TALLER: Fuentes de información para la selección de los medicamentos

Manejo práctico de las mismas:

ICATIBANT

Eva Rocío Alfaro Lara

FIR-III. Servicio de Farmacia.

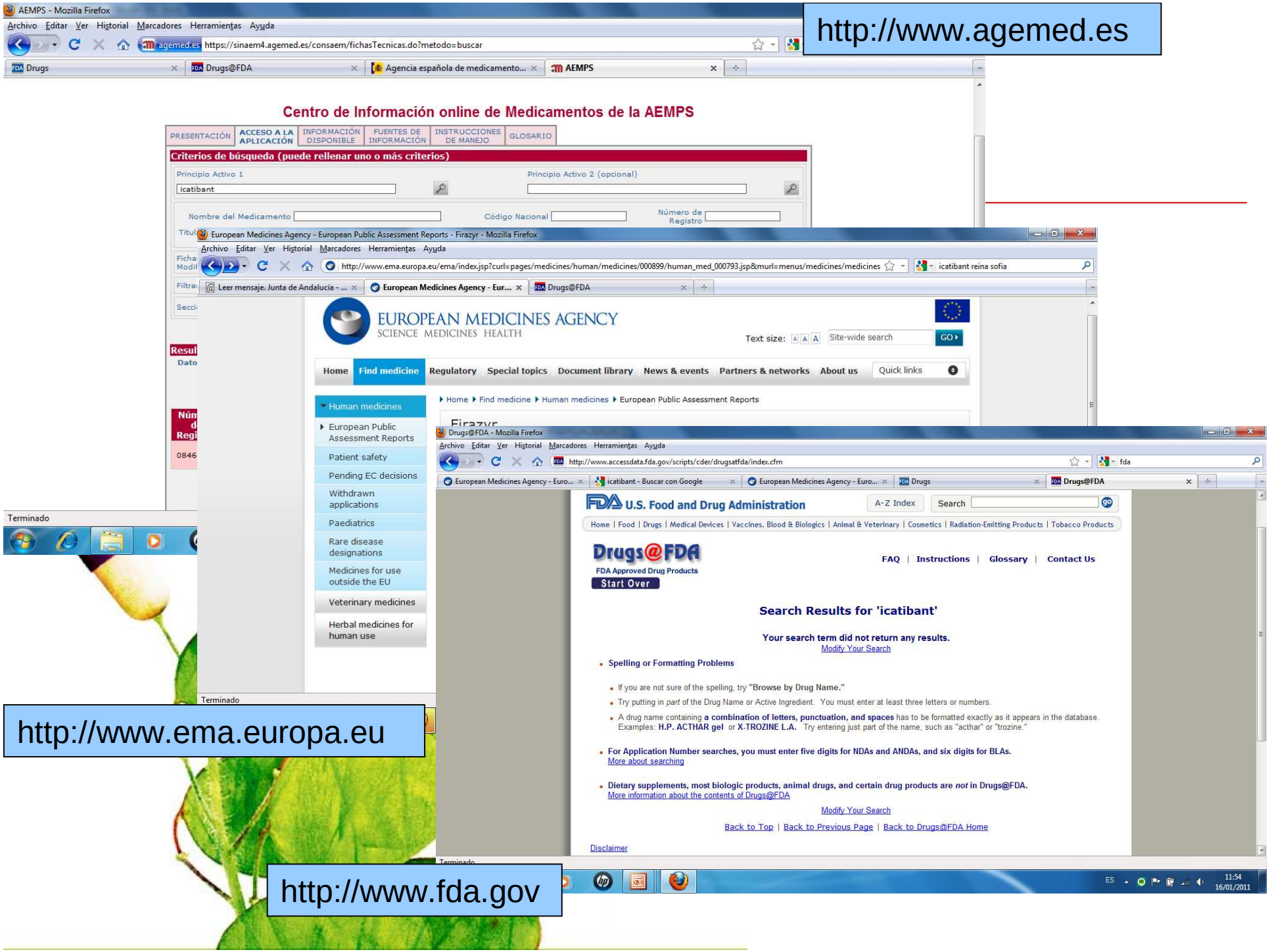
HHUU Virgen del Rocío. Sevilla

evar.alfaro.sspa@juntadeandalucia.es

Colaboran: Hector Acosta y Trinidad Desongles

Icatibant: antagonista competitivo selectivo del receptor de bradicinina tipo 2 indicado en el tratamiento sintomático de las crisis agudas de angioedema hereditario en adultos.

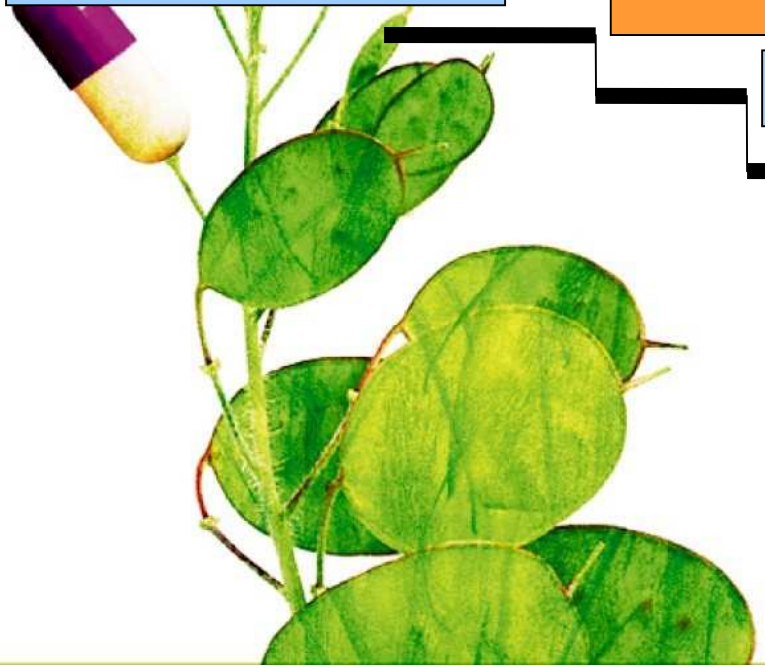
- Documentos elaborados por agencias reguladoras:
  - Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios
  - European Medicines Agency
  - US Food and Drug Administration


http://www.agemed.es
Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS
PRESENTACIÓN
ACCESO A LA APLICACIÓN
INFORMACIÓN DISPONIBLE
FUENTES DE INFORMACIÓN
INSTRUCCIONES DE MANEJO
GLOSARIO
Criterios de búsqueda (puede rellenar uno o más criterios)
Principio Activo 1
icatibant
Principio Activo 2 (opcional)
Nombre del Medicamento
Código Nacional
Número de Registro
EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
Home
Find medicine
Regulatory
Special topics
Document library
News & events
Partners & networks
About us
Quick links
Human medicines
European Public Assessment Reports
Patient safety
Pending EC decisions
Withdrawn applications
Paediatrics
Rare disease designations
Medicines for use outside the EU
Veterinary medicines
Herbal medicines for human use
http://www.ema.europa.eu
U.S. Food and Drug Administration
Drugs@FDA
FDA Approved Drug Products
Start Over
Search Results for 'icatibant'
Your search term did not return any results.
Modify Your Search
Spelling or Formatting Problems
http://www.fda.gov

Escalada Informativa

- Eficacia/Efectividad
- Seguridad
- Fuentes secundarias
- Posicionamiento terapéutico

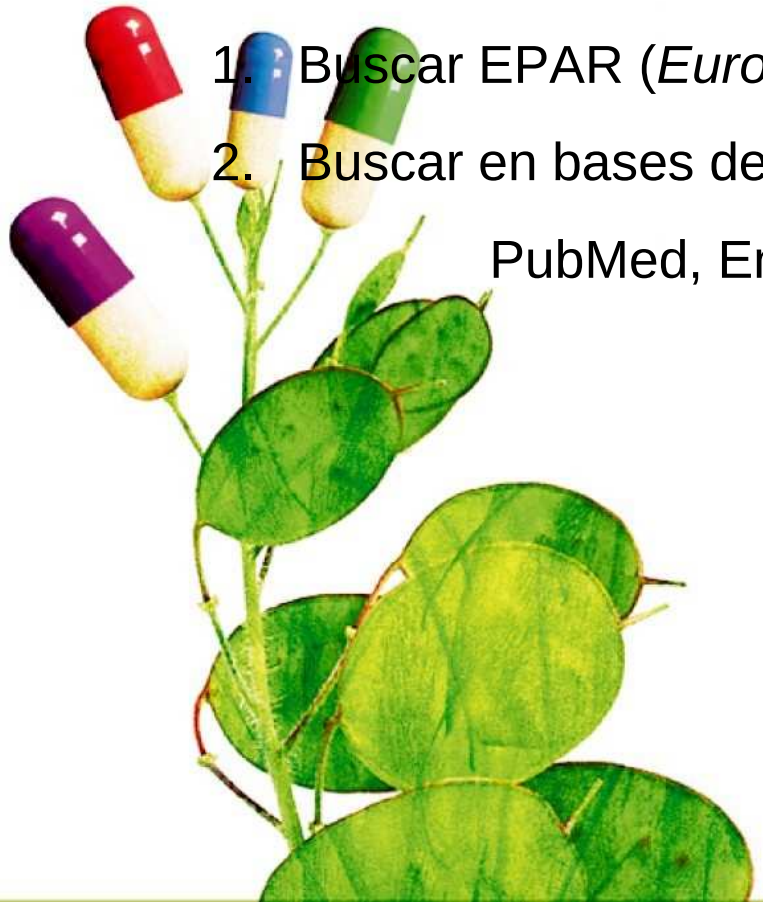
Escalada Informativa



- Eficacia/Efectividad
- Seguridad
- Fuentes secundarias
- Posicionamiento terapéutico

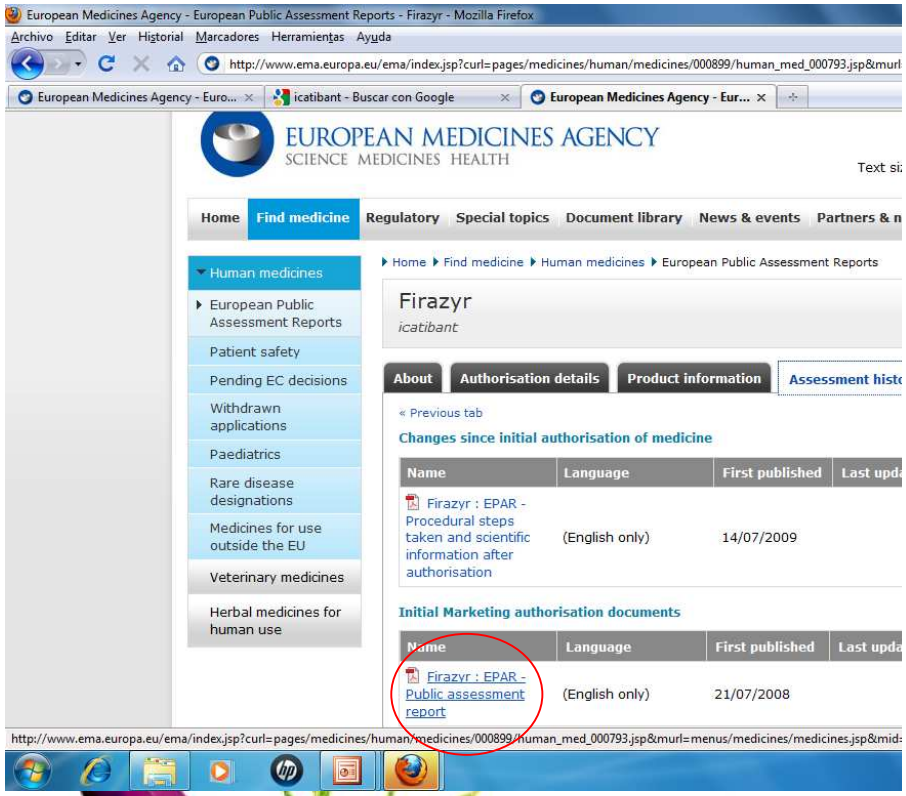
- Ensayos clínicos pivotales:

Eficacia / Efectividad



1. Buscar EPAR (*European Public Assessment Report)*
2. Buscar en bases de datos genéricas:

   PubMed, Embase, Trip Database



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

Doc.Ref.: EMEA/350457/2008

CHMP ASSESSMENT REPORT
FOR
Firazyr

International Nonproprietary Name:
icatibant
Procedure No. EMEA/H/C/899

Assessment Report as adopted by the CHMP with
all information of a commercially confidential nature deleted.

Clinical efficacy

Three studies have been performed with the aim to support efficacy of icatibant in acute attacks of hereditary angioedema (HAE).

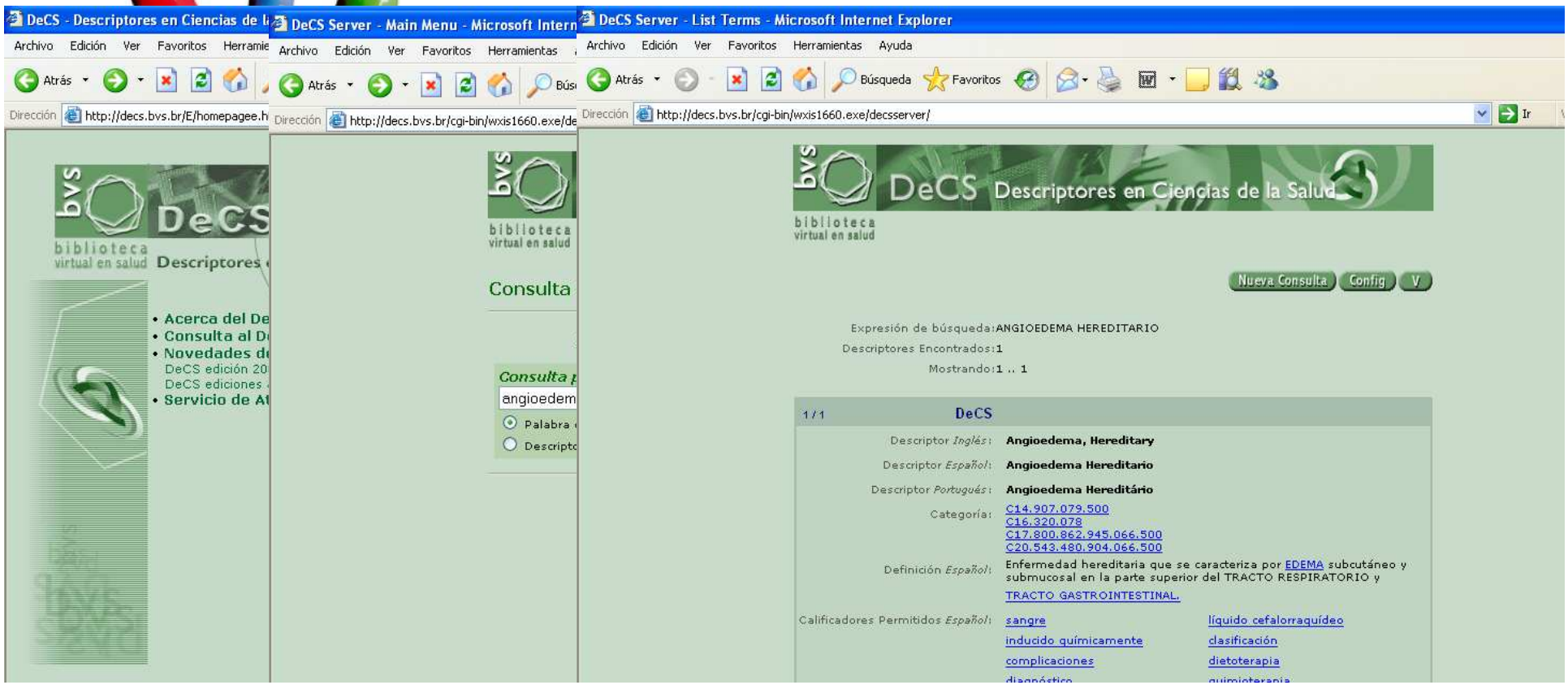
- JE049-2101: An exploratory open-label Phase II study, involving 15 patients treated for 20 attacks with single iv. infusions at doses up to 0.8 mg/kg over 30 minutes, or a single s.c. injection of 30 or 45 mg icatibant.
- JE049-2102: Double-blind, controlled Phase III, single dose of icatibant 30 mg s.c. injection compared to tranexamic acid in 77 patients. Open-label extension was following, with the option of giving 3 x 30 mg s.c. injections per attack according to response.
- JE049-2103: Double-blind, controlled Phase III, single dose of icatibant 30 mg s.c. injection compared to placebo in 64 patients. Open-label extension was following, with the option of giving 3 x 30 mg s.c. injections per attack according to response.

Estrategia de búsqueda en PubMed

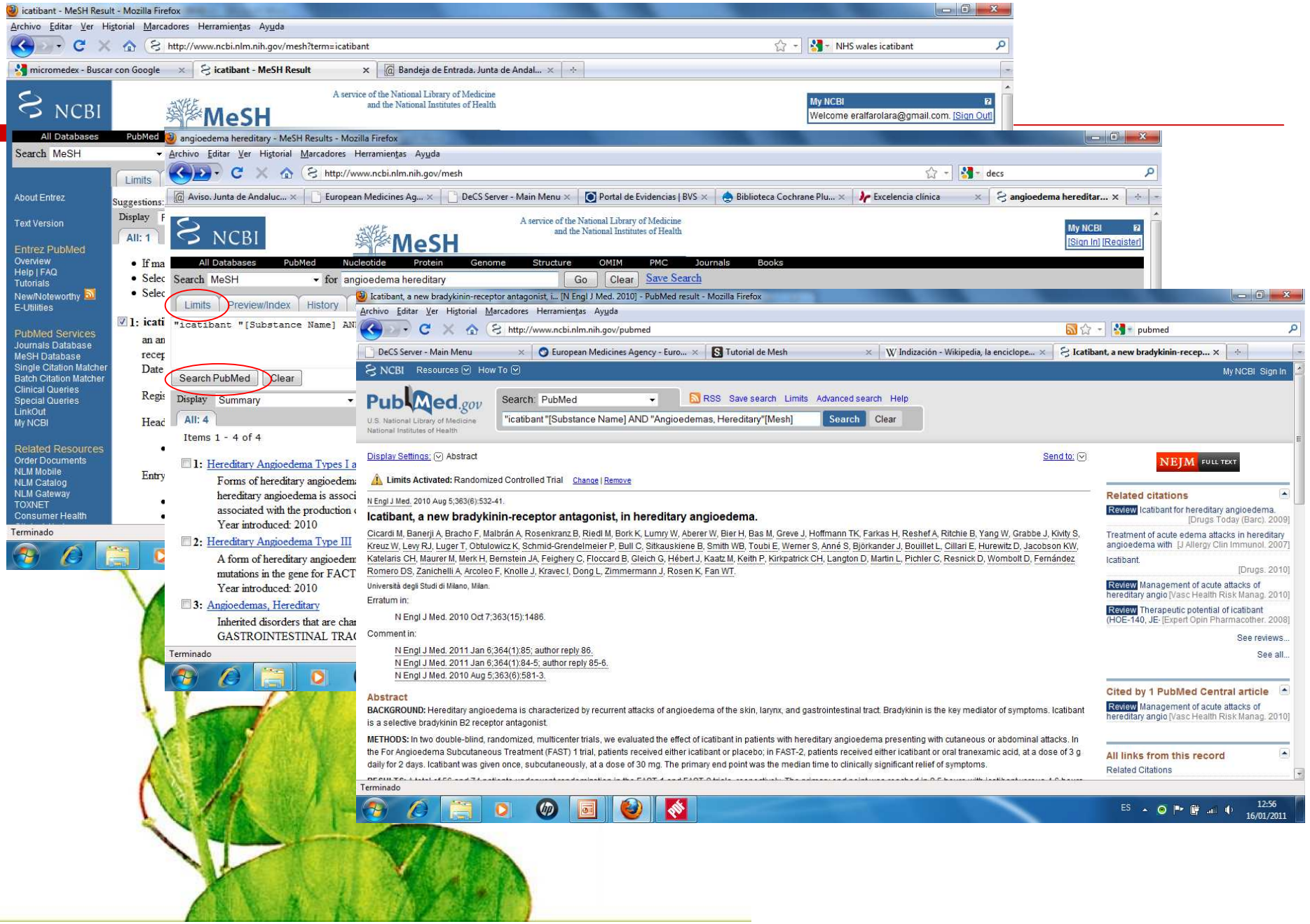
1. **Diseño de la estrategia de búsqueda**

   Icatibant, Angioedema hereditario

2. **Búsqueda de términos DeCS / MeSH**



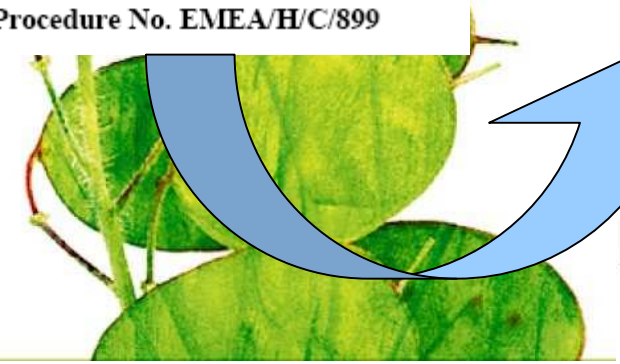
http://www.pubmed.gov



¿...y si no estuviese publicado?

CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Firazyr

International Nonproprietary Name: **icatibant**
Procedure No. EMEA/H/C/899



Efficacy results from both main studies are shown in table 7.

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

	JE049 #2102			JE049 #2103		
Efficacy endpoint	**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	0.8	7.9	<0.001	0.8	16.9	<0.001
[illegible]ne to regression of [illegible]ble symptoms according to the [illegible]ysician (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

[1]Primary endpoint
[2]Post-hoc analysis
[3]This symptom was used as primary symptom

Escalada Informativa

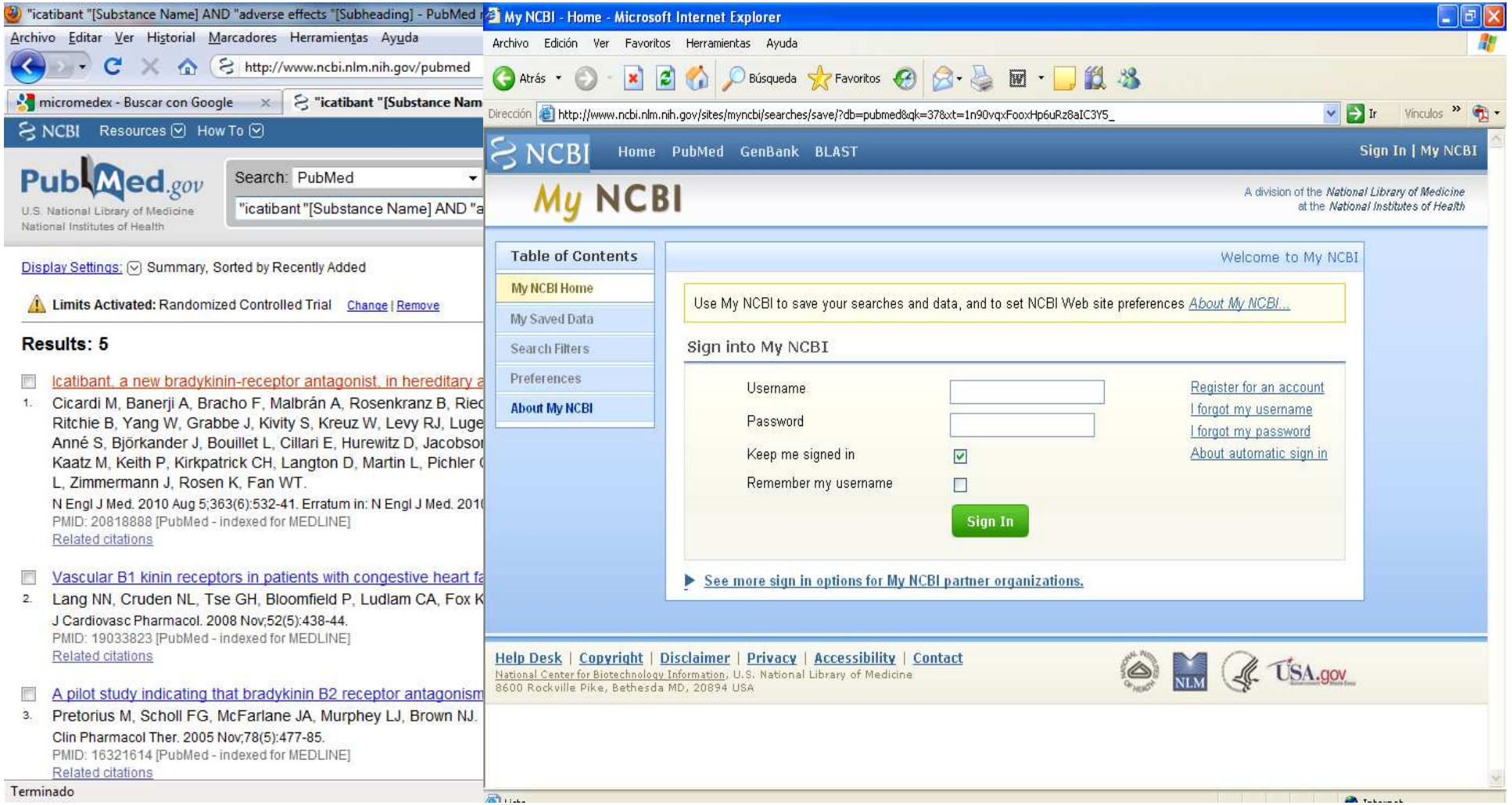
- Eficacia/Efectividad
- Seguridad
- Fuentes secundarias
- Posicionamiento terapéutico

Seguridad

- EECC
- Estudios observacionales
- Ficha técnica AEM, product information EMA
- Alertas de agencias reguladoras
  - EMA
  - AEM
  - FDA
- Boletines de Farmacovigilancia

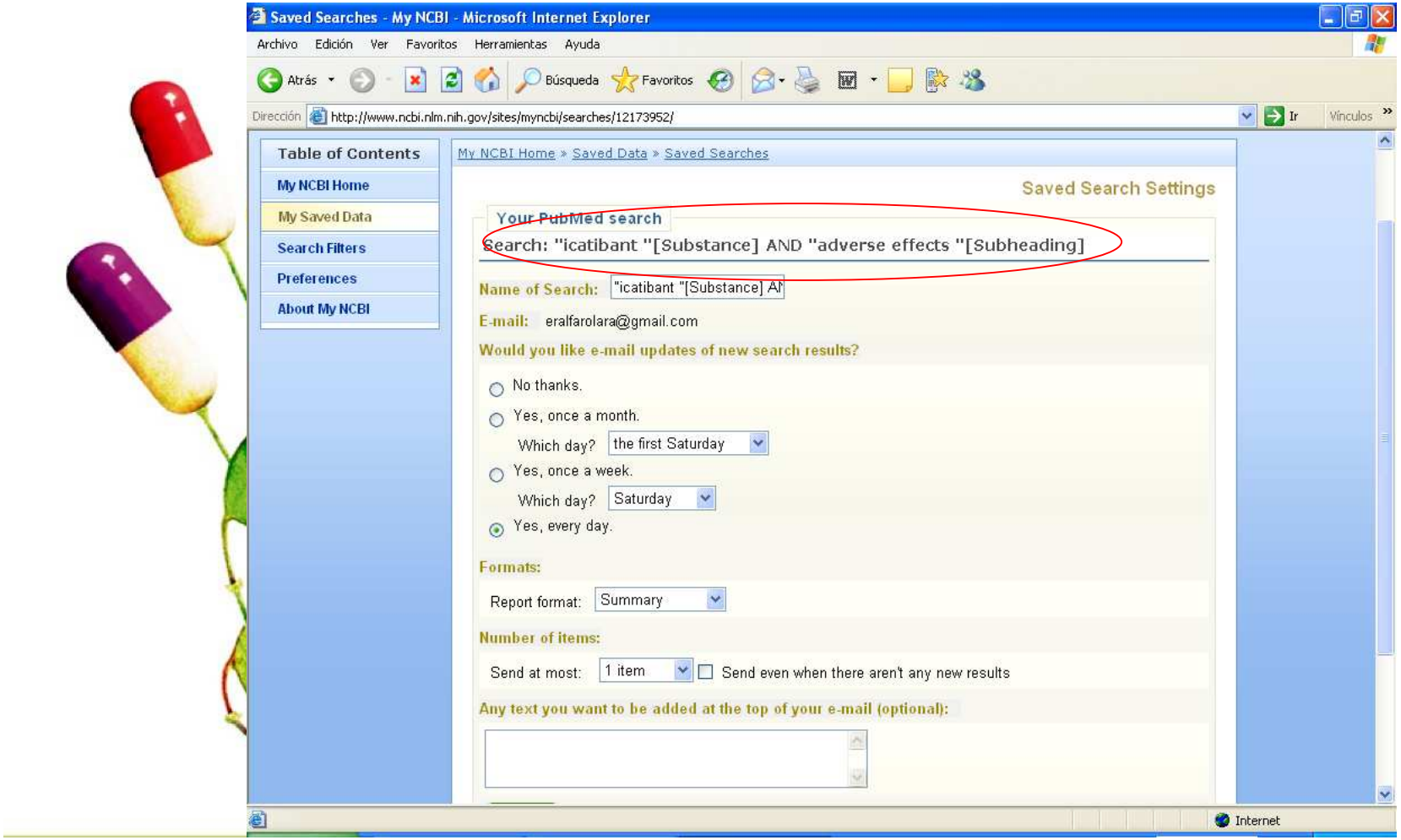
Seguridad

- PubMed

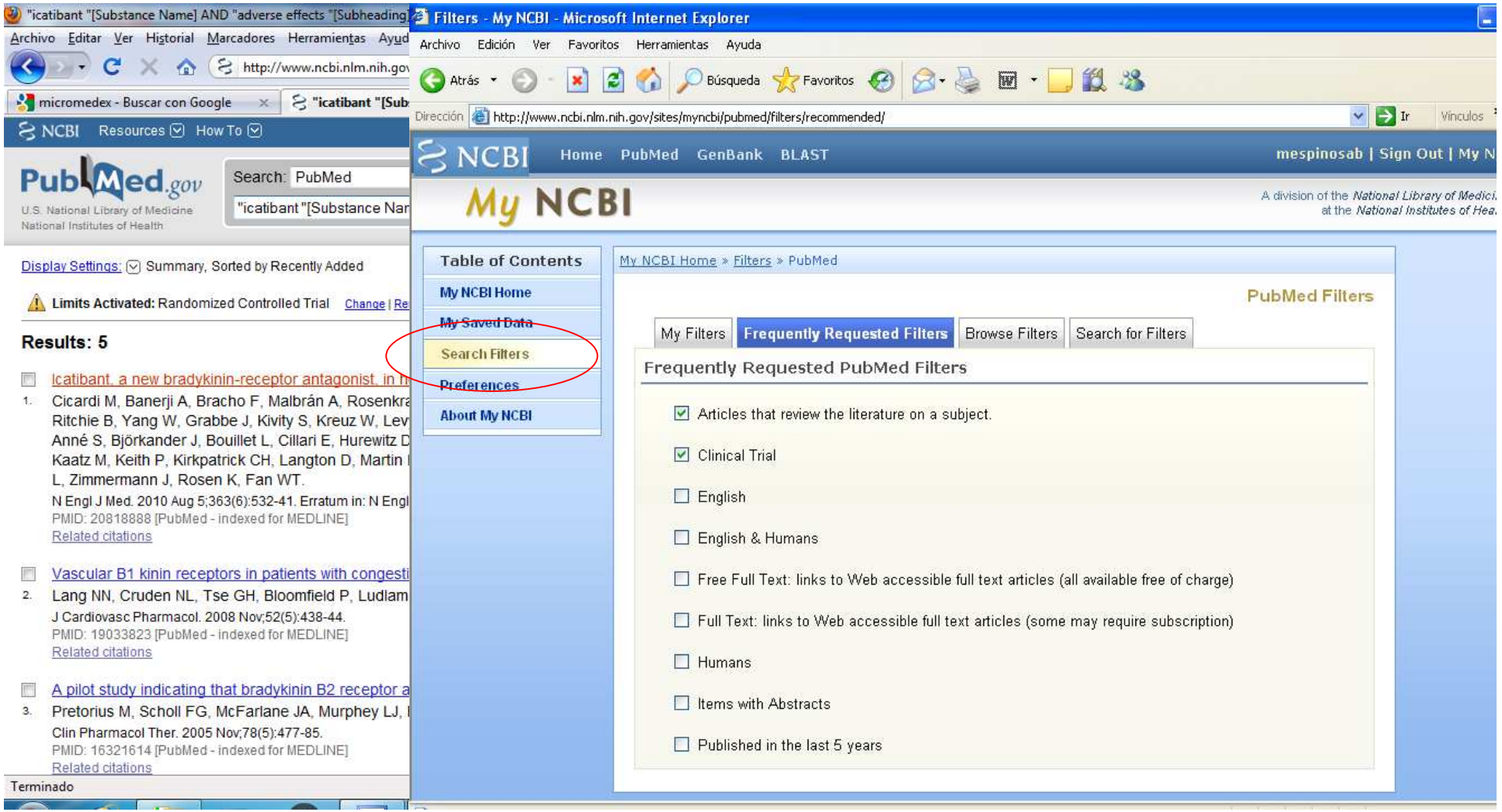


Seguridad

- PubMed



Seguridad


"icatibant "[Substance Name] AND "adverse effects "[Subheading]
Archivo Editar Ver Historial Marcadores Herramientas Ayud
micromedex - Buscar con Google
"icatibant "[Sub
NCBI Resources How To
PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health
Search: PubMed
"icatibant "[Substance Nar
Display Settings: Summary, Sorted by Recently Added
Limits Activated: Randomized Controlled Trial Change | Re
Results: 5
Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in h
1. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkra
Ritchie B, Yang W, Grabbe J, Kivity S, Kreuz W, Lev
Anné S, Björkander J, Bouillet L, Cillari E, Hurewitz D
Kaatz M, Keith P, Kirkpatrick CH, Langton D, Martin
L, Zimmermann J, Rosen K, Fan WT.
N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532-41. Erratum in: N Engl
PMID: 20818888 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
Vascular B1 kinin receptors in patients with congesti
2. Lang NN, Cruden NL, Tse GH, Bloomfield P, Ludlam
J Cardiovasc Pharmacol. 2008 Nov;52(5):438-44.
PMID: 19033823 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
A pilot study indicating that bradykinin B2 receptor a
3. Pretorius M, Scholl FG, McFarlane JA, Murphey LJ,
Clin Pharmacol Ther. 2005 Nov;78(5):477-85.
PMID: 16321614 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Related citations
Terminado
Filters - My NCBI - Microsoft Internet Explorer
Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda
Atrás Búsqueda Favoritos
Dirección http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/myncbi/pubmed/filters/recommended/
Ir Vínculos
NCBI Home PubMed GenBank BLAST
mespinosab | Sign Out | My N
My NCBI
A division of the National Library of Medici
at the National Institutes of Hea
Table of Contents
My NCBI Home
My Saved Data
Search Filters
Preferences
About My NCBI
My NCBI Home » Filters » PubMed
PubMed Filters
My Filters
Frequently Requested Filters
Browse Filters
Search for Filters
Frequently Requested PubMed Filters
Articles that review the literature on a subject.
Clinical Trial
English
English & Humans
Free Full Text: links to Web accessible full text articles (all available free of charge)
Full Text: links to Web accessible full text articles (some may require subscription)
Humans
Items with Abstracts
Published in the last 5 years

Escalada Informativa

- Eficacia/Efectividad
- Seguridad
- Fuentes secundarias
- Posicionamiento terapéutico


Programa MADRE - Mozilla Firefox
Archivo Editar Ver Historial Marcadores Herramientas Ayuda
http://genesis.sefh.es/basesmetodologicas/programamadre/index.html
genesis sefh
DeCS Server - Main Menu
European Medicines Agency - Euro...
Tutorial de Mesh
Programa MADRE
Icatibant, a New Bradykinin-Recept...
Inicio
Crupo de Trabajo
Bases Metodológicas
Informes Elaborados
Investigación
Enlaces de Interés
NOVEDADES
GENESIS
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
Modelos de Solicitud
Información Guía GINF
Modelo de Informe
Programa MADRE
Instrucciones descarga
Intercambio Terapéutico
Evaluación Compartida
Programa MADRE
Programa MADRE
Modelos PROGRAMA MADRE
Versión nº 3.0
Septiembre 2005
Manual de Procedimientos del programa MADRE en PDF
MADRE descargar versión comprimida (ZIP)
Instrucciones de descarga del programa MADRE versión comprimida (ZIP)
El "programa madre" se ha desarrollado para ayudar a la redacción del informe de evaluación de un nuevo medicamento.
El modelo base de informe puede ser adaptado de forma libre por parte de los facultativos del hospital que redacten el informe, adaptándolo a las necesidades de evaluación de cada fármaco específico y de cada hospital.
Terminado

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica
-Evaluaciones previas por organismos independientes
A nivel nacional
Otros paises
-Opiniones de expertos
-Otras fuentes

Instrucciones

Describir las aportaciones de más interés en fuentes

Guías de práctica clínica

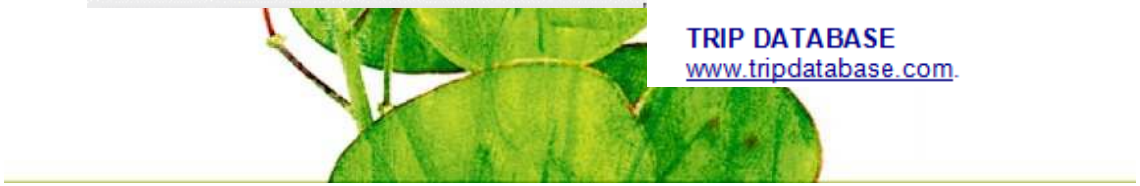
Nos sirven para conocer los tratamientos de refe
condiciones de uso, aunque es importante previame
algunas fuentes disponibles en Internet:

Estrategia de búsqueda en **Medline-Pu**
:Nombre del medicamento, en limits, "Public
indicación clínica estudiada

Pubgle. Es un motor de búsqueda de Guías
http://www.pubgle.com/quees.htm

Página de enlaces de GENESIS http://www
-Centros Compiladores:
-Centros Elaboradores:
-Centros Metodológicos:
-Otras:

Md-Consult. A través del portal se puede ac
por suscripción de la SEFH. http://www.mdcc



Opiniones de expertos.

Las **editoriales** publicadas en las revistas, la mayoría de veces en el mismo número en que se ha publicado el ensayo clínico pivotal, también nos son de gran interés.

Estrategia de búsqueda en **Medline-Pub Med** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ :
Nombre del medicamento, en limits, "Publication types": "**editorial**" ". Ver la indicación clínica estudiada.

Las cartas al editor no ayudan a la revisión crítica
Estrategia de búsqueda en **Medline-Pub Med** http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ :
Nombre del medicamento, en limits, "Publication types": "**letters**" ". Ver la indicación clínica estudiada.

Otras fuentes de evaluaciones

Micromedex Drug Dex tiene un apartado con estudios comparados y del lugar del fármaco en terapéutica. http://www.sefh.es/micromedex.htm

Revisiones publicada en revistas : Medial Letter, Drugs, Annals Pharmacotherapy, etc
Búsqueda por med-line

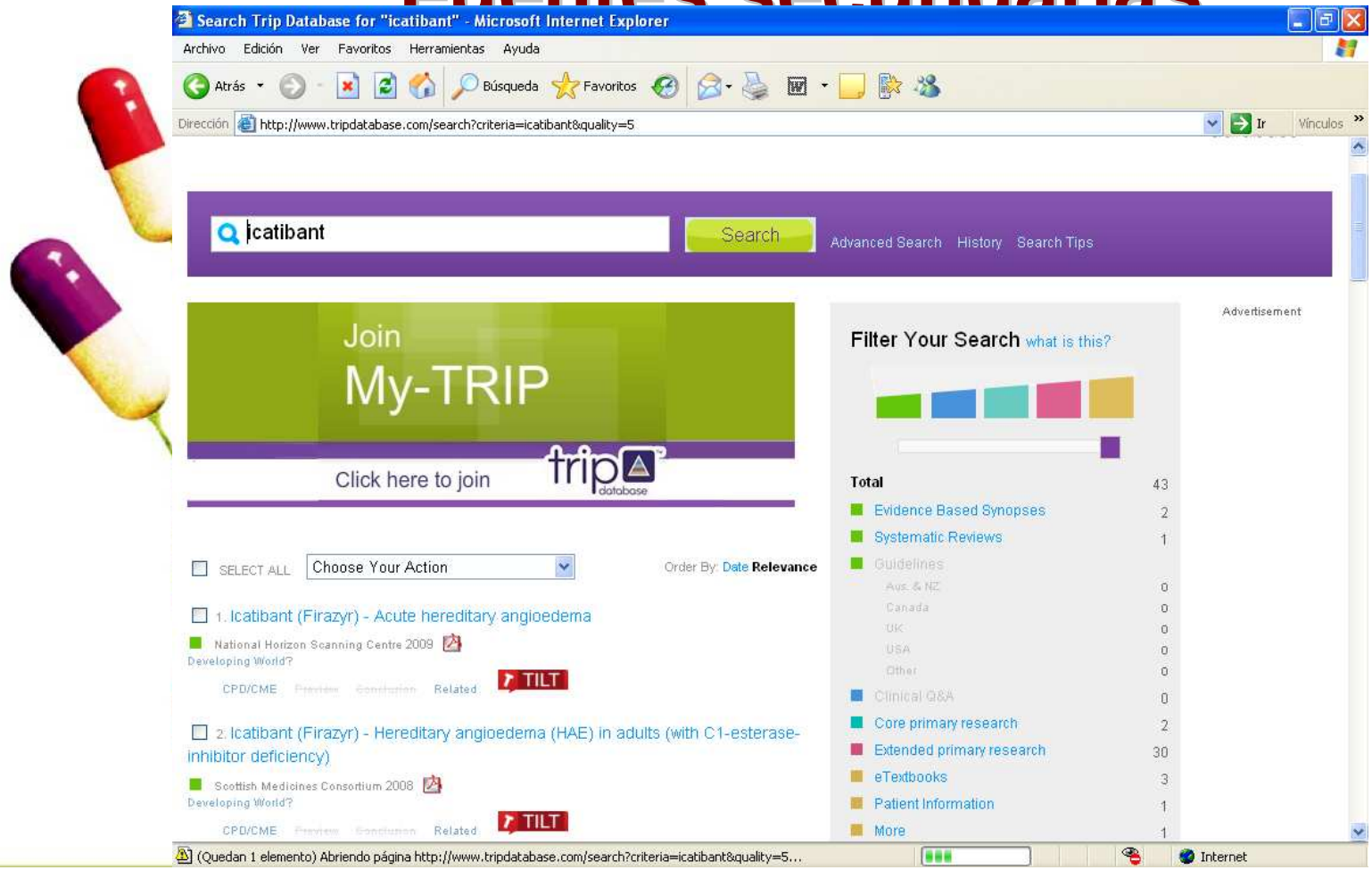
Otras

Otra dirección de interés es

TRIP DATABASE
www.tripdatabase.com.

- Metabuscador

Fuentes secundarias



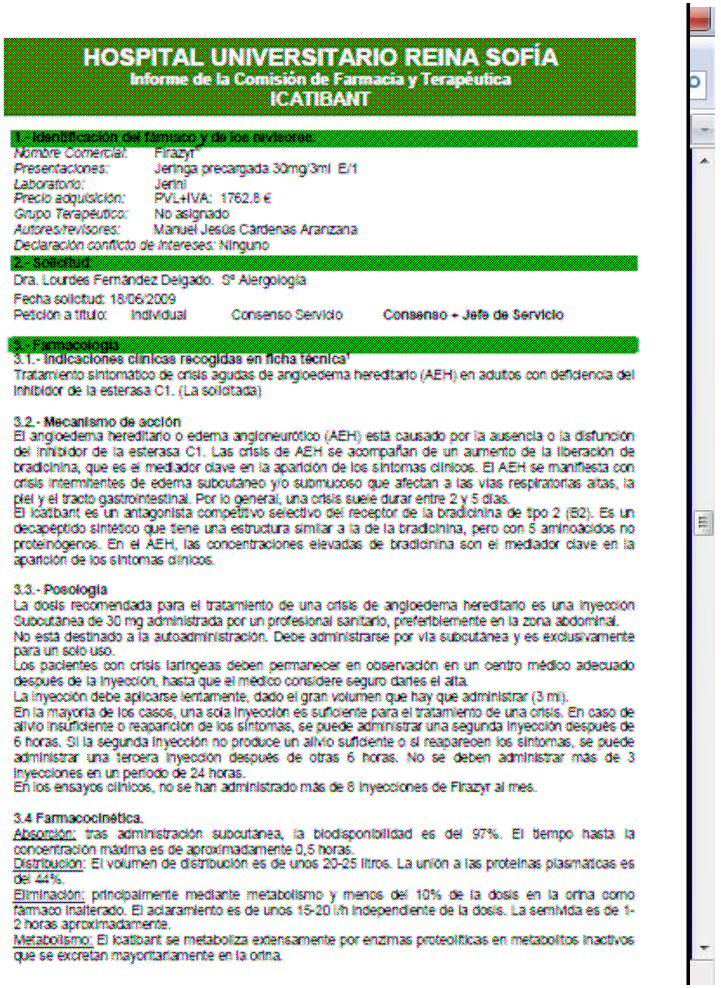
Escalada Informativa

- Eficacia/Efectividad
- Seguridad
- Fuentes secundarias
- Posicionamiento terapéutico

Posicionamiento terapéutico

- Evaluaciones elaboradas por otros organismos:

http://genesis.sefh.es



HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica
ICATIBANT

1.- Identificación del fármaco y de los revisores:
Nombre Comercial: Firazyr®
Presentaciones: Jeringa precargada 30mg/3ml E/1
Laboratorio: Jerini
Precio adquisición: PVL+IVA: 1762.8 €
Grupo Terapéutico: No asignado
Autores/revisores: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana
Declaración conflicto de intereses: Ninguno

2.- Solicitud
Dra. Lourdes Fernández Delgado. 5º Alergología
Fecha solicitud: 18/06/2009
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología
3.1.- **Indicaciones clínicas recogidas en ficha técnica**[1]
Tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1. (La solicitada)

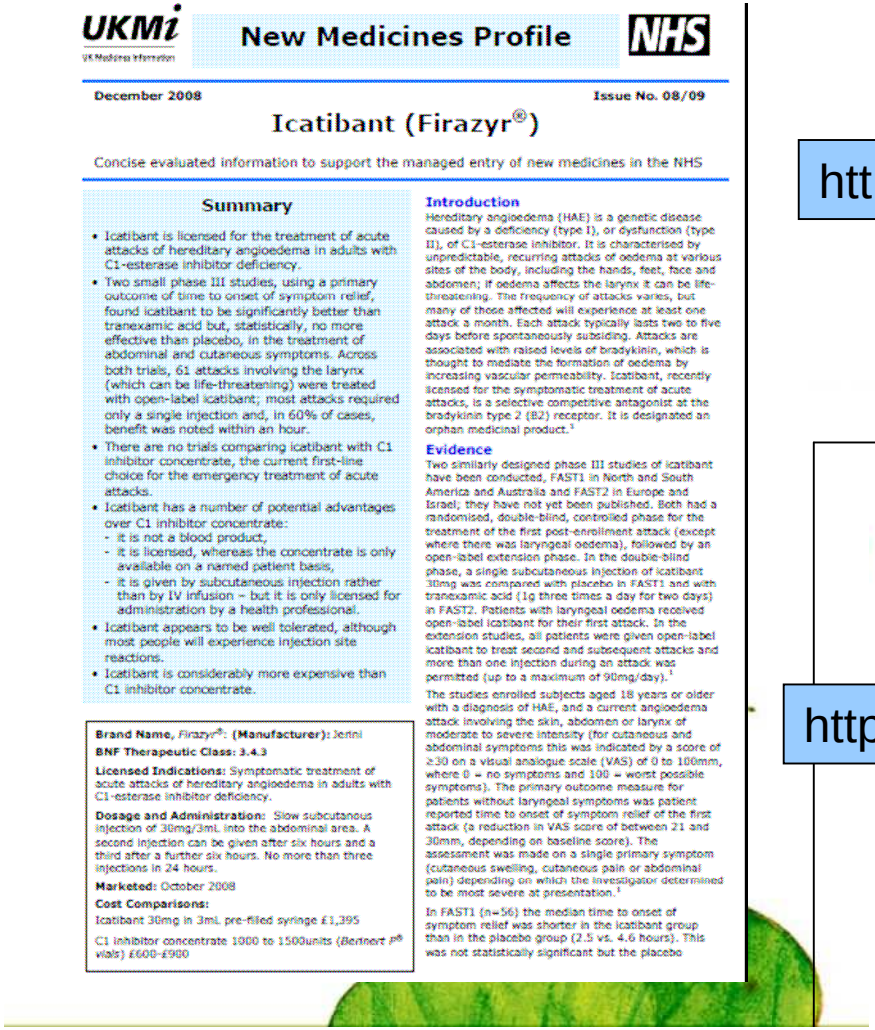
3.2.- **Mecanismo de acción**
El angioedema hereditario o edema angioneurótico (AEH) está causado por la ausencia o la disfunción del inhibidor de la esterasa C1. Las crisis de AEH se acompañan de un aumento de la liberación de bradicinina, que es el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos. 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 bradicinina de tipo 2 (B2). Es un decapéptido sintético que tiene una estructura similar a la de la bradicinina, pero con 5 aminoácidos no proteinógenos. En el AEH, las concentraciones elevadas de bradicinina son el mediador clave en la aparición de los síntomas clínicos.

3.3.- **Posología**
La dosis recomendada para el tratamiento de una crisis de angioedema hereditario es una inyección Subcutánea de 30 mg administrada por un profesional sanitario, preferiblemente en la zona abdominal.
No está destinado a la autoadministración. Debe administrarse por vía subcutánea y es exclusivamente para un solo uso.
Los pacientes con crisis laríngeas deben permanecer en observación en un centro médico adecuado después de la inyección, hasta que el médico considere seguro darles el alta.
La inyección debe aplicarse lentamente, dado el gran volumen que hay que administrar (3 ml).
En la mayoría de los casos, una sola inyección 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 inyección después de otras 6 horas. No se deben administrar más de 3 inyecciones en un período de 24 horas.
En los ensayos clínicos, no se han administrado más de 8 inyecciones de Firazyr al mes.

3.4 **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.

Posicionamiento terapéutico

- Evaluaciones elaboradas por otros organismos:



UKMi

New Medicines Profile

NHS

December 2008 — Issue No. 08/09

Icatibant (Firazyr®)

Concise evaluated information to support the managed entry of new medicines in the NHS

Summary

- Icatibant is licensed for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema in adults with C1-esterase inhibitor deficiency.
- Two small phase III studies, using a primary outcome of time to onset of symptom relief, found icatibant to be significantly better than tranexamic acid but, statistically, no more effective than placebo, in the treatment of abdominal and cutaneous symptoms. Across both trials, 61 attacks involving the larynx (which can be life-threatening) were treated with open-label icatibant; most attacks required only a single injection and, in 60% of cases, benefit was noted within an hour.
- There are no trials comparing icatibant with C1 inhibitor concentrate, the current first-line choice for the emergency treatment of acute attacks.
- Icatibant has a number of potential advantages over C1 inhibitor concentrate:
  - it is not a blood product,
  - it is licensed, whereas the concentrate is only available on a named patient basis,
  - it is given by subcutaneous injection rather than by IV infusion – but it is only licensed for administration by a health professional.
- Icatibant appears to be well tolerated, although most people will experience injection site reactions.
- Icatibant is considerably more expensive than C1 inhibitor concentrate.

Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a genetic disease caused by a deficiency (type I), or dysfunction (type II), of C1-esterase inhibitor. It is characterised by unpredictable, recurring attacks of oedema at various sites of the body, including the hands, feet, face and abdomen; if oedema affects the larynx it can be life-threatening. The frequency of attacks varies, but many of those affected will experience at least one attack a month. Each attack typically lasts two to five days before spontaneously subsiding. Attacks are associated with raised levels of bradykinin, which is thought to mediate the formation of oedema by increasing vascular permeability. Icatibant, recently licensed for the symptomatic treatment of acute attacks, is a selective competitive antagonist at the bradykinin type 2 (B2) receptor. It is designated an orphan medicinal product.[1]

Evidence

Two similarly designed phase III studies of icatibant have been conducted, FAST1 in North and South America and Australia and FAST2 in Europe and Israel; they have not yet been published. Both had a randomised, double-blind, controlled phase for the treatment of the first post-enrollment attack (except where there was laryngeal oedema), followed by an open-label extension phase. In the double-blind phase, a single subcutaneous injection of icatibant 30mg was compared with placebo in FAST1 and with tranexamic acid (1g three times a day for two days) in FAST2. Patients with laryngeal oedema received open-label icatibant for their first attack. In the extension studies, all patients were given open-label icatibant to treat second and subsequent attacks and more than one injection during an attack was permitted (up to a maximum of 90mg/day).[1]

The studies enrolled subjects aged 18 years or older with a diagnosis of HAE, and a current angioedema attack involving the skin, abdomen or larynx of moderate to severe intensity (for cutaneous and abdominal symptoms this was indicated by a score of ≥30 on a visual analogue scale (VAS) of 0 to 100mm, where 0 = no symptoms and 100 = worst possible symptoms). The primary outcome measure for patients without laryngeal symptoms was patient reported time to onset of symptom relief of the first attack (a reduction in VAS score of between 21 and 30mm, depending on baseline score). The assessment was made on a single primary symptom (cutaneous swelling, cutaneous pain or abdominal pain) depending on which the investigator determined to be most severe at presentation.[1]

In FAST1 (n=56) the median time to onset of symptom relief was shorter in the icatibant group than in the placebo group (2.5 vs. 4.6 hours). This was not statistically significant but the placebo

Brand Name, *Firazyr®*: **(Manufacturer):** Jerini

BNF Therapeutic Class: 3.4.3

Licensed Indications: Symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema in adults with C1-esterase inhibitor deficiency.

Dosage and Administration: Slow subcutaneous injection of 30mg/3mL into the abdominal area. A second injection can be given after six hours and a third after a further six hours. No more than three injections in 24 hours.

Marketed: October 2008

Cost Comparisons:

Icatibant 30mg in 3mL pre-filled syringe £1,395

C1 inhibitor concentrate 1000 to 1500units (*Berinert P®* vials) £600-£900

Scottish Medicines Consortium

NHS SCOTLAND

http://www.scottishmedicines.org.ik.nhs.uk/

icatibant 30mg/3ml solution for subcutaneous injection in pre-filled syringes (Firazyr®) No. (476/08)

Jerini AG

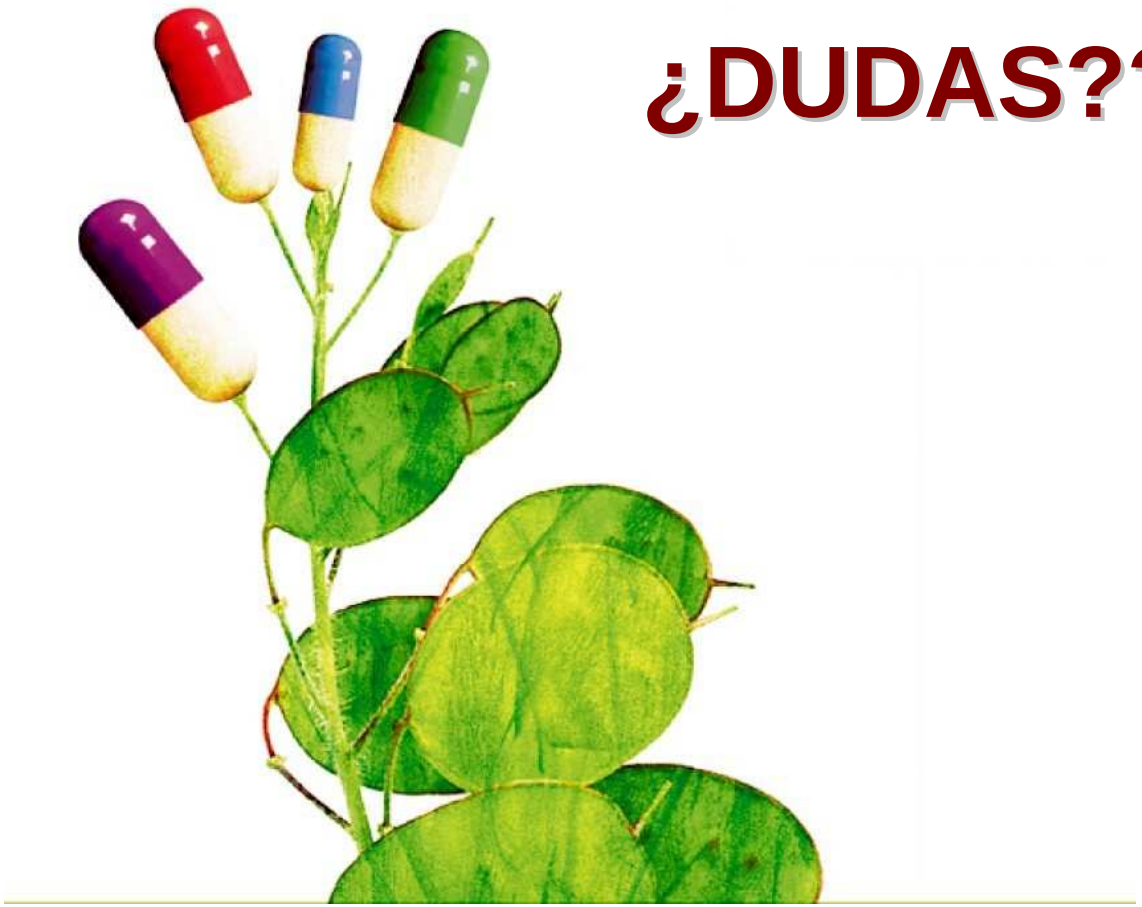
All Wales Medicines Strategy Group

Grŵp Strategaeth Meddyginiaethau Cymru Gyfan

http://www.wales.nhs.uk/

Final Appraisal Report

Icatibant acetate (Firazyr®▼) for symptomatic treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE) in adults (with C1-esterase-inhibitor deficiency)



¿DUDAS???