	Up to 3 injections at weekly intervals	234
Intravenous infusion	Post-operative pain, liver cirrhosis, HAE	Up to 5-day continuous infusion	180
Subcutaneous	HAE	Up to 5 doses in healthy subjects	60 healthy subjects, 142 patients

Las reacciones adversas con Icatibant que tuvieron lugar durante los ensayos clínicos en fase III aparecen en la siguiente tabla (tomada de la ficha técnica):

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con icatibant en los ensayos clínicos en fase III.

	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		Angioedema hereditario*	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dolor abdominal	Vómitos
Trastornos generales y en la zona de administración	Eritema, enrojecimiento, sensación de calor, quemazón, picor, dolor cutáneo	Astenia	Fatiga, pirexia
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Contusión
Exploraciones		Aumento de la concentración sanguínea de creatina fosfocinasa, alteraciones de las pruebas de función hepática	Aumento de peso, prolongación del tiempo de protrombina
Trastornos del metabolismo y nutrición			Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea	
Trastornos renales y urinarios			Proteinuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Asma, tos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Prurito, eritema
Trastornos vasculares			Sofocos

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Niños y adolescentes: No hay experiencia en niños.

Pacientes de edad avanzada: Se dispone de poca información sobre el uso en pacientes mayores de 65 años. Se ha demostrado que la exposición sistémica al icatibant es mayor en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la relevancia que pueden tener estos datos para la seguridad de Icatibant.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones: No se espera que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con el CYP450. No se ha estudiado la administración conjunta de Icatibant con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Los IECA están contraindicados en pacientes con AEH debido al posible aumento de las concentraciones de bradicinina.

Teóricamente, este fármaco podría tener un riesgo potencial para deteriorar la función cardíaca y disminuir el flujo coronario en condiciones de isquemia, por ejemplo en caso de infarto agudo de miocardio. Esto podría ser así por su propio mecanismo de acción al inhibir la síntesis de bradicinina, que se sabe que podría tener un efecto protector en esta situación clínica. Sin embargo, se excluyeron todos los pacientes con **factores de riesgo cardiovascular** en los ensayos clínicos, por lo que no hay ningún dato sobre este posible efecto adverso.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Icatibant (Firazyr®)	Inhibidor C1 (Berinert®)
Precio unitario (PVL+IVA) *	1762,8€	582,4€
Posología	30 mg. Repetir hasta 2 veces más si efecto insuficiente	20U/kg. Repetir 1 vez más si efecto insuficiente
Coste tratamiento	1762,8€	1747,2€ (para 50-75 Kg de peso)
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	15,6€	

La relación de coste incremental dependerá, por tanto, del peso del paciente:

- Para pacientes de hasta 50 Kg → se precisan 2 viales de Inhibidor C1 (icatibant: 1762,8€ vs inhibidor C1: 1164,8€)
- Entre 50 y 75 kg → se precisan 3 viales de Inhibidor C1 (icatibant: 1762,8€ vs inhibidor C1: 1747,2€)
- Para pacientes de > 75 Kg → se precisan 4 viales de Inhibidor C1 ((icatibant: 1762,8€ vs inhibidor C1: 2329,6€)

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

1. Icatibant no dispone en este momento de ensayos clínicos publicados, y toda la evidencia disponible proviene del informe EPAR de la EMEA.
2. No existen datos comparados de los beneficios de Icatibant frente al tratamiento estándar en este momento, que es la reposición de inhibidor C-1
3. Icatibant puede en condiciones isquémicas, teóricamente, deteriorar la función cardíaca. Los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos.
4. A pesar de su administración subcutánea, no es posible la autoadministración por el propio paciente, pues la ficha técnica recomienda la administración por un profesional sanitario.
5. En los pacientes con síntomas laríngeos (los más graves y por tanto con un mayor beneficio por la pronta administración del fármaco), los ensayos fueron abiertos por razones éticas, y por tanto no se dispone de datos de eficacia comparada.
6. Aunque de manera indirecta y sobre variables de eficacia diferentes a la principal, los resultados de eficacia de icatibant y del inhibidor C-1 parecen superponibles.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

C-1.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto, **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica de Firazyr® (icatibant). Laboratorios Jerini AG, 2008 julio. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el 25/09/2009].
2. EPAR Firazyr®. Publicado por la EMEA. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/firazyr/firazyr.htm> [consultado el 25/09/2009]
3. Full Prescribing Information Berinert P®. Publicado por la FDA. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM186268.pdf> [consultado el 25/09/2009]
4. Scottish Medicines Consortium. Icatibant 30mg/3ml solution for subcutaneous injection in pre-filled syringes (Firazyr®). N° 476/08. 2008 November. Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [consultado el 25/09/2009].
5. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report. Icatibant acetate (Firazyr®▼) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency). Advice No: 1908. 2008 October. Disponible en URL: <http://www.wales.nhs.uk/> [consultado el 25/09/2009].

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

C-1.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto, **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, María Espinosa Bosch, Elena Prado Mel, Javier Bautista Paloma y Bernardo Santos Ramos declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)		PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)		1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)		1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)		0
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)		Desconocido
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)		Desconocido
TOTAL		4-2
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	Debería compararse con Inhibidor C1
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		