

## **CAPÍTULO II**

### **CIRCUITO Y MODELO DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS EN UN HOSPITAL**

A. CIRCUITO DE EVALUACIÓN EN HOSPITAL

B. MODELO DE SOLICITUD DE INCLUSIÓN:  
GUIA GINF

C. MODELO DE INFORME DE EVALUACIÓN

D. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA  
REDACCIÓN DEL INFORME



## A- CIRCUITO DE EVALUACIÓN EN EL HOSPITAL

Presentamos en este capítulo el circuito y las bases metodológicas para redactar un informe de evaluación en el hospital.

### Circuito evaluación de nuevos medicamentos. Ejemplo Hospital Son Dureta

**Modelo solicitud** que incorpora 1ª evaluación de evidencias

**Informe de evaluación** realizado por el Servicio Farmacia con la participación de miembros de la comisión.  
-Estudio evidencia científica.  
-Estudio fármaco-económico.  
-Propuestas.

Informe presentado para solicitud de **opinión y debate** de otros facultativos del mismo servicio que ha solicitado el nuevo fármaco.

Inclusión en orden del día de la comisión.

Discusión y toma decisiones en reunión la Comisión de Farmacia y Terapéutica:  
-Aprobación. Sí, No. Equivalencia terapéutica.  
-Condiciones de uso.

El primer paso es la solicitud. Se dispone de un impreso que debe ser cumplimentado por el facultativo que pide la inclusión de un nuevo medicamento en la Guía. Esta petición debe ir firmada por el médico solicitante y por el responsable del Servicio. Las peticiones deben estar bien documentadas y acompañadas de referencias bibliográficas. El modelo de solicitud de inclusión de un medicamento más completo empleado en los hospitales de nuestro entorno, es el desarrollado por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla: la **Guía GINF** y ha sido también adoptado como modelo en nuestro hospital.

El segundo paso es la redacción de un informe de evaluación. Es realizado en general por los farmacéuticos más expertos en el área terapéutica y por el farmacéutico y/o farmacólogo del Centro de Información de Medicamentos. Participan como revisores otros miembros de la Comisión de Farmacia.

Se da difusión al informe para recoger la opinión del solicitante y de los miembros del Servicio relacionado con el nuevo medicamento, que puedan realizar sus aportaciones. Todo el proceso puede consultarse en las páginas de la intranet del hospital

Se discute en la reunión de la Comisión de Farmacia, invitando en ocasiones al médico solicitante para escuchar sus propuestas y aclaraciones. Se toman las decisiones, que básicamente son: incluir, no incluir, incluir con condiciones de uso o incluir en programa de intercambio terapéutico.

### Circuito evaluación de nuevos medicamentos en un hospital comarcal.

El circuito y método para la evaluación en un **hospital comarcal** es básicamente el mismo que en un hospital grande con especialidades.

Existen algunas diferencias y matices. El farmacéutico de un hospital comarcal lleva acabo múltiples funciones y actividades simultáneamente, lo que le dificulta poder centrar su atención en el estudio y evaluación de un nuevo fármaco. Por el contrario tiene la ventaja de la comunicación y relación diaria tanto con los médicos como con los gestores de su hospital, lo que le permite situar con facilidad la relevancia y ventajas potenciales del nuevo fármaco, tanto desde un punto de vista clínico como económico. En un hospital pequeño, el médico con criterios críticos y rigurosos, es fácil de identificar, y es un buen colaborador en el proceso de evaluación. Facilita que se puedan definir

condiciones de uso del nuevo fármaco y actualizar protocolos, y que luego se sigan de forma efectiva. En general, el circuito de evaluación en un hospital comarcal puede ser mucho más simple y directo.

Aunque prácticamente las novedades terapéuticas son las mismas para ambos tipos de hospital, en los hospitales de especialidades se suele centrar el interés de la evaluación de nuevos medicamentos empleados por los servicios y las especialidades más sofisticadas (Ejemplos: medicamentos indicados en trasplantes, medicamentos para pacientes de UCI, etc), mientras que el máximo interés en hospitales comarcales, puede encontrarse en áreas más generales (Ej: nuevos analgésicos) y en medicamentos con impacto posterior en el tratamiento del paciente después del alta. La selección de medicamentos debe responder al tipo de población atendida en cada hospital, en este sentido las enfermedades, el tipo de paciente de edad avanzada atendido usualmente en el hospital comarcal, definirá también el fármaco y la especialidad más idónea a incluir en la GFT.

**Un punto fuerte presente en los hospitales comarcales, es la relación e integración con la asistencia primaria y las áreas básicas de salud** con el hospital comarcal de referencia. Permite desarrollar las actividades de selección de medicamentos de forma participativa y también la redacción, difusión e implantación de GFT de atención especializada/primaria (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Selección de medicamentos en Hospitales comarcales y en Hospitales de especialidades. Algunos factores a tener en cuenta</b>		
<b>Tipo de:</b>	<b>Hospitales de especialidades</b>	<b>Hospitales comarcales</b>
<i>Medicamento</i>	<i>Dirigido a patologías específicas</i>	<i>Menos selectivos y específicos</i>
<i>Farmacéutico</i>	<i>Varios Farmacéuticos "especializados" en áreas funcionales y clínicas</i>	<i>Farmacéutico único con múltiples funciones. Farmacéutico cerca de la gestión Farmacéutico cerca del médico</i>
<i>Médico</i>	<i>Mayor especialización, experto en áreas, con participación en ensayos clínicos</i>	<i>Patologías básicas. Accesibilidad</i>
<i>Circuito de evaluación</i>	<i>Más Complejo</i>	<i>Simple y directo</i>
<i>Relación con atención primaria</i>	<i>Menos intenso</i>	<i>Más intenso</i>

## **B- MODELO DE SOLICITUD DE INCLUSIÓN: LA GUÍA GINF**

El modelo de solicitud de inclusión de un medicamento más completo empleado en los hospitales de nuestro entorno, es el desarrollado por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. La Guía GINF (**"Guía para la valoración de inclusión de nuevos fármacos"**) consta de cuatro apartados generales, el más exhaustivo de los cuales es el dedicado a las evidencias sobre eficacia, efectividad y seguridad.

El modelo de solicitud sigue una metodología similar al de la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías, que es el instrumento que utiliza la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, y que básicamente, pretende dar respuesta, mediante un cuestionario estructurado que el solicitante debe cumplimentar, a las siguientes cuestiones:

- Que la indicación para la que se solicita el medicamento esté reconocida oficialmente.
- Que el medicamento haya demostrado eficacia y seguridad en la indicación solicitada, en base a resultados de ensayos clínicos bien diseñados.
- Que el fármaco nuevo aporte alguna ventaja en eficacia, seguridad o eficiencia frente a los fármacos incluidos para esta indicación.
- Que el uso clínico a que se destina sea una patología habitualmente atendida en el hospital.
- Que el fármaco tenga una relación coste-efectividad adecuada.

Los criterios de la Comisión de Farmacia para proceder a la aprobación del fármaco se incluyen en un apartado del modelo de solicitud. Facilita que el médico solicitante conozca los criterios usados por la Comisión de Farmacia y que se presenten las evidencias que apoyan la introducción del fármaco de una forma ordenada y con rigor.

#### **Guía GINF**

-Castellano MM et al. *Evaluación de la implantación de una guía de incorporación de nuevos medicamentos en un hospital. Rev Calidad Asistencial* 2004; 19(5):312-8

-Bautista J . *Ponencia sobre Estrategias de selección de medicamentos .Jornada Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Junio 2003, .*

-Acceso a texto completo: *Agencia para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?idl=herra3>*

El modelo de informe permite disminuir el número de peticiones de inclusión, ya que sólo se cumplimentan cuando la aportación terapéutica es relevante. La aportación principal es la difusión de los requisitos de rigor y objetividad que se consideran necesario para que la comisión de farmacia y terapéutica del hospital, proceda a la evaluar el nuevo fármacos, la aportación de datos e información básica para realizar posteriormente el informe de evaluación, y la definición y clasificación del tipo de decisiones tomadas por la comisión.

Ver en seccion nº 4 de este cuaderno:

Modelo de Solicitud de inclusión en Guía: Guía GINF  
Versión 2 Dic 2004

Consultar en internet, versiones disponibles:

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/Guía%20GINF%20v2.pdf>

<http://www.genesis-sefh.net/basesmetodologicas/modelosolicitud/index.html>

### **C: Guía para la solicitud de inclusión de fármacos de la AMCP**

En el año 2000 la “Academy of Managed Care Pharmacy” (AMCP) publicó una guía para la presentación de solicitudes de inclusión de fármacos ya que hasta ese momento no existía en USA un formato estándar para la presentación por parte de los laboratorios de información clínica y económica de sus medicamentos.

Mediante esta guía la AMCP pretende:

- Fomentar un proceso de evaluación que se base en una visión integral de la eficacia, seguridad, coste y efectividad de los fármacos
- Proporcionar a las empresas farmacéuticas un modelo de dossier para que faciliten información de sus productos al Sistema de Salud, con el fin de respaldar su solicitud y el uso de los mismos

Esta guía se realizó con el propósito de que se convirtiera en una herramienta a nivel nacional para las Comisiones de Farmacia y Terapéutica para la evaluación de forma rigurosa y sistemática de la información clínica y económica, y la selección a través de:

- Estandarizar la información que debe contener la solicitud/dossier
- Requerir una estimación del impacto que tendrá el medicamento tanto sobre el sistema de salud como sobre la población de pacientes que hagan uso de él.
- Solicitar información sobre el valor añadido que presenta el medicamento

Esta guía, cuya última versión data del 2005 propone un modelo de solicitud/dossier con los siguientes apartados:

1. Información del medicamento
  - 1.1 descripción del medicamento
  - 1.2 lugar que ocupa en terapéutica

- 1.2.1. descripción de enfermedad
  - 1.2.2. posibles enfoques del tratamiento
  - 1.3 Evidencia de los tests farmacogénómicos y farmacológicos
  - 2. Información clínica y económica
    - 2.1. Resumen de los estudios clínicos y económicos publicados y no publicados
    - 2.2. Estudios de resultados y evaluación económica
  - 3. Comunicación de modelos creados para estimar el impacto en salud y costes
  - 4. Descripción del valor del medicamento y de su coste global
  - 5. Información de apoyo
- Así, mediante el uso de esta guía se persiguen dos objetivos:
- Por una parte, mejorar la calidad y relevancia de la información disponible para los evaluadores del Sistema de Salud y las Comisiones de Farmacia y Terapéutica
  - Por otra acelerar la obtención de información y el proceso de revisión de la misma

Para mayor información consultar AMCP format version 2.1 dentro de la sección professional resources en la web <http://www.amcp.org>

## **D- MODELO DE INFORME DE EVALUACIÓN**

El informe de evaluación debe contener los aspectos más relevantes para la selección.

Los apartados de que consta son los siguientes:

- 1.-Identificación del fármaco y autores del informe.
- 2.-Médico que lo solicita y Servicios.
- 3.-Área descriptiva del medicamento.
- 4.-Área de farmacología.
- 5.-Evaluación de la eficacia.
- 6.-Evaluación de la seguridad.
- 7.-Evaluación económica.
- 8.-Indicaciones y servicios aprobados. Lugar en terapéutica y condiciones de uso en el hospital.
- 9.-Bibliografía.

En la **tabla** se presenta con detalle cada uno de los apartados. Este modelo de informe es el que propone el grupo de trabajo GENESIS de la SEFH, con el fin de adaptarlo como formulario para la redacción de informes en nuestros hospitales. Ver manual de procedimientos en pág:

<b>NOMBRE DEL FÁRMACO e indicación clínica</b> (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital xxxxxxxxx) Fecha xx/xx/xx
---

### **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:**  
**Indicación clínica solicitada:**  
**Autores / Revisores:**  
**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:**

### **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:**

**Facultativo que efectuó la solicitud:**  
**Servicio:**  
**Justificación de la solicitud:**  
**Fecha recepción de la solicitud:**

Petición a título:

**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.**

**Nombre genérico:**

**Nombre comercial:**

**Laboratorio:**

**Grupo terapéutico. Denominación:**

**Código ATC:**

**Vía de administración:**

**Tipo de dispensación:**

**Vía de registro:**

**Presentaciones y precio**

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

**4.1 Mecanismo de acción.**

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

AEM

EMA

FDA:

**4.3 Posología, forma de preparación y administración..**

**4.4 Farmacocinética.**

**4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado**

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento:

**Características comparadas con otros medicamentos similares**

Nombre	XXXX	XXXXX	XXXXX
Presentación			
Posología			
Características diferenciales			

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

**5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.**

**5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.**

En caso de pocos ensayos: Tabla resumen de eficacia, seguridad y validez

**Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia, seguridad y validez:**

**Referencia:**

**Breve descripción** del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes:

-Diseño: Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto, etc:

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

-Criterios de inclusión:

-Criterios de exclusión:

-Pérdidas: -Tipo de análisis:					
<b>Resultados eficacia</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>			
Resultado principal -Breve descripción variable	Presentación de resultados según tipo de variable Ver tablas modelo				
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable					
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable					
Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. <b>CASPe</b> . <a href="#">Pulse aquí.</a> ; <b>SIGN</b> : <a href="#">Pulse aquí.</a> Calculadora para variables continuas: <b>R.Saracho</b> . <a href="#">Pulse aquí</a>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
Resultado principal de seguridad -Breve descripción variable	% ( N )	% ( N )	% ( IC95 : x% a x% )		X ( x a x )
Resultados de seguridad por subgrupos -En subgrupo 1 -En subgrupo 2 -En subgrupo 3 etc	%(n1) %(n2) %(n3)	%(n1) %(n2) %(n3)	% ( IC95 : x% a x% ) % ( IC95 : x% a x% ) % ( IC95 : x% a x% )		X ( x a x ) X ( x a x ) X ( x a x )
<b>Validez y utilidad prácticas</b>					
-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: -Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital: -Relevancia clínica de los resultados <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">Nota: Escalas, cuestionarios y información ampliada se presentarán en anexo al final del informe</div>					

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

Comentarios ya incluidos en tabla 1, puede anularse este apartado

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metanálisis serán la base de la evaluación. En apartado 5.2.a tabla resumen de todos ellos o del metanálisis si lo hubiera, en vez de tabla 1

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

- Guías de Práctica clínica
- Evaluaciones previas por organismos independientes
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son xxxx . Los más graves xxxxx.

**Referencia:**



<i>Breve descripción del ensayo y diseño</i>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<i>Variable de seguridad evaluada en el estudio</i>	<i>Trat estudiado N (nº pac)**</i>	<i>Trat control N (nº pac)**</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</i>	<i>P</i>	<i>NNH o NND (IC 95%)</i>
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)

(\*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si  $p < 0,05$

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. En entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: xxxxx

### 6.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2.

Comentarios ya incluidos en tabla 1, puede anularse este apartado

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia, Alertas
- Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, Insuficiencia Renal, etc.  
 Contraindicaciones  
 Interacciones

### 6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos

## 7. AREA ECONÓMICA

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

<b>Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento</b>			
	<b>Medicamento A</b>	<b>Medicamento B</b>	<b>Medicamento C</b>
	Presentación	Presentación	Presentación
<b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>			
<b>Posología</b>			
<b>Coste día</b>			
<b>Coste tratamiento completo o tratamiento/año</b>			
<b>Costes asociados a **</b>			
<b>Coste global *** o coste global tratamiento/año</b>			
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>			

\* Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas  
 \*\*Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Pueden añadirse nuevas filas en caso necesario  
 \*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.  
 \*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI)</b>						
<b>Variables binarias</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B) €uros	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo xx y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se cure, viva, (etc) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI de xx € y xx€.

Datos subgrupos de interés:

### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De estos xx son estudios de coste-utilidad ( ref ...) y xx estudios de otro tipo, especificar ( ref ...)

7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

Se estima que durante un año serán tratados un total de xx pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de xxxx euros. El número estimado de pacientes obtendrán beneficio durante el periodo e un año será de xx (definir la variable evaluada en el ensayo pivotal)

Coste anual adicional para el hospital:

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto:

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

-Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

- Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio riesgo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada
- Evaluación de la relación beneficio riesgo para subgrupos de pacientes.
- Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital
- Evaluación de la relación coste/efectividad

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

## 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica  
Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción  
Condicionabilidad a un protocolo  
Método de seguimiento de las condiciones de uso

## 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

## 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” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

## ANEXO del apartado 1

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

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, xxxxx y xxxxx 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.

En nuestra experiencia, el modelo de informe se puede emplear tanto para la evaluación de fármacos de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, como para la Comisión de Infecciones, en este caso con unas pequeñas adaptaciones que incluyen por ejemplo un apartado de eficacia microbiológica y eficacia clínica.

Se aplica para la evaluación de los nuevos principios activos y también para las nuevas indicaciones de medicamentos ya incluidos, cuando estas representan un impacto importante a nivel económico o terapéutico.

## E. INFORME DE EVALUACIÓN. ESTRUCTURA, CRITERIOS DE REDACCIÓN Y MANUAL DE PROCEDIMIENTOS.

A continuación se presentan los criterios de redacción de cada apartado.

### Punto 1: Identificación del fármaco y autores del informe.

#### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.

Fármaco (Nombre genérico). Autores del informe, Fecha de redacción.

**Bases:** Usualmente el informe es redactado por un farmacéutico del Servicio y por parte de al menos un médico miembro de la Comisión de Farmacia.

Siguiendo un criterio de transparencia y difusión, los nombres de los autores y revisores del informe se hacen constar en este primer apartado del informe así como una declaración de conflicto de intereses que se encuentra en forma de anexo al final del informe de evaluación. De esta formase favorece que la redacción y revisión se haga con el mayor interés y rigor posible por parte de los autores.

Los médicos revisores se suelen elegir de entre los que, por sus conocimientos o por su especialidad, están más vinculados al área terapéutica a la que pertenece el medicamento.

En el caso de los informes de la comisión de infecciones se nombra un coordinador del informe y unos autores, que usualmente son tres facultativos (incluyen un microbiólogo, un farmacéutico y un médico de la unidad de enfermedades infecciosas). El coordinador es el encargado de la redacción del borrador inicial del informe y de realizar las reuniones necesarias para discutir y consensuar su contenido, antes de su presentación en la reunión de la Comisión.

### Punto 2. Solicitud

#### 2.- SOLICITUD:

Nombre del facultativo que efectuó la solicitud de inclusión del medicamento en la Guía Farmacoterapéutica, Servicio y fecha

**Bases:** La solicitud incluye la fecha de entrada. Se incluye el motivo de la solicitud de inclusión, así como a título de quien se realiza la petición Como norma se establece que el medicamento será evaluado por la Comisión de Farmacia en un plazo máximo de 3 meses.

### Punto 3. Área descriptiva

### 3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional; Grupo terapéutico formalmente adjudicado en la clasificación ATC "Anatomical Therapeutic Chemical" actualización 2003; Nombre comercial; Tipo de dispensación; Vía de registro; Presentaciones, vía de administración y laboratorio fabricante (se incluirán todas las disponibles en el mercado). Precio de Venta Laboratorio por unidad y presentación.

**Bases:** Los datos de este apartado (presentación, precio, grupo terapéutico,...) se pueden obtener en:

-BBDD del medicamento en PortalFarma en internet. <http://www.portalfarma.com/home.nsf>. El acceso es libre pero la primera vez debe registrarse. Acceso directo (comprobado febrero 2006) : <http://pfarmals.portalfarma.com/login.asp>

-la monografía del producto y de los datos facilitados por el laboratorio

-la ficha técnica del medicamento, disponible en:

-Ministerio <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp> (buscar por principio activo y luego por nombre comercial)

-EMEA: <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/epar.htm#> (apartado "All Summary of Product Characteristics " en español)

Para conocer la vía de registro acudir a la página de internet de la EMEA (los medicamentos con registro centralizado se encuentran en la página de la EMEA <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/epar.htm#> ).

Si el medicamento no está en la página de la EMEA implica que el procedimiento no es centralizado, si es así, hay que intentar dilucidar si es por reconocimiento mutuo o nacional. Se considera que el procedimiento de registro centralizado es mas riguroso y transparente. El precio del medicamento es por unidad y precio oficial de venta laboratorio. Se describe si está disponible en envase clínico y en envase normal. Los precios reales de posibles ofertas y descuentos se describen más adelante, en el apartado de análisis económico, punto 7.

### Punto 4. Área farmacológica.

#### 4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**4.1 Indicaciones clínicas** formalmente aprobadas en España (Ver ficha técnica).

**4.2 Mecanismo de acción.** Grupo farmacológico en que se incluye desde el punto de vista de su mecanismo de acción.

**4.3 Posología.** Dosis usual y duración de tratamiento para cada una de las indicaciones.

**4.4 Farmacocinética.** Se incluirá si constituye un elemento diferencial y decisivo.

**4.5 Características comparadas** con otros medicamentos similares y con la misma indicación disponibles en el Hospital

**Bases:** En este apartado del informe reproducimos los aspectos más relevantes de la ficha técnica. Es importante la **indicación clínica formalmente aprobada, la posología y la duración** del tratamiento. En general los aspectos de mecanismo de acción y de farmacocinética se exponen de una forma muy resumida, ya que no suelen ser de interés para los resultados de la evaluación.

Para este apartado nos puede ser de utilidad las mismas fuentes de información comentadas en el punto 3.

<b>Tabla 3</b> <b>EJEMPLO: Informe punto 4, área de acción farmacológica</b>
<b>Acido zoledrónico (informe 15-04-2002 de HSD)</b>
<b>Indicación clínica formalmente aprobada en España(*):</b> Tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT). Se entiende por HIT una concentración de calcio corregida respecto a albúmina de $\geq 12$ mg/dl ( $3 \mu\text{mol/l}$ )
<b>Mecanismo de acción.</b> Los bifosfonatos se unen a la matriz ósea, disminuyendo la actividad osteoclástica y previene la resorción ósea.
<b>Posología:</b> 4 mg como perfusión intravenosa única durante 15 minutos.
<b>Duración tratamiento:</b> Ensayo clínico de referencia solamente evalúa una dosis única (Major et al 2001). Formalmente no está establecido su empleo en pacientes que no responden a la primera dosis. En dos estudios aproximadamente una cuarta parte de los pacientes refractarios a la primera dosis respondieron a una segunda dosis de 8 mg
<b>Farmacocinética.</b> Al igual que otros bifosfonatos el Zoledronato no se metaboliza y se excreta inalterado por vía renal. Un 44 +/- 18% de la dosis administrada puede recuperarse en orina en 24 horas, el resto se une al hueso y se libera lentamente a la circulación. La semivida de eliminación del Zoledronato en plasma es de 7 días aproximadamente. Concentraciones en plasma son detectables hasta 28 días. El fármaco permanece unido al hueso desde meses hasta años.
(*)en el momento de redactar el informe.

**Punto 4.5: Características comparadas** con otros medicamentos similares y con la misma indicación disponibles en el Hospital. Datos básicos de los productos similares con los que se puede comparar para la indicación. Exponer los principales puntos en que se diferencian y que pueden ser relevantes a priori, ejemplos facilidad de administración, utilización de recursos diagnósticos, tiempo de preparación, etc Este apartado facilita al lector del informe, un posicionamiento inicial del fármaco. El contenido de la tabla debe revisarse y terminar después de acabar de redactar el informe y sus conclusiones.

<b>Ejemplo</b> <b>Características comparadas con otros medicamentos similares</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Infliximab (Remicade)</b>	<b>Etanercept (Enbrel)</b>	<b>Adalimumab (Humira)</b>
<b>Presentación</b>	vial 100 mg polvo liofilizado, para perfusión IV	vial con 25 mg de polvo liofilizado para vía subcutánea	jeringas precargadas con 40 mg para vía subcutánea
<b>Posología</b>	3 mg/Kg en perfusión IV, a las 2 y 6 semanas siguientes y posteriormente cada 8 semanas	25 mg dos veces por semana vía subcutánea.	40 mg cada 15 días vía subcutánea.
<b>Caracteres diferenciales</b>	Vía IV, ingreso hospital u Hospital de día.	Vía Sc. Comodidad paciente  Posibilidad monoterapia si no tolerancia MTX  Menor formación AC antiTNF en monoterapia y coste menor	Vía Sc. Comodidad paciente  Posibilidad monoterapia si no tolerancia MTX  Coste x 2 en monoterapia

### **Punto 5 del informe. Evaluación de la eficacia.**

Este es uno de los apartados más importantes del informe.

#### **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**

- 5.1 La eficacia se basa en los ensayos clínicos disponibles.
- 5.2 Se tabulan los ensayos clínicos comparativos del fármaco: Se presentan las RAR (Reducción Absoluta del Riesgo). Cuando en los ensayos comparativos se presenten resultados de eficacia con diferencias significativas, se calculará el NNT ( Número Necesario a Tratar).
- 5.3 Se especificarán si existen revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.
- 5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

#### **5.1 La eficacia se basará en los ensayos clínicos disponibles.**

Se realizará búsqueda bibliográfica de fuentes primarias, localizando los artículos originales publicados en revistas mediante bases de datos bibliográficas (Ejemplos: Med-line, Iowa Drug Information System, información de los laboratorios u otras fuentes disponibles). Se consultará los estudios disponibles en internet en las páginas de la EMEA (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) y de la FDA (Food and Drug Administration) :

**Bases:** Para la evaluación de un nuevo fármaco debemos basarnos en las fuentes primarias. Esto es un punto clave y crítico. El llamado **ensayo clínico “pivotal”** es la fuente de información primaria sobre la que se basa toda la evaluación. Se trata del ensayo que ha justificado el informe favorable del medicamento por parte de las agencias reguladoras (EMEA, FDA) y la base de la ficha técnica. Este ensayo suele ser multicéntrico, con participación de investigadores de varios países. En muchas ocasiones se dispone de un único ensayo clínico “pivotal”.

El acceso a la información contenida en dicho ensayo clínico se puede realizar a varios niveles:

*-Laboratorio farmacéutico.*

En general dispone de folletos promocionales que exponen los datos más favorables para su producto. Deben conocerse bien, en primer lugar porque nos ayudan en una primera fase a situar el fármaco y en segundo lugar porque así conocemos cual es el mensaje que recibirá el médico sobre el nuevo fármaco. En general los resultados del ensayo clínico pivotal se expresan en forma de RRR (Reducción Relativa del Riesgo) lo que permite expresiones muy espectaculares e impactantes.

*-Revistas.*

El ensayo clínico “pivotal” suele estar publicado en una revista de gran difusión. Cuando se trata de un medicamento nuevo su publicación suele ser reciente y fácil de localizar en las bases de datos bibliográficas usuales. El laboratorio también suele facilitar separatas del estudio original publicado, aunque en algunas ocasiones se ha dado el caso de que el fármaco se haya comercializado, pero el ensayo clínico no haya sido publicado. En estos casos sólo disponemos de la información suministrada por el laboratorio fabricante en forma de monografías, y de los datos presentados en los congresos.

*-Agencia reguladora EMEA.*

Otra fuente de información para acceder a los resultados del ensayo clínico pivotal es el informe de evaluación realizado por la Agencia Europea del Medicamento EMEA, disponible en internet con acceso libre en la dirección. Son los denominados informes EPARs (European Public Assessment Reports), que reflejan la conclusión científica alcanzada por el comité en el proceso centralizado de la evaluación y proporciona un resumen de los argumentos para la opinión en favor de conceder una autorización de la comercialización para un producto medicinal específico. El apartado **“scientific discussion”** tiene aproximadamente 25 páginas y está disponible en internet de acceso libre y en formato pdf



. En la sección de evaluación clínica están los datos originales del ensayo clínico “pivotal” y los aspectos más relevantes en cuanto de eficacia, seguridad y riesgo-beneficio. En ocasiones esta información se presenta de forma más ampliada que la publicación en revista y también incluye un apartado final de discusión con la opinión de los expertos de la agencia, lo que nos **permite contrastar la información original** en caso de que ésta esté publicada o bien disponer de una fuente informativa alternativa en caso de que no lo esté ( Ver tabla 5).

Entre las limitaciones está la falta de discusión sobre qué lugar puede ocupar el nuevo fármaco en la terapéutica. Por otro lado se carece del informe de la EMEA de los medicamentos retirados para la evaluación o presentados a una Agencia de evaluación nacional por procedimiento de reconocimiento mutuo de registro. Problemas que ya se han expuesto en el capítulo I.

*-Agencia reguladora FDA.*

En EEUU, la FDA es la responsable de realizar los análisis y evaluaciones ( disponibles en internet acceso libre, ver índice por nombre comercial en la dirección <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> y en la dirección <http://www.fda.gov/cber/products.htm>). En opinión de algunos autores la información que facilita la FDA es una información más transparente que la de la EMEA. Los análisis de resultados y la discusión suelen ser más exhaustivos y las conclusiones presentan matices y diferencias con las de la EMEA, lo que muchas veces nos puede ayudar a clarificar y formar nuestra opinión (Tabla 4).

**Tabla 4.**

**EJEMPLO: Acceso a datos primarios del ensayo clínico pivotal.**

**Drotrecogina alfa en sepsis.**

*Fuentes de información primaria. Se dispone de un solo ensayo pivotal, el ensayo “Prowess”. Podemos acceder a la información original en tres fuentes distintas*

*- La publicación en revista: Bernard GP N Eng J Med 2001, 344: 699-709. Publicado en 2001.*

*-EMEA: El informe EPAR consta de 37 páginas. Ver apartado scientific discusion con la evaluación clínica. Disponible en internet 2002.*

*-FDA: Informe consta de 157 páginas sólo de evaluación clínica. Disponible en internet 2001.*

**Tabla 5.**

**EJEMPLO: Matizaciones aportadas en el informe de discusión científica y conclusiones informe EMEA.**

**Drotrecogina alfa en sepsis.**

*EMEA 2002: CPMP/2471/02: El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la EMEA recomendó: la concesión de la autorización de la comercialización de la Drotrecogina alfa “en circunstancias excepcionales” debido a que en el estado actual de conocimiento científico el solicitante no puede proporcionar información exhaustiva sobre la seguridad y la eficacia del medicamento, y que “el titular de la autorización de comercialización presentará información adicional sobre la posible interacción entre Drotrecogina alfa activada y Heparina, así como información sobre los casos de sangrado provocados por éste medicamento. Todos los estudios adicionales serán objeto de un cuidadoso seguimiento y sus resultados examinados por el Comité de Especialidades Farmacéuticas.*

Si el fármaco evaluado es un medicamento registrado desde hace años, suele tener muchos ensayos publicados, además de revisiones y metanálisis. A veces son medicamentos que han sido aprobados por reconocimiento mutuo y no disponemos de los informes de las agencias EMEA, FDA.

La base de la evaluación serán las revisiones y metanálisis de calidad publicados.



Se podrá valorar con detalle algún ensayo clínico individual que pueda aportar datos de valor para la evaluación y posicionamiento terapéutico, sobretodo los publicados después de la última revisión sistemática de calidad.

#### **Fuentes de información y estrategias de búsqueda de los Ensayos Clínicos**

##### **-Búsqueda referencias.**

La localización de los artículos publicados se puede realizar por

**-Medline-Pub Med** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Estrategia de búsqueda:

Nombre del medicamento, en limits: **"Randomized Controlled Trial"** . Ver la indicación clínica estudiada.

##### **-Texto completo de los estudios:**

Revistas. Algunas son de acceso libre a texto completo. Ver en

<http://www.freemedicaljournals.com/>

Acceder directamente a las revistas. Si se dispone de suscripción, emplear la clave y password correspondientes.

Portales y bibliotecas virtuales:

-MD-consult, <http://www.mdconsult.com/>

-Ovid <http://gateway.ovid.com/>

-Sistema IDIS. Sistema de búsqueda y base de datos bibliográfica en CD-ROM. Disponible en el servicio de farmacia.

##### **-Ensayos en agencias:**

**-EMEA** En EMEA ver el informe EPAR. Apartado "scientific discussion". Acceso libre, búsqueda por nombre comercial. dirección <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

**-FDA** En FDA ver índice por nombre comercial en la dirección <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> o en la dirección <http://www.fda.gov/cber/products.htm>

#### **5.2 Forma de presentar los resultados de los ensayos clínicos en el informe.**

**Se tabularán los ensayos clínicos comparativos** del fármaco evaluado respecto a producto de referencia.

-En la tabla se expondrán los resultados principales y secundarios más relevantes, la magnitud de las diferencias entre los grupos (la Reducción Absoluta del Riesgo o RAR entre las opciones evaluadas) y el nivel de significación estadística.

-Cuando en los ensayos comparativos presenten resultados de eficacia con diferencias significativas, y las variables son categóricas, se calculará y hará constar el NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar, para conseguir una unidad de eficacia adicional).

-Se presentan los IC 95% del RAR y del NNT

-Evaluar la validez, la aplicabilidad o utilidad práctica de los resultados y la relevancia clínica de los mismos.

#### **Bases:**

##### **a) Identificación de resultados del estudio de interés para la evaluación.**

Debemos extraer del ensayo clínico pivotal la máxima información útil para determinar las ventajas del nuevo fármaco.

*-Resultados principales:*

Hay que identificar los **resultados principales** que dan respuesta al objetivo previamente definido como tal en el método y para el cual se ha diseñado el estudio y calculado el tamaño de la muestra. En general estos resultados ya vienen en el resumen del ensayo publicado.

Este resultado suele presentarse como variable final consistente (mortalidad, curación); en otros casos el resultado principal es una variable intermedia. En ambos casos incluiremos en el informe cual es la definición de dicha variable.

Además del resultado principal, deberemos identificar qué resultados secundarios y qué resultados de análisis de subgrupos nos pueden ser de utilidad.

*-Resultados secundarios.* Nos aportan información adicional en los casos siguientes:

*-Ensayos en los que la variable utilizada para evaluar el objetivo principal es de dudosa relevancia clínica* y en cambio los resultados secundarios aportan información sobre resultados de impacto clínico (Ver tabla 6).

*-Ensayos en que el resultado principal se expresa en forma de una variable compuesta que engloba variables simples.* El análisis de éstas últimas de forma individual o desagregada nos puede dar información adicional, sobre todo como en el caso anterior, si alguna de éstas se relaciona mejor con la efectividad clínica (Ver tabla 7).

*-Datos de subgrupos.* De existir en el ensayo clínico subgrupos de pacientes con una relación de eficacia diferente, ello es importante para estratificar y establecer un protocolo de indicación del fármaco. La estratificación de los pacientes según los resultados de eficacia de cada subgrupo, nos ayudará a definir las condiciones de uso en el hospital que son las propuestas que normalmente elaboramos en las Comisiones de Farmacia (Ver tabla 8).

Si se presentan diferencias estadísticas significativas de eficacia en un subgrupo y la magnitud es clínicamente relevante vale la pena exponerlo en el informe de evaluación. Si las diferencias no son significativas, ello no implica automáticamente que las opciones sean de eficacia equivalente, deberá tenerse en cuenta el tamaño muestral del subgrupo, si éste es muy grande como suele ocurrir en los ensayos pivotaes seguramente se deberá a que la magnitud de la diferencia en los subgrupos es muy pequeña, en función de su importancia desde el punto de vista clínico podemos valorarla.

Los resultados de eficacia en los subgrupos deben ser cuidadosamente estudiados; ver si están definidos previamente en el método y por tanto si existe una hipótesis que precede al análisis, si hay plausibilidad biológica, etc.

Cuando la diferencia de eficacia (RAR) en un subgrupo particular es muy diferente que la del resultado global, es más plausible que se deba a un resultado real. Cuando en un subgrupo no hay diferencias significativas y en otro complementario si, puede ser debido a un tamaño muestral pequeño del primero. En este caso hay que valorar si la magnitud del resultado es similar al global y al del grupo complementario. Si es así, aunque no sea estadísticamente significativo, no podemos pensar que sea realmente diferente.

Los resultados secundarios de los **análisis post-hoc**, es decir no contemplados inicialmente en el apartado objetivos y métodos del ensayo, suelen aportar información adicional sobre el resultado principal, pero están sometidos a sesgos importantes, y en general hay que ser cautos en su interpretación. Especialmente criticable es la práctica de ir “de pesca”, es muy posible que si

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

realizamos múltiples agrupaciones diferentes, en alguna de ellas aparecerán diferencias estadísticas significativas producidas por el azar (Ver tabla 9).

<b>Tabla 6</b> <b>EJEMPLO: Datos de interés para la evaluación. Resultado principal y resultados secundarios.</b> Ensayo clínico Impact, que compara placebo y Palivizumab en prevención de la infección por Virus Sincitial Respiratorio (VSR). Ref: The Impact-RSV study group. Pediatrics, 1998, 102: 531-37				
Tipo de resultado	Variable	% de eficacia		Significación. (p)
		Palivizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	
Resultado principal	Pacientes hospitalizados por VSR	4,8 %	10,6 %	<0,001
Resultados secundarios	Ingresos UCI	1,3 %	3 %	=0,026
	Necesidad de ventilación mecánica	0,2%	0,7 %	ns
	Mortalidad por VRS durante hospitalización	0 %	0,2 %	ns

<b>Tabla 7</b> <b>EJEMPLO: Datos de interés para la evaluación. Resultados primarios ( variable compuesta) y secundarios ( variable desagregada)</b> Ensayo clínico Penthatlon que compara Fondaparinux y Enoxaparina en prevención de tromboembolismo venosos (TV) en cirugía electiva de cadera. Ref Turpie AG Lancet 2002, 359:1721-6				
Tipo de resultado	Variable	% de eficacia		Significación. (p)
		Fondaparinux n= 787	Enoxaparina .n=797	
Resultado principal. Variable compuesta	TV sintomática, asintomática o embolia pulmonar día 11	6,1%	8,3%	ns
Resultados secundarios, variables individuales desagregadas	TV asintomática proximal día 11	1,7%	1,2%	ns
	TV asintomática distal día 11	4,3%	6,7%	0,037
	TV sintomática día + EP 11	0,9%	0,1%	0,006

<b>Tabla 8</b> <b>EJEMPLO: Datos de interés para la evaluación. Resultado principal y análisis de subgrupos.</b> Ensayo clínico de Peg interferon alfa 2.b en combinación con Ribavirina y Interferonalfa 2-b en combinación con Ribavirina para tratamiento Hepatitis C Crónica. Ref Manns MP. Lancet 2001; 358:958-65				
Tipo de resultado	Variable: Respuesta viral sostenida a las 24 semanas del final de un periodo de tratamiento de 48 semanas.	% de eficacia		Significación. (p)
		PegIntrón 1,5 mcgKg/sem + Rbv	Interferon alfa2b + Rbv	
Resultado principal.	Total pacientes	54%	47 %	0,01
Resultados subgrupos	Pacientes con virus genotipo 1	42%	33 %	0,02
	Pacientes con virus genotipo 2-3	82 %	79 %	ns

<b>Tabla 9</b> <b>EJEMPLO: Datos de interés para la evaluación. Resultado principal y análisis post-hoc.</b> Ensayo PROWESS Drotrecogin/Proteína C activa vs placebo Bernard GP NEJM 2001, 334. Informes EMEA y FDA				
Tipo de resultado	Variable La variable clínica principal correspondió a la mortalidad, de cualquier causa, tras un periodo de 28 días tras el inicio de la infusión	Eficacia		significación p
		Drotrecogina alfa (n= 840)	Placebo (n= 850)	
Resultado principal	Total pacientes	24,7%	30,8 %	0,005
Resultados análisis post-hoc	APACHE II >= 25	30,9 %	43,7 %	s
	APACHE II < 25	19 %	19 %	ns
	Disfunciones organica aguda basal Dos o más	26,5 %	33,9%	s
	Disfunciones organica aguda basal <Dos	20,2%	23,9%	ns

**b) Forma de expresión de los resultados de los ensayos clínicos en las publicaciones.**

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

Manejar y familiarizarse con la forma de presentación de resultados en los ensayos clínicos publicados es **imprescindible** para interpretar los ensayos y las evidencias (Ver apartado A del capítulo III).

En la mayoría de los estudios pivotales se emplean **variables binarias** de tipo "sí" o "no", para la obtención de los resultados principales (ejemplos: % de muerte de pacientes, % curación de pacientes, % de pacientes con determinada respuesta clínica).

Es habitual transformar las variables continuas y presentarlas en binarias en la publicación original.

La forma de expresar los resultados de **variables binarias puede ser diferente** y es necesario familiarizarse con los distintos índices y sus relaciones. Muchas veces los resultados se expresan en medidas relativas, sobre todo la Reducción del Riesgo Relativo (RRR), ya que de esta forma se obtienen valores más espectaculares y aparentes.

También con frecuencia se usan el Riesgo Relativo (RR) y el Odds Ratio (OR) que se han incorporado como elementos de expresión de resultados no sólo en los estudios observacionales, sino también a los ensayos clínicos y a los meta-análisis.

Las formas habituales de presentación de resultados son:

Medidas absolutas:

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR)
- Número Necesario a Tratar (NNT)

Medidas relativas:

- Riesgo relativo del grupo tratamiento respecto al grupo control ( RR)
- Reduccion Relativa del Riesgo ( RRR)
- Odds ratio (OR)

Ver ejemplos de concepto y cálculo en la tabla 10.

<b>Tabla 10</b>		
<b>EJEMPLO. Forma de presentar los datos de eficacia de un ensayo clínico.</b>		
<i>Ejemplo sobre resultados de curaciones en un ensayo clínico en que el Grupo A corresponde al grupo control y Grupo B al grupo intervención.</i>		
<i>Fórmula</i>	<i>Terminología</i>	<i>Cálculo y resultado</i>
A	Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o riesgo base	Ejemplo 15/100 = 15 % = 0,15
B	Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención	Ejemplo 20/100 = 20 % = 0,2
B – A	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible )	0,2-0,15 = 0,05
1 / (B-A)	NNT (Numero Necesario a Tratar). Es decir que es igual a 1/RAR	1/(0,2-0,15) = 1/0,05 = 20
B / A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	0,20 / 0,15 = 1,33
B' / A'	OR (Odds ratio)	20/80: 15/85 = 0,25/0,176 = 1,42
[ (B-A) / A ] x 100	RRR (Reducción Relativa del Riesgo). Es decir que es igual a 1-RR	[ (0,2-0,15) / 0,15] x 100 = 33 % = 0,33
Odds de B = B' = casos/no casos grupo intervención: 20/80 = 0,25		
Odds de A = A' = casos/no casos grupo control: 15/85 = 0,176		
<i>Nota: En este ejemplo no se tiene en cuenta el signo + ó – de la diferencia (A-B) o de la diferencia (B-A). Lo importante es referirlo a la variable del estudio (mortalidad, curaciones, etc) y comprender si aumenta o disminuye el riesgo respecto al grupo control (ver ejemplo tabla 12 referido a mortalidad) . En algunos casos prácticos puede ser conveniente expresar el signo positivo o negativo, sobre todo cuando hay resultados parciales en sentidos divergentes ( ver el ejemplo de la tabla 14).</i>		

<b>Tabla 11</b> <b>Alerta con la forma de presentar los datos de eficacia:</b> <b>Los % relativos</b>
<p>Ejemplo, si un fármaco disminuye la mortalidad de un 6 % a un 2 %, podemos decir realmente que :</p> <p>-Ha disminuido la mortalidad un 4 % en términos absolutos (6 % -&gt; 2 %) (RAR).                      -Ha disminuido la mortalidad un 66 % en términos relativos (6 % -&gt; 2%) (RRR).                      -Ha aumentado la supervivencia del 94 % al 98%, es decir un 4,2% en términos relativos (RRR)                      -El Riesgo Relativo es 0,33 (RR)                      -El Ods Ratio es 0,31 (OR)                      En todos los casos decimos la verdad Por ello es mejor hablar en términos de RAR (Reducción absoluta del riesgo), que todos entendemos de forma más clara y precisa.</p>

En el **tema A del capítulo III**, se desarrolla de forma ampliada dichos conceptos: índices relativos y absolutos, relaciones entre ellos y forma de calcularlos e interpretarlos. También se exponen como presentar los datos cuando los resultados del ensayo se presentan en forma de variables continuas, o cuando se trata de curvas de supervivencia tipo "time to an event".

### c)-Forma de presentar la tabla de resultados en el informe de evaluación

**-Se recomienda emplear medidas absolutas:**

Aunque en el ensayo los resultados de eficacia suele presentarse en forma de medidas de relativas, para nuestro propósito es **mejor emplear las medidas absolutas**, ya que nos facilitan una lectura e interpretación más apropiada de las diferencias de eficacia. Por ello conviene extraer los datos del ensayo clínico original y expresarlos en nuestro informe de evaluación de la siguiente forma:

- Resultado de eficacia de cada grupo en %
- Reducción absoluta del riesgo (RAR) en %
- Número Necesario a Tratar (NNT)

<b>Forma de presentar los resultados en el informe de evaluación</b>						
<b>Referencia</b>						
Breve descripción del ensayo y diseño Nº pacientes, Criterios de inclusión, Criterios de exclusión, Pérdidas, Randomización, Tratamiento grupo activo, Tratamiento grupo control.:						
<b>Resultados</b>						
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nºpac)**	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNT (IC 95%)	
<i>Resultado principal</i> -Breve descripción variable	%	%	% ( IC95 : x% a x%)			X ( x a x)
<i>Resultados secundarios de interés</i> -Breve descripción variable	%	%	% ( IC95 : x% a x%)			X ( x a x)
<i>Resultados por subgrupos</i> -Breve descripción variable	%	%	% ( IC95 : x% a x%)			X ( x a x)
Instrucciones:						
Se tabularán los ensayos clínicos comparativos del fármaco evaluado respecto a producto de referencia, según el modelo anterior						
-(*)En la tabla se expondrán los resultados principales y secundarios más relevantes, la magnitud de las diferencias entre los grupos (la Reducción Absoluta del Riesgo o RAR entre las opciones evaluadas), el IC95% y el nivel de significación estadística. Los IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 (**). En ocasiones cada resultado se refiere a un n diferente, en este caso poner el n global después del %.						
-Cuando en los ensayos comparativos presenten resultados de eficacia con diferencias significativas, y las variables son categóricas, se calculará y hará constar el NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar, para conseguir una unidad de eficacia adicional) y su IC95%.						

Ver ejemplo en tabla 12.

<b>Tabla 12</b>					
<b>EJEMPLO. Forma de presentar los resultados en el informe.</b>					
<i>Ensayo PROWESS Drotrecogin/Proteína C activa vs placebo Bernard GP NEJM 2001, 334: 609</i>					
<i>La variable clínica principal correspondió a la mortalidad, de cualquier causa, tras un periodo de 28 días tras el inicio de la infusión</i>	<b>Eficacia</b>		<b>RAR</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
	<b>Porcentaje de mortalidad</b>				
	<i>Drotrecogina (n= 850)</i>	<i>Placebo (n= 840)</i>	<i>6,1 %</i>	<i>0,005</i>	<i>16,3</i>
	<i>24,7%</i>	<i>30,8 %</i>			

En caso de tratarse de un medicamento registrado hace años, en general se presentarán los mismos formatos y tablas de datos, pero en caso de disponer de muchos ensayos clínicos se realizará un resumen de resultados de los ensayos en una sola tabla en lugar de hacer tablas individuales:

<b>Forma de presentar los resultados en caso de disponer de muchos ensayos</b>					
<b>Breve descripción variable</b>					
<b>Resultados variables binarias</b>					
<b>Referencias</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)*</b>
<i>Ensayo 1 (ref) año</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>% ( IC95 : x% a x%)</i>	<i>p</i>	<i>X ( x a x)</i>
<i>Ensayo 2 (ref) año</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>% ( IC95 : x% a x%)</i>	<i>p</i>	<i>X ( x a x)</i>
<i>Ensayo 3 ( ref) añp</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>% ( IC95 : x% a x%)</i>	<i>p</i>	<i>X ( x a x)</i>
<i>Ensayo 4 (ref) año</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>% ( IC95 : x% a x%)</i>	<i>p</i>	<i>X ( x a x)</i>
<i>(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla solo si p&lt;0,05</i>					
<i>(**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado</i>					

Ver ejemplo en la tabla 13.

### **-Concepto y cálculo de NNT**

El NNT es el número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia. El NNT, es un dato fácil de obtener de los resultados de los ensayos clínicos, siempre y cuando la medida de eficacia venga expresada en forma de una variable binaria, forma que es cada vez más habitual en la presentación de resultados de los ensayos.

El NNT nos es útil para dimensionar la eficacia del fármacos mediante la expresión del grado de “esfuerzo” a realizar para conseguir una unidad adicional de eficacia. Más adelante nos será muy útil para cálculos farmacoeconómicos.

<b>Cálculo del Número necesario de pacientes a tratar (NNT)</b>	
<i>El NNT es el inverso de la reducción del riesgo absoluto (1/RAR) y se puede calcular a partir de los resultados de eficacia de un ensayo clínico, aplicando una sencilla fórmula</i>	
<b>Numero Necesario a Tratar</b>	<b>Resultados de un ensayo clínico:</b>
$NNT = \frac{100}{b-a}$	<i>a: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con placebo o con el fármaco de referencia con resultados de eficacia (brazo control).</i>
	<i>b: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el nuevo fármaco con resultados de eficacia (brazo experimental).</i>
	<i>b-a: Reducción del riesgo absoluto (RAR) expresado en porcentaje.</i>

### **-Valor de p y del IC95%**



En la tabla también incluiremos:

- Grado de significación estadística o valor de p
- Intervalo de Confianza al 95% (IC95%) en los índices RAR y NNT

-*Significación estadística.* Valor p: Probabilidad de que los resultados observados entre los dos grupos puedan ser debidas al azar, en el supuesto de que ambas intervenciones fueran igual de eficaces, es decir, que la  $H_0$  sea cierta. Las diferencias significativas se expresan como un valor de  $p < 0,05$  habitualmente, es interesante también tener en cuenta el tamaño de muestra de cada grupo porque nos ayuda a interpretar mejor el resultado. Ejemplo:

Tratamiento A: 20 % curaciones

Tratamiento B: 100 % curaciones

$H_0$ : "B cura igual que A"

$\alpha = 0,05$

$p = 0,0003$  (es decir 3 por 10.000)

Interpretación: Si B cura igual que A y repitiéramos el experimento 10.000 veces, solamente en 3 de ellos se obtendría un 100% de curaciones, es decir que, es muy improbable que tan extremo resultado aparezca por azar, por lo que rechazamos  $H_0$   $p < \alpha$ .

-*Intervalos de confianza.* El verdadero efecto de un tratamiento es desconocido. Si se hubiera estudiado una muestra de sujetos diferentes, se habría obtenido una estimación probablemente similar, pero no exactamente igual. Los Intervalos de Confianza nos informan del rango dentro del que se encuentra el verdadero valor. **Además de saber si el resultado es o no estadísticamente significativo, el IC permite conocer entre que límites es probable que se encuentre la verdadera magnitud, y ver si incluye o excluye el mínimo valor considerado de relevancia clínica.** El intervalo de confianza disminuirá al aumentar el tamaño de la muestra. El intervalo de confianza (IC) del 95 %, que es aquel intervalo entre cuyos límites se tiene el 95 % de confianza de que se encuentre la verdadera magnitud del efecto. EL IC presenta grandes ventajas respecto al grado de significación estadística.

Cuando se emplea como medida del efecto una diferencia como RAR o RRR, si el IC del 95 % incluye el valor 0, se concluirá que el resultado no es estadísticamente significativo. Si por el contrario excluye el valor 0, se concluirá que la diferencia es estadísticamente significativa.

Cuando el IC se aplica a la estimación de un RR o una OR, no se presentan diferencias estadísticamente significativas cuando el IC 95% incluye el valor 1.

La mayoría de las publicaciones incorporan actualmente los IC95%, pero no siempre. Para el cálculo de los intervalos de confianza del NNT y los otros otras medidas, hay programas que permiten ayudarnos (Tabla 14).

**Tabla 14. Cálculo de NNT, RR, OR y RRA con intervalos de confianza 95 % Programas de acceso libre en internet**

-**"Programa CASPe"**: <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>. (gratuito) Muy práctico y con definiciones claras. El grupo CASPe tiene desarrolladas otras calculadoras y aplicaciones de gran interés que pueden consultarse en internet. Los NNT y IC95 % redondean decimales.

-**"Programa SIGN"** <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>. El grupo SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) tiene desarrollado un programa excel el "Risc calculador" que pueden consultarse y bajarse de internet. Es muy parecido a CASPe con la diferencia que los NNT y sus IC95 % incluyen decimales, lo que puede hacerlos más útiles para cálculos farmacoeconómicos.

**Otras calculadoras de RAR y NNT y sus IC 95 % en internet:**

-“**Risk Reduction Calculator**” <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl> (gratuito) (Alan Schwartz of the Department of Medical Education at the University of Illinois at Chicago) En este programa cuando el IC 95 % del RAR atraviesa el 0, el IC del NNT incluye el infinito ( en realidad este puede ser + ó -).

“**EBM calculator**” <http://www.cebm.utoronto.ca/palm/ebmcalc/> (gratuito). Alerta, tiene algunas erratas: - En la definición de ARR (“Absolute Relative Risk” en vez de “Absolute Risk Reduction”). -En el apartado RCT (Ensayos clínicos), cuando la variable expresa un beneficio (ejemplo curaciones), y no un “riesgo”, los cálculos son correctos pero las definiciones erróneas: RRI x RRR; ARI x ARR; NNH x NNT. -Debe tenerse en cuenta que cuando el IC 95 % del RAR atraviesa el 0, el IC del NNT incluye el infinito pero y el IC 95% en realidad este puede ser + ó -, pero en pantalla no aparece el signo. -Los redondeos de decimales son menos precisos que en otros programas

**UBC Clinical Significance Calculator** **UBC Clinical Significance Calculator** Sólo permite introducir %, lo que lo hace menos útil, pero puede servir para comprobar [datos.](http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html)<http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>

**Calculador sisa** <http://home.clara.net/sisa/two2hlp.htm>

Generalmente los intervalos de confianza sólo los exponemos en la tabla cuando hay diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ). Ejemplo de intervalos de confianza en tabla 15.

**Tabla 15**

**EJEMPLO: Forma de presentar los resultados en el informe. Tabla definitiva.**

*Ensayo clínico en cirugía electiva de cadera que compara Fondaparinux y Enoxaparina. 2275 pacientes (estudiados para eficacia 1584). Inicio administración: Fondaparinux 4-6h después de intervención. Enoxaparina 30mg/12h con dosis inicial 12 –24 h después de intervención. Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 25-28% de los pacientes recibieron profilaxis prolongada, Ref: Turpie, 2002. Lancet 2002; 359:1721-6*

*N otas : Los IC 95 se han calculado con el programa x. Los IC solo los incluimos cuando  $p < 0,05$ .*

Resultados evaluados en el estudio	Fondaparinux 2,5 mg/24h	Enoxaparina 30mg/12h	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	6,1%	8,3%	-2,1%	ns	--
-TV proximal	1,7%	1,2%	+0,5%	ns	--
-TV distal	4,3%	6,7%	-2,5% (0,0 a -5,6)	0,037	40 (21-410)
- TV sintomática	0,9%	0,1%	+0,8%(0,0 a +1,9)	0,006	125 (73-445)
Embolias pulmonares fatales día 49	0,1%	0,2 %	-0,1%	ns	--

En la presentación de resultados o en el apartado de la discusión científica de algunos estudios y sobre todo en artículos promocionales, se exponen resultados de eficacia no significativos estadísticamente. En estos casos la aplicación de los IC 95% nos puede dar una idea más aproximada de la tendencia del resultado. Si queremos ser estrictos también podemos aplicar IC 95% a resultados de seguridad, por ejemplo es frecuente un aumento de % no significativo estadísticamente de un determinado efecto adverso en el grupo estudio respecto al grupo control, el IC 95% nos orientará hasta que punto puede ser importante la diferencia.

**d) Validez interna del ensayo**

El tema de la validez interna se trata en el **capítulo III** de estos apuntes, por lo que no vamos a desarrollarlo aquí en profundidad, pero la evidencia y fuerza de las conclusiones del informe dependen de ella. Para la revisión crítica de un ensayo clínico puede emplearse el la lista-guía CONSORT, pero en la práctica es muy complejo. La escala de A. Jadad es muy simple y permite descartar los ensayos de baja calidad:



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

Lista-guía CONSORT, para ampliar información:

CONSORT 2001 <http://www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm>

CONSORT 2004 sobre seguridad <http://www.annals.org/cgi/content/full/141/10/781>

CONSORT 2005. Versión del CONSORT en español publicado en Medicina Clínica Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados, CONSORT Med Clin (Barc) 2005; 125 (sup1) 21-7

CONSORT 2006 sobre ensayos de equivalencia y no inferioridad, publicado en JAMA: Piaggio G et al : Reporting of non inferiority and equivalence inferiority randomized trials. An extension of the CONSORT statement. JAMA 2006; 295: 1152-60

#### e)-Evaluar la aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados

La decisión debe estar bien apoyada por la evidencia. Es importante determinar la validez interna y la validez externa o aplicabilidad del ensayo clínico pivotal a nuestros pacientes.

En cuanto a la aplicabilidad, es conveniente tener en cuenta las siguientes cuestiones sobre la utilidad práctica de los resultados del ensayo. Responder a unas simples preguntas nos ayudan a centrar el tema:

¿Es el fármaco con que se compara, el estándar adecuado y el que se emplea en la práctica habitual de mi hospital? Sí, No

¿En caso de que el fármaco de comparación no sea el estándar de mi hospital, aporta el ensayo pivotal evidencia indirecta de utilidad? Sí, No.

¿Las características basales de mis pacientes son similares a las del ensayo? Sí, No. Ver criterios de inclusión y exclusión.

¿Los resultados pueden aplicarse a mi práctica? Sí, No.

¿El seguimiento clínico y asistencial de mis pacientes es similar a los del ensayo? Sí No.

-En los ensayos en que se utiliza una variable intermedia, ¿es ésta consistente con el resultado final?

¿Se han tenido en cuenta todos los desenlaces clínicamente importantes?

La siguiente encuesta facilita el análisis de la validez externa del ensayo:

VALORACIÓN GLOBAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: APLICABILIDAD		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida?		¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

(Adaptado de **Cmenm: Procedimiento normalizado de trabajo del Comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, País Vasco**, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra) 7ª versión Septiembre, 2005)

<p><i>Tabla 16</i>  <b>EJEMPLOS.</b>  <i>Ensayos clínicos pivotaes con limitada utilidad práctica</i></p>
<p><i>En que no se compara con el estandar en nuestro medio</i>  <i>-Tobramicina solución para jnhalaciones se compara con placebo no con colimicina</i>  <i>-Peg-interferon alfa 2-a se compara con interferon alfa , no con peg-interferona alfa 2-b</i>  <i>-Adalimumab en artritis reumatoide se compara con metrotexate, no con infliximab</i></p>
<p><i>Características basales de los pacientes</i>  <i>-Drotrecogina alfa en ensayo Prowess</i></p>
<p><i>Seguimiento clínico y asistencial</i>  <i>-Fondaparinux, los ensayos se basan en detección de trombosis por venografía, procedimiento diagnóstico no usado en clínica.</i></p>

#### f) Evaluar la relevancia clínica de los resultados

Las evidencias de superioridad.

Para considerar un fármaco superior a otro y justificar su inclusión en el hospital, debemos tener en cuenta dos puntos básicos más:

-Valorar si la magnitud del efecto tratamiento es de relevancia clínica. .(Ver información ampliada en capítulo III tema A)

-Los datos de subgrupos y el análisis pormenorizado del ensayo son de gran interés para determinar al final las condiciones de uso del nuevo fármaco. Ello ayuda a delimitar los subgrupos de pacientes que más se pueden beneficiar de los efectos del medicamento y establecer las condiciones de uso en el hospital. De hecho la mayor parte de los nuevos medicamentos, se introducen por su superioridad en pequeños grupos de pacientes y condiciones de uso estrictas.

Las evidencias de equivalencia terapéutica

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

La decisión de incluir un nuevo medicamento como equivalente terapéutico, se realiza según las evidencias. Diferentes tipos de estudios nos aportan información para la toma de decisiones:

- Ensayos pragmáticos y estudios observacionales
- Ensayos directos entre dos opciones con el objetivo de demostrar equivalencia o no inferioridad. (ejemplo Alteplasa y Tenecteplasa en infarto agudo de miocardio)
- Estudios directos entre dos opciones con el objetivo de demostrar superioridad pero no aparecen diferencias estadísticas significativas entre las opciones
- Evidencias indirectas por la existencia de ensayos con un tercer comparador (ejemplo Peg interferon alfa 2.b y Peg interferon alfa 2-a en tratamiento de Hepatitis C crónica)

Cada una de las circunstancias siguientes requiere un análisis distinto. Ver información ampliada en capítulo III tema B.

### 5.3 Revisiones y metanálisis: Forma de presentar en el informe.

Se especificarán si existen metaanálisis o revisiones publicadas y sus conclusiones.

Bases:

Metanálisis. Aproximadamente la mitad de los nuevos medicamentos vienen apoyados por más de un ensayo clínico. A veces se trata de dos ensayos formalmente diferentes pero realizados exactamente con la misma metodología (indicación, criterios de inclusión, seguimiento, etc). En otras existen ensayos para diferentes indicaciones (Ej Fondaparinux). Si se dispone de metanálisis publicados, sus resultados expresan las diferencias entre grupo intervención y control de forma más significativa, al ampliar el tamaño muestral total. Ello es de interés para determinar los datos de eficacia pero sobre todo los de seguridad. El objetivo de los ensayos suele ser la búsqueda de diferencias en eficacia entre las opciones estudiadas y el tamaño muestral se calcula para ello. Cuando la incidencia de un efecto es baja, no suelen aparecer diferencias estadísticas significativas en un ensayo individual, y en cambio es posible si que se muestran en el metanálisis. La forma de presentar los resultados en el informe de evaluación será similar a la de un ensayo individual.

**Tabla 17**

**EJEMPLO: Presentación de datos metanálisis en el informe.**

*Fondaparinux (Metanálisis Turpie, 2002). Se presentan resultados de 4 ensayos primarios. En total 7344 pacientes ( evaluados para eficacia 5385 pacientes (73 %)). Duración del tratamiento en ensayo 9 días pero un 41 % de los pacientes recibieron profilaxis prolongada. Las hemorragias graves se produjeron en la zona operatoria en 78% de los pacientes.*

Resultados de eficacia	Fondaparinux	Enoxaparin	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
	x	a			
TV (TVP, EP, venográfica) día 11	6,8%	13,7%	-6,9%(-5,3 a -8,5)	p<0,001	14,4(12-19)
-TV proximal	1,3%	2,9%	-1,6%(-0,8 a -2,3)	p<0,001	64,1(42-112)
-TV distal	5,2%	10,8%	-5,6%(-4,2 a -7,0)	p<0,001	17,8(14-24)
-TV sintomática	0,6%	0,4%	+0,2%	ns	--
Embolias pulmon. fatales día 49	0,3%	0,3%	0 %	ns	--
Resultados de seguridad	Fondaparinux	Enoxaparina	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC95%)
Hemorragias mayores	2,7%	1,7%	+0,9% (+0,2 a +1,6)	0,008	109 (63-417)

Cuando los ensayos incluidos en el metanálisis son para indicaciones clínicas diferentes nos puede interesar representar los resultados de cada ensayo de forma independiente, pues puede ser de utilidad ver si los resultados de cada uno son distintos y nos ayudan a establecer condiciones de uso diferentes, de forma similar a como se hace en los análisis de subgrupos.

#### Búsqueda de revisiones de referencia y metanálisis

Se realizará búsqueda bibliográfica localizando los artículos publicados en revistas mediante bases de datos

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

bibliográficas (Ejemplos: Med-line, Iowa Drug Information System, información de los laboratorios u otras fuentes disponibles).

**-Medline-Pub Med** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>  
Estrategia de búsqueda

-Búsqueda directa desde la página principal Nombre del medicamento, en limits, "Publication types": "**Meta-analysis**" o "**Review**". Ver la indicación clínica estudiada.

-Una forma sencilla es mediante la opción "Clinical Queries" accesible desde la página principal de PubMed (menú de la izquierda). Marcamos el recuadro "Systematic Reviews" e introducimos el nombre del medicamento. Ver la indicación clínica estudiada. ( Incluye revisiones y metanálisis)

**-Cochrane**

-*Cochrane de Revisiones Sistemáticas (The Cochrane Database Systematic Reviews-CDSR)*: Recoge el texto completo de todas las revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los Grupos Colaboradores de Revisión. Se actualiza trimestralmente. La versión en castellano está en una dirección en internet de acceso libre del Ministerio de Sanidad y Consumo español es :

<http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm> .

-*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*. En DARE encontramos resúmenes estructurados de revisiones sobre efectividad diagnóstica terapéutica evaluadas por los investigadores del NHS Center of Reviews and Dissemination en York (UK) y por las revistas ACP Journal Club y Evidence-Based Medicine

DARE. Dirección en internet de acceso libre del Ministerio de Sanidad y Consumo español, entrar y ver pestaña de la izquierda:

<http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm>

DARE en Internet (se actualiza mensualmente y contiene además otros registros con resúmenes de revisiones y protocolos publicados fuera de "The Cochrane Library").

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm>

Referencias:

NHS Center of Reviews and Dissemination en York (UK)

<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

ACP Journal Club

<http://www.acponline.org/journals/acpj/jcmenu.htm>

Evidence-Based Medicine edición española traducida en

[http://ebm.isciii.es/home\\_evidence.htm](http://ebm.isciii.es/home_evidence.htm)

**Portales y bibliotecas virtuales:**

-MD-consult, <http://www.mdconsult.com/>

-Ovid <http://gateway.ovid.com/>

-Sistema IDIS. Sistema de búsqueda y base de datos bibliográfica en CD-ROM. Disponible en el servicio de farmacia.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias en el informe

Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica, editoriales de revistas.

**Bases:** Las fuentes secundarias de revisión crítica que analizan los nuevos fármacos pueden ser de gran ayuda, fundamentalmente las evaluaciones realizadas por algunas revistas y boletines independientes, sin embargo hay que tener en cuenta que no sustituyen el análisis de la fuente primaria.

*Evaluaciones publicadas.* La revista **Prescrire** aporta análisis muy actuales y rigurosos. **Micromedex Drug Dex** tiene un apartado con estudios comparados y del lugar del fármaco en terapéutica. Las evaluaciones de medicamentos para atención primaria de diferentes comunidades autónomas, las publicadas por diferentes hospitales también

*Opiniones.* 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.

**Tabla 18**

**EJEMPLO punto 5.3: Evaluación de fuentes secundarias**

**Evaluación de fuentes secundarias incluidas en informe Atosiban ( 26-02-03)**

**-Micromedex 2003:** *El papel de la Oxitocina en el parto prematuro es controvertido. Debería poder identificarse a las pacientes con una sensibilidad aumentada a Oxitocina como requisito para usar el Atosiban de una forma amplia. Hasta que no se disponga de estudios, Atosiban debe considerarse como alternativa en pacientes con factores de riesgo o con efectos adversos inaceptables con la terapia tocolítica convencional.*

**-Prescrire 2002** *expone que no está demostrado que Atosiban sea más eficaz que los beta-2 estimulantes, ni que placebo. La única ventaja es de menos efectos adversos en las pacientes, especialmente cardiovasculares, aunque con los beta-2 estimulantes es excepcional que éstos sean graves. No diferencias en edema agudo de pulmón. Nifedipino es una buena alternativa pero no está formalmente aprobado.*

**-PAM 2002.** *La eficacia de Atosiban es superponible a la de los otros agentes beta-adrenérgicos y su perfil de seguridad mejor. Nifedipino puede considerarse como una de las mejores opciones tanto en seguridad como en eficacia.*

*Guías de Práctica clínica (GPC) recomendaciones de expertos.* Las recomendaciones de expertos de sociedades científicas pueden ser útiles, pero en este caso las conclusiones a las que se llega deben ser observadas con cautela. Más interesante es disponer de una GPC redactada desde el punto de vista de una institución por profesionales independientes y que aplican una metodología objetiva de MBE. Incluso en este caso, muchas GPCs se basan exclusivamente en la evidencia de eficacia y no tienen en cuenta los estudios de economía de la salud. Por otro lado las GPC, a veces no son tan independientes y contienen sesgos promocionales.

**Tabla 19**

**Bibliografía de interés.**

**Guías de Práctica Clínica**

*-Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al BMJ 1999; 318:327-330.*

*-Healthcare rationing-are additional criteria needed for assessing evidence based clinical practice guidelines ?. Norheim OF: BMJ 1999; 319: 1426-1419*

*ed Incorporation of Economic Analyses in Clinical Practice Guidelines Joel F. Wallace et al Journal of General Internal Medicine Volume 17 Issue 3 Page 210 - March 2002:*

*-How to develop cost-conscious guidelines. Eccles M, Mason JA <http://www.ncchta.org>*

**Tabla 20**

**EJEMPLO de fuentes secundarias. Guías de Práctica Clínica y recomendaciones de expertos**

*Información de GPC incluidas en el informe Peginterferon alfa 2-a en informe HSD 26-02-03*

**5.4Evaluación de fuentes secundarias.** *Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica.*

*-National Institutes of Health: Documento de consenso para el Manejo de la Hepatitis C*

*crónica publicado por el de junio de 2002 y revisado por última vez en septiembre de 2002. En dicho documento se establece que los interferones pegilados combinados con ribavirina son más efectivos que el interferón estándar más ribavirina o que los interferones pegilados en monoterapia. Establece que ambos interferones pegilados (alfa-2a y alfa-2b) son similares en cuanto a respuesta viral sostenida cuando se combinan a ribavirina, y afirma que en los genotipos 2 o 3 la respuesta viral sostenida es similar con el interferón estándar, por lo que éste puede utilizarse para tratar dichos genotipos.*

#### FUENTES SECUNDARIAS EN INTERNET.

Actualización Marzo 2006.

#### Evaluaciones previas del medicamento realizadas por organismos independientes

La mayor parte de las comunidades autónomas disponen de centros de documentación e información sobre los nuevos fármacos comercializados y actualmente hay un proyecto de colaboración entre varios de dichos centros. La mayor parte de las evaluaciones, lo son de fármacos de uso preferente en atención primaria y son realizadas con criterios de rigor e independencia de los aspectos promocionales. Estos informes son accesibles de forma libre en internet y también nos ayudarán en el posicionamiento terapéutico del fármaco.

#### Evaluaciones de medicamentos de centros de documentación de diferentes comunidades autónomas y ministerio

La siguiente página de GENESIS permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas por centros de documentación autonómicos :

<http://www.genesis-sefh.net/Enlaces/InformesCentrosAuton.htm>

Algunas fuentes actuales de informes de evaluación de centros autonómicos son :

- **CADIME (Centro Andaluz de Información de Medicamentos):**  
<http://www.easp.es/cadime>
- **CANM (Comité de Evaluación de nuevos medicamentos del ICS):**  
<http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>
- **CEVIME (Centro Vasco de Información de Medicamentos):**  
[http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/presentacion\\_cevime/es\\_1219/indice\\_c.html](http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/presentacion_cevime/es_1219/indice_c.html)
- **SERGAS (Servicio Gallego de Salud):**  
<http://www.sergas.es/gal/publicaciones/CPublicaLibro.asp?Color=&Id=785>
- **Conselleria Sanitat Generalitat Valenciana:**  
<http://www2.san.gva.es/farmacia/fichas.htm>
- **SESCAM (Servicio de Salud de Castilla la Mancha):**
- **IBS (Institut Balear de la Salut):**  
<http://www.elcomprimido.com>

Otras direcciones e interés:

- **SEFAP (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria):**  
<http://www.sefap.org>
- **Información Terapéutica del SNS:**  
[http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/home.htm](http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm)
- **Panorama Actual del Medicamento (PAM)**  
<http://www.portalfarma.com/home.nsf>

#### Evaluaciones de medicamentos hospitalares

La siguiente página de GENESIS permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas por hospitales:

<http://www.genesis-sefh.net/Enlaces/InformesHospitales.htm>

Algunas fuentes actuales de informes de evaluación de hospitales son :

- **SAFH (Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales):**  
<http://www.safh.org/asociados/informes.htm> (acceso con clave)
- **Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta:**



**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

<p><a href="http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALFARMPORTAL.htm">http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALFARMPORTAL.htm</a></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>ICO (Institut Català d'Oncologia):</b> <a href="http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes.htm">http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes.htm</a></li><li>• <b>Hospital Juan Canalejo:</b> <a href="http://www.canalejo.org/Comun/cweb/Guiafarma.asp">http://www.canalejo.org/Comun/cweb/Guiafarma.asp</a></li><li>• <b>Hospital General Universitario de Alicante:</b> <a href="http://www2.san.gva.es/hqualicante/sitios2/farmacia/NewCFT_Informes.htm">http://www2.san.gva.es/hqualicante/sitios2/farmacia/NewCFT_Informes.htm</a></li><li>• <b>GEFP (Grupo Español de Farmacia Pediátrica):</b> <a href="http://www.sefh.es/gefp1/informes.htm">http://www.sefh.es/gefp1/informes.htm</a></li><li>• <b>Hospital Vall D'Hebron:</b> <a href="http://www.icf.uab.es/hospital/Infipicf_c.htm">http://www.icf.uab.es/hospital/Infipicf_c.htm</a></li></ul>
---

**Evaluaciones de medicamentos otros países**

Informes publicados en revistas y otras direcciones e interés

<http://www.genesis-sefh.net/Enlaces/InformesOtros.htm>

Evaluaciones de medicamentos hechas por centros de documentación de otros países.

- **Revista Prescrire:**  
<http://www.prescrire.org/>
- **Drug Info Zone:**  
<http://www.druginfozone.org/search/product.aspx?id=9>
- **UKMI (United Kingdom Medicines Information):**  
<http://www.ukmicentral.nhs.uk/newdrugs/ndrforqg.htm>
- **NICE (National Institute for Clinical Excellence):**  
<http://www.nice.org.uk>
- **CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment):**  
[http://www.ccohta.ca/entry\\_e.html](http://www.ccohta.ca/entry_e.html)
- **NPS-RADAR (National Prescribing Service - Rational Assessment of Drugs and Research), Australia:**  
[http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=fnpsradar%2Fcontent%2Farchive\\_alpha.html](http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=fnpsradar%2Fcontent%2Farchive_alpha.html)
- **P and T Community**  
<http://www.formkit.com/index.cfm>
- **INAHTA (International Network for Agencies Health Tecnology Assessment)**  
[http://www.inahta.org/inahta\\_web/index.asp](http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp)
- **Medical Letter on Drugs Therapeutics.**  
<http://www.medletter.com/>

**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://mdxsefh.gpm.es/>

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

**Guías de práctica clínica**

Nos sirven para conocer los tratamientos de referencia y, en algunos casos, para definir las condiciones de uso, aunque es importante previamente evaluar su calidad. A continuación se citan algunas fuentes disponibles en Internet:

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

Considerar los siguientes términos que se pueden añadir para realizar la búsqueda en las bases de datos secundarias: Guidelines, Practice-Guidelines, Guide, Protocol Consensus, Conference, Recommendation, Health Planning-Guidelines

**Pubgle.** Es un motor de búsqueda de Guías clínicas, muy práctico. <http://www.pubgle.com/quees.htm>

Página de enlaces de GENESIS <http://www.genesis-sefh.net/Enlaces/GPC.htm>

**Md-Consult.** A través del portal se puede acceder a Guías de Práctica Clínica. Disponible por suscripción de la

SEFH. <http://www.mdconsult.com/>

**Centros Compiladores:**

- **NGC (Nacional Guidelines Clearing House)**  
<http://www.guidelines.gov>
- **CMA INFOBASE (Canadian Medical Association)**  
<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>
- **National e-library for Health**  
<http://www.nelh.nhs.uk/>
- **NICE (National Institute for Clinical Excellence)**  
<http://www.nice.org.uk/>
- **GuiaSalud**  
<http://www.guiasalud.es>
- **Primary Care Clinical Practice Guidelines**  
<http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines>

**Centros Elaboradores:**

- **AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)**  
<http://www.ahrq.gov>
- **American College of Physicians Guidelines**  
<http://www.acponline.org/sci-policy/guidelines/index.html>
- **ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement)**  
<http://www.icsi.org>
- **Cancer Care Ontario**  
<http://www.cancercare.on.ca>
- **NHMRC (National Health and Medical Research Council)**  
<http://www.nhmrc.gov.au>
- **New Zealand Guidelines Group**  
<http://www.nzgg.org.nz>
- **RCP Guidelines (Royal College of Physicians)**  
[http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu\\_guidelinesdb.asp](http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/ceeu_guidelinesdb.asp)
- **SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)**  
<http://www.sign.ac.uk/>
- **Singapore MoH Guidelines Project**  
<http://www.moh.gov.sg/corp/publications/index.do>
- **AATRM (Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques)**  
<http://www.aatrm.net>
- **Fisterra**  
<http://www.fisterra.com/guias2/index.asp>

**Centros Metodológicos:**

- **AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation)**  
<http://www.agreecollaboration.org>
- **GIN (Guidelines International Network)**  
<http://www.guidelines-international.net>
- **AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía)**  
<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/>
- **Osteba (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco)**  
<http://www.euskadi.net/sanidad/osteba>

**Otras:**

♦ **Sociedad Española de Cardiología.** Acceso libre a texto completo a una extensa lista de GPC redactadas por expertos de esta sociedad y de publicación reciente. Enlace. (La primera vez debe registrarse)  
<http://www.secardiologia.es/>

♦ **SEIM.** Acceso libre a protocolos de la Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.  
<http://www.seimc.es/protocolos/clinicos/>

♦ **TRIP DATABASE**  
[www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com).

Está bastante bien sobretodo para revisiones y guías.

♦ Guías de práctica clínica. Medicina de Familia.net. **Página de enlaces de la página web Medicina de familia.net con acceso a multitud de guías de práctica clínica**  
<http://www.medicinadefamilia.net/guias/guias.asp>



**Punto 6 del informe: La seguridad**

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**

- 6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)
- 6.2 Ensayos Clínicos comparativos. Mismo esquema que punto 5.2. En este caso si es posible se calculará el NNH
- 6.3 Fuentes secundarias.
- 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

**6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos**

Por su frecuencia o gravedad y su incidencia en % ( Ver en informe técnico y ensayos clínicos).

**Bases:** En ficha técnica del producto consta una lista de los efectos secundarios detectados del nuevo medicamento en los ensayos clínicos precomercialización. Hay que tener en cuenta que el diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realizan según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia. El tamaño de la muestra no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos. En relación a estos últimos, mucha veces en los ensayos clínicos publicados se presenta una simple tabla de porcentajes de incidencia comparada del medicamento estudiado y del medicamento de referencia de tipo descriptivo y de la que únicamente podemos extraer datos parciales sobre diferencias de seguridad.

**Tabla 21**  
**EJEMPLO. Presentación datos de seguridad en el informe.**

*Zoledronato en hipercalcemia inducida por tumor. Informe.*

**Tabla 3. Efectos adversos en ensayos clínicos comparativos**

	Zoledronato 4 mg	Pamidronato 90 mg
Fiebre	44,2 %	33 %
Artralgia	8,1 %	1,9 %
Mialgia	2,3 %	1,0 %
Hipocalcemia	5,8 %	1,9 %
Hipofosfatemia	12,8 %	1,9 %
Hipokalemia	11,6 %	15,5 %
Hipomagnasemia	10,5 %	4,9 %
Fallo renal agudo	1,2 %	0 %
Función renal anormal	4,7 %	1%
Uremia	2,3 %	0 %
Anormalidad ocular	5,8 %	4,9 %

*En la tabla se observan las reacciones adversas de Zoledronato 4 mg de forma comparativa con Pamidronato 90 mg (Informe EMEA 2001). Se observa una mayor incidencia con Zoledronato, sin embargo el informe de la EMEA concluye que en los ensayos clínicos realizado en pacientes con hipercalcemia por tumor, el perfil global de seguridad de Zoledronato y Pamidronato fue similar en cuanto a tipo y gravedad*  
**Efectos adversos a nivel renal:** La EMEA también expone que los efectos adversos renales son más frecuentes con zoledronato que con pamidronato ( 16,3 % vs 9,7 %) aunque no las diferencias estadísticas no llega a ser significativas ( P=0,194), como mínimo nos alertan sobre unas precauciones de uso. Advierte que hay que hidratar bien al paciente, evitar aminoglucósidos y otros agentes nefrotóxicos, controlar la función renal, enlentecer velocidad de administración.

En ocasiones no se comparan dosis equipotentes de fármacos. A veces el conseguir mayor eficacia con un fármaco respecto a otro, se debe al empleo de dosis de potencia relativa superior, lo que llevará asociado problemas de seguridad también superiores para las reacciones adversas tipo A o dosis dependientes. Ejemplo es el caso de la Cerivastatina con mayor actividad hipolipemiente pero también mayor riesgo de causar rabiomiolisis.

Se recomienda realizar una tabla donde se exponga la incidencia comparada de efectos adversos:

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

<b>Tabla 22. Presentación datos de seguridad de un ensayo clínico</b>					
<i>Breve descripción del ensayo y diseño</i>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (nº pac)**</b>	<b>Trat control N (nº pac)**</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)
<i>-Breve descripción variable</i>	%	%	% ( IC95 : x% a x%)		X ( x a x)

(\*) RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si  $p < 0,05$

**Recomendación 1:** Si se dispone de pocos ensayos pivótales, se pueden reproducir los datos de seguridad del tratamiento en estudio respecto al control, Pueden obtenerse del informe EMEA/FDA o del ensayo publicado. Otra opción es basarse en la ficha técnica, que suele presentar un resumen del perfil de seguridad.

Cuando sea posible se expondrán el RAR y el NNH o NND con sus IC 95%, siempre y cuando las diferencias sean significativas ( $p < 0,05$ ). Para su cálculo emplear mismo sistema de cálculo que para la eficacia. Ver calculadoras.

**Recomendación 2:** Los efectos adversos se comunican (según las últimas SPC) por aparatos y únicamente con la caracterización de la frecuencia estipulada, ya no aparecen los porcentajes reales del ensayo clínico, que aparecen únicamente en Scientific discusión. Interpretación:

- Muy frecuentes >1/10 pacientes
- Frecuentes >1/100 pacientes y <1/10 pacientes
- Poco frecuentes >1/1000 pacientes y <1/100 pacientes
- Raras >1/10.000 pacientes y <1/1000 pacientes
- Muy raras < 1/10.000 pacientes

Además las *reacciones adversas identificadas* (frecuencia mayor placebo) deben figurar en el texto: las más frecuentes, las más graves y siempre que las haya, o al menos hayan sido declaradas las irreversibles.

**Recomendación 3:** En la tabla de seguridad incluir la comparación con control con su frecuencia, gravedad y reversibilidad (si procede)de la siguiente forma:

1. Organizar las reacciones adversas identificadas por aparatos/enfermedad (MedRa) o síntoma
2. Efectos adversos en datos de laboratorio
3. Dependencia o abuso si procede
4. Uso de fármacos de rescate si procede
5. Abandonos por acontecimientos adversos

**Recomendación 4:** Incluir si procede comentario sobre *reacciones adversas potenciales* (efectos clase) y *falta de datos*

## 6.2 Efectos adversos en ensayos clínicos comparativos

**Bases.** Si se dispone de ensayos clínicos que evalúan este aspecto se expresa en el informe, de forma similar a los datos de eficacia. En vez del NNT empleamos el número necesario de pacientes tratados para obtener una unidad adicional del efecto indeseable o daño (NNH en inglés ó NND en español).

<b>Tabla 23</b>					
<b>EJEMPLO: Presentación datos de seguridad de un ensayo clínico</b>					
<i>El estudio ASSENT-II (Lancet 1999) 16949 pacientes de 1021 hospitales y 29 países, muestra que no hay diferencias significativas entre tPA y TNK-tPA en la presentación de hemorragias intracraneales, ni en hemorragias no cerebrales menores. El perfil es desfavorable a tPA en hemorragias no cerebrales totales y en hemorragias no cerebrales mayores y en este caso el NNH (número necesario a tratar para que se nos presente un daño) es de 39,7 y de 78,1 respectivamente.</i>					
<b>Seguridad</b>					
	tPA	TNK-tPA	RAR	p	NNH ó NND
<i>Hemorragia intracraneal</i>	0,94 %	0,93 %	0,01 %	ns	--
<i>Complicaciones hemorrágicas no cerebrales totales</i>	28,95 %	26,43 %	-2,52 %	0,0003	39,7
<i>-Complicaciones hemorrágicas no cerebrales mayores</i>	5,94%	4,66 %	-1,28 %	0,0002	78,1
<i>-Complicaciones hemorrágicas no cerebrales menores</i>	22,99 %	21,76%	-1,23	0,0553	--

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Los ensayos clínicos sólo detectan las RAM de alta incidencia. Con relativa frecuencia los datos iniciales de beneficio/riesgo aportados por un ensayo clínico, son posteriormente modificados al obtenerse nueva información de reacciones adversas. En una revisión se estudiaron los principios activos comercializados en Estados Unidos durante el periodo 1975-1999. Un 2,9 % de los mismos fueron retirados del mercado por problemas de seguridad y en un 8,2 % debieron establecerse nuevas precauciones de uso. La probabilidad de que un medicamento sea retirado del mercado o se definan nuevas advertencias de seguridad es de un 20 % en 25 años. (Lasser Ke JAMA 2002; 287: 2215-2220)

Las alertas de los sistemas de farmacovigilancia nos aportan información al respecto, también pueden revisarse las fuentes secundarias mencionadas en el apartado de eficacia.

Algunas direcciones de interés:

- Alertas de farmacovigilancia de la AEM: <http://www.agemed.es/Index.htm>
- Butlleti groc: [http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex\\_e.asp](http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex_e.asp)
- <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/FARMACOVIGCENTROSYBOL.htm>

<b>Tabla 24</b>
<b>Ejemplo: Información sobre seguridad de sistemas de farmacovigilancia y otras fuentes secundarias</b>
<p><b>-Eritropoyetina alfa (Eprex, Epopen).</b> En los últimos meses se han comunicado sospecha de aplasia pura células rojas (eritroblastopenia) en relación a la administración subcutánea de eritropoyetina alfa. Ver tabla (AEM ref 2002/08, julio 2002)<sup>4</sup></p> <p>La nota de la AEM 2002/12 de 2 de diciembre 2002, contraindica la administración subcutánea de eritropoyetina alfa en pacientes con IRC.</p> <p><b>-Eritropoyetina beta (Neo-Recormon).</b> También se han descrito casos de eritroblastopenia (Prescrire 2002; Casadevall N 2002, Casadevall carta 2002), la relación e incidencia no está clara y no ha generado, hasta el momento, ninguna alerta de farmacovigilancia. El laboratorio ofrece la posibilidad de determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina, en caso de sospecha.</p> <p><b>-Darbepoetina alfa (Aranesp).</b> No se conocen datos que relacionen darbepoetin alfa con eritroblastopenia, hasta el momento. Se ha relacionado la capacidad antigénica de las eritropoyetinas para producir este efecto adverso con la presencia de una estructura glicosilada. Se han comunicado casos con eritropoyetina alfa y beta y no se puede descartar que también ocurra con Darbepoetina (Bunn HF 2002). Existe reactividad cruzada entre las eritropoyetinas y darbepoetina, y no se recomienda la administración de otra, si se es sensible a una de ellas. (AEM 2002/8; Prescrire 2002, Casadevall 2002). También es preocupante el aumento progresivo de casos de eritroblastopenia comunicados en los últimos años (ver tabla anterior), seguramente relacionado con el mayor uso de las mismas vía subcutánea. Aunque no se conoce la relación, los estudios muestran que Darbepoetina presenta una incidencia mayor de reacciones locales tras la administración subcutánea vs las otras eritropoyetinas.</p>

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales, pediatría, embarazo, ancianos, Insuficiencia Renal, etc. Interacciones.

**Bases:** Describir si ello puede ser significativo en relación a los medicamentos para la misma indicación. También las contraindicaciones relevantes.

Para este apartado es útil consultar la ficha técnica:

Ministerio <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp> (buscar por principio activo y luego por nombre comercial)

EMA: <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/epar.htm#> (apartado "All Summary of Product Characteristics " en español)

En bastantes ocasiones hay nuevos medicamentos con indicación aprobada en pacientes adultos, pero no en pediatría (Ej: Azitromicina inyectable), por lo que de incluirse el medicamento en GFT, no podrá sustituir de forma completa al más antiguo. Deberá seguir disponiéndose de ambos en la GFT.

En ocasiones las interacciones (Ej: Voriconazol) pueden ser un punto relevante para la decisión sobre condiciones de uso del fármaco. Las limitaciones prácticas para garantizar el uso correcto de un fármaco que presenta riesgos potenciales importantes si su uso es generalizado, pueden ayudar a decidir sobre la idoneidad de incluirlo en la GFT.

#### **6.5 Seguridad: Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

**Bases:** cuando los medicamentos se incluyen en la GFT es un momento clave y una oportunidad para revisar la posibilidad de que causen errores de medicación y, si es necesario, establecer prácticas, protocolos de utilización o medidas dirigidas a mejorar la seguridad del uso de ese nuevo fármaco, **antes y no después** de que éste se utilice en el hospital.

Ejemplos de ello sería la utilización de impresos normalizados de prescripción, la restricción de la prescripción a determinados especialistas, el establecimiento de dosis máximas, la elaboración de notas informativas para la correcta preparación o administración, etc.

El Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP-España) ha revisado esta cuestión en un reciente artículo, definiendo:

a)-Los aspectos generales a tener en cuenta en la selección de medicamentos por parte del servicio de farmacia y por parte de la comisión de farmacia, para evitar errores de medicación.

b)-Adoptar una técnica de prevención de errores en la selección e introducción de un nuevo medicamento, conocida como "Análisis de los Modos de Fallo y de sus Efectos" (AMFE).

Se recomienda la lectura del artículo. *MJ Otero et al: Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de errores de medicamentos Farm Hosp. 2003, 27,4: 264-70*

#### **Punto 7 del informe: análisis económico**

**7.- AREA ECONÓMICA**

- 7.1 Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.
- 7.2 Coste eficacia incremental. Cuando sea posible se calculará en base al NNT.
- 7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital coste estimado anual y unidades de eficacia anual.
- 7.4 Estimación del impacto económico global para el hospital en base costes reales del medicamento
- 7.5 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

**Bases:**

Cuando la eficacia y seguridad de un medicamento son similares, el punto decisivo para la selección, es el coste. La decisión es simple, elegir el más barato después de aplicar un análisis de minimización de costes.

Pero lo más habitual es que el nuevo medicamento sea más eficaz, más seguro, o que presenten algún tipo de ventaja sobre el medicamento de referencia. También lo más habitual es que sea mucho más costoso. En este caso el estudio económico irá orientado a estimar cual es el coste-eficacia incremental, es decir cuantos recursos adicionales deberemos aportar por cada unidad adicional de eficacia. Ello ayuda a dimensionar el esfuerzo económico real que debe realizar el hospital y aporta un dato mucho más relevante para la decisión que la simple comparación de costes de los tratamientos.

En el informe de evaluación haremos constar:

**7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.**

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación.

El **coste incremental** por paciente es la diferencia entre el coste del tratamiento por paciente de una alternativa y el coste del tratamiento por paciente del tratamiento de referencia.

Si el empleo del fármaco implica un uso de recursos no farmacológicos importantes se tendrá en cuenta.

<b>Tabla 25. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s</b>			
	<b>medicamento</b>		
	<b>Medicamento A</b> Presentación	<b>Medicamento B</b> Presentación	<b>Medicamento C</b> Presentación
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b> *			
<b>Posología</b>			
<b>Coste día</b>			
<b>Coste tratamiento completo</b> o tratamiento/año			
<b>Costes asociados a **</b>			
<b>Coste global ***</b> o coste global tratamiento/año			
<b>Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia</b>			

\* Para informes de unhospital, valorar precio del medicamento según ofertas  
 \*\*Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Añadir filas adicionales en caso necesario.  
 \*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.  
 \*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

**Tabla 26**  
**Ejemplo: Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s**  
 Eplerenona versus Espironolactona en disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca tras infarto agudo de miocardio

	<b>Medicamento</b>	
	Eplerenona 50 mg	Espironolactona 25 mg EFG
<b>Precio unitario (PVP+IVA)</b>	3,0 €	0,08€
<b>Posología</b>	50 mg/día	25 mg/día
<b>Coste día</b>	3,0 €	0,08€
<b>Costes asociados (ej: coste ginecomastia, hiperpotasemia, hospitalizaciones evitadas)</b>	No estimados	No estimados
<b>Coste anual (tratamiento crónico)</b>	1095 €	29,2 €
<b>Coste incremental anual respecto a la terapia de referencia</b>	1066 €	Terapia de referencia

\* Para informes de medicamentos con impacto en primaria, valorar precio del medicamento según PVP.

### ¿PVL+IVA o precios ofertados?

En general se emplearán los precios PVL oficiales para el hospital para realizar las comparaciones. Sin embargo dado que la decisión es a nivel de un hospital específico, en este apartado se podrán incluir los datos de precios ofertados o negociados en el momento de redacción del informe, y que el estudio económico sea más real y válido para la toma de decisiones en nuestro centro:

**Tabla 27**  
**Ejemplo: Cálculo de coste tratamiento completo comparado con producto de referencia teniendo en cuenta precios negociados.**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>	<b>PVL (€)</b>	<b>Coste Tratamiento 9 días</b>
Bemiparina (Hibor)	3.500 UI	2.46*	22
Fondaparinux (Arixtra)	2,5 mg	9.42	85

\*El precio de compra negociado para el hospital es de 1,31 €

En el hospital para la profilaxis de tromboembolismo en cirugía de alto riesgo empleamos Bemiparina (Hibor) 3500 UI/24h. El precio unitario de Fondaparinux es 3-4 veces superior al de Bemiparina, y hasta 6 veces más si no basamos en el precio real de adquisición de Bemiparina.

## 7.2-Coste eficacia incremental

Es el coste económico que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a la siguiente.

### a) Cálculo del coste eficacia incremental en base a datos propios.



**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

Se utiliza al comparar dos o más opciones (ejemplo dos ramas de un ensayo clínico). El coste eficacia incremental es el coste del incremento de efectividad cuando se pasa de una alternativa (b) a otra (a). Una forma alternativa de calcularlo es a partir del NNT, que se puede emplear cuando la medida de efectividad se expresa en forma de una variable categórica, forma cada vez más habitual de presentar los resultados de los ensayos clínicos (Tabla ).

<b>Cálculo coste eficacia incremental</b>
Coste Eficacia incremental = (Coste por paciente de opción a – Coste por paciente de opción b) / (Eficacia de a – Eficacia de b)
Coste Eficacia incremental = NNT x (Coste por paciente de opción a – Coste por paciente de opción b)

<b>Tabla 28. Coste Eficacia Incremental (CEI)</b>						
<b>Variables binarias</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B) Euros	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7						

En general se presentará el resultado del CEI según el resultado principal del ensayo pivotal. Según el interés de la evaluación pueden calcularse datos adicionales:

El esquema permite presentar en líneas diferentes:

- CEI de subgrupos
- CEI procedentes de datos de eficacia de más de un ensayo.

Y también análisis de sensibilidad:

- Basados en los IC95% del NNT del apartado 7.1
- Costes incrementales basado en PVL+IVA o en descuentos ofertados

<b>Tabla 29</b>						
<b>Ejemplo: Coste Eficacia Incremental (CEI) en variables binarias</b>						
<b>Bevacizumab</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia Hurwitz et al 2004	Principal	Supervivencia a 1 año	FOLFIRI solo	9 (6-22)	29.790 €	268.110 € (178740€ -655.380€)
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

En el caso de variables continuas (ejemplo medianas de tiempo de supervivencia), no puede calcularse el NNT y el CEI se referirá a la variable de eficacia que se estudia. El modelo de presentación de resultados es el de la tabla siguiente:

**Tabla 31.**  
**Ejemplo: Coste Eficacia Incremental (CEI) en variables continuas**  
**Bevacizumab**

	VARIABLE evaluada	Eficacia de A (Bevaz)	Eficacia de B(control)	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Referencia Hurwitz et al 2004	Tiempo mediano de supervivencia global	20,3 meses	15,6 meses	4,7 meses (0,39 años)	29.790 €	6.339 € por mes adicional de supervivencia o 76.385 € por año adicional

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

### **Bases ( Ver tema B capítulo III información ampliada)**

- En un **primera aproximación** solo calculamos el coste eficacia incremental en base al coste de adquisición del medicamento y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Deberá tenerse en cuenta el análisis de sensibilidad y estimar entre qué límites son válidos o esperables los cálculos realizados. En esta primera aproximación se calcula también el CEI en función del resultado del ensayo clínico y de sus intervalos de confianza al 95 % de y para ello empleamos los intervalos de confianza del NNT.

En estas aproximación no se tienen en cuenta los costes asociados farmacológicos o no farmacológicos

-Una **segunda aproximación** es añadir al coste del medicamento los costes asociados. Puedes ser costes asociados farmacológicos ( ejemplo terapia antiemética en fármacos oncológicos) o costes asociados no farmacológicos.

Una opción es basarnos en las estancias generadas por cada opción . El *Coste eficacia incremental* en esta segunda aproximación puede contemplar el **coste de adquisición del medicamento + coste de la estancia en el hospital**. En muchos ensayos clínicos pivotaes o en publicaciones paralelas de los mismos se presentan resultados los que se dan a conocer para los dos medicamentos que se comparan en el ensayo: duración de la estancia en unidades de hospitalización. Dentro de los costes sanitarios directos, el coste por estancia en unidad convencional y el coste por estancia en UCI, son conocidos y suman el coste hospitalario derivado del tiempo de personal médico y sanitario y resto de recursos empleados en el cuidado del paciente. Este dato suele ser conocido y estar disponible en los sistemas de información de los hospitales. Si no disponemos de datos reales propios de coste por estancia, podemos emplear los de la base de datos SOIKOS de costes sanitarios, que define un estándar y unos valores límites para la mayoría de procesos sanitarios. Dicha base es la que emplea como referencia en España. Tiene el inconveniente que es privada y los datos no son de acceso libre. <http://www.soikos.com/>

Como orientación de costes por estancia empleados (límites inferior y superior para análisis de sensibilidad):

Coste por estancia en un servicio médico: 249 € ( 226 € -272 €)

Coste por estancia en un servicio quirúrgico: 326 € ( 290 € -364 €)

Coste por estancia en UCI: 1153 € (1073 € -1232 €)

- **Análisis por subgrupos** . A pesar de las limitaciones, con el análisis de los resultados de los subgrupos, lo que podemos hacer es calcular el *Coste eficacia incremental* por subgrupo. Los resultados de los ensayos clínicos que ofrecen datos suficientes permiten indicar el medicamento en aquellos pacientes que se ha demostrado un beneficio significativo con un *Coste eficacia incremental* aceptable. Esta estratificación es el primer paso para incorporar esos conceptos en las guías y protocolos terapéuticos.

- **Otras aproximaciones**. También puede ser de interés aplicar diferentes costes del medicamento (precios negociados, costes monitorización, etc) y de los demás costes sanitarios asociados al tratamiento. Además si disponemos de datos propios para estimar un resultado esperado más próximo a la efectividad, podemos aplicar y compararlos con los datos de eficacia del ensayo clínico de referencia,

-Aplicación de programas para facilitar el cálculo

Se dispone de recursos en internet para cálculos de NNT y sus intervalos de confianza, y otros cálculos relacionados con MBE (Ver tabla 14). También existen programas informáticos (Ej: PharmaDecision) que facilitan la realización de los estudios económicos.

## **b) Coste efectividad incremental y estudios publicados**

Para comparar el coste efectividad incremental derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes, se usan los conceptos de "utilidad". Los índices más empleados son costes por AVG (años de vida ganados) y AVAC (años de vida ganados de calidad, QALY en inglés)

### **Estrategia de búsqueda de los estudios publicados**

Fuentes principales:

- ◆ **Medline. PubMed** Estrategia pendiente
- ◆ **Universidad de York.** NHS Economic Evaluation Database: Acceso a resúmenes estructurados de evaluaciones económicas y con comentarios de expertos. Libre acceso en internet. <http://www1.york.ac.uk/inst/crd/>
- ◆ **NICE** .En la pagina web del NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) revisan medicamentos y en teoría revisan tambien los aspectos económicos y el impacto presupuestario.
- ◆ Se va a crear una base de datos europea en la que colabora España y también la universidad de York y va a traer evaluaciones económicas, estudios de costes, artículos metodológicos y de revisión, ha salido anunciada hace poco en la revista Pharmacoconomics (Pouvoirville G et al. The diffusion of Health economics knowledge in Europe. The EURONHEED (European Network of health economics evaluation database)project. Pharmacoconomics 23:113-120, 2005,

Otros sitios

#### **Sitios de internet:**

- ◆ **Universidad Harvard.** Acceso a "league-tables" <http://www.hcra.harvard.edu/medical.html>.
- ◆ **HealthEconomics.Com.** Guía de economía de la salud y recursos en internet. <http://www.healtheconomics.com/>
- ◆ **Evaluación clínica y económica de medicamentos. ECEM.** <http://www.farmacoeconomia.com/default.htm>
- ◆ **La Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud (IISS)** <http://www.iiss.es/>
- ◆ **Center for Health Outcomes and Pharmaco-economic Research** (Universidad de Arizona) <Http://www.pharmacy.arizona.edu/centers/hope/hope.html>
- ◆ **Asociación Española de Economía de la Salud** <http://www.aes.es/>

#### **Revistas:**

- ◆ **eBMJ Collected Resources in Health Economics** [http://bmj.com/cgi/collection/health\\_economics](http://bmj.com/cgi/collection/health_economics)
- ◆ **Pharmacoconomics** <http://www.adis.com/page.asp?objectID=52>
- ◆ **Gestión clínica y sanitaria** <http://www.iiss.es/gcs/index.htm>
- ◆ **Economía de la salud** <http://www.economiadelasalud.com>

- ◆ **Journal of Health Economics** <http://www.elsevier.com/locate/issn/01676296>
- ◆ **Health Economics** <http://www.york.ac.uk/inst/che/he.htm>
- ◆ **Health Policy, Economics and Management** <http://www.elsevier.nl/locate/inca/506005/>

### Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados

-Estudios farmacoeconómicos publicados se revisarán para ver el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro hospital y para orientar la realización de nuestros propios estudios. Sin embargo la validez y sobre todo la aplicabilidad a nuestro medio suele ser limitado, debido a la existencia de diferencias entre países o entre diferentes lugares de un mismo país en cuanto a estrategias terapéuticas, organizaciones sanitarias, utilización de recursos, costes unitarios. La orientación promocional y otros sesgos pueden ser también importantes.

A la hora de poder aplicar los datos del estudio a nuestro entorno es importante que nos aparezcan los datos desglosados porque puede ser que nos sirva una parte y no otra y nos interesa también que aparezca qué parámetros han identificado en el análisis de sensibilidad que tienen más impacto en los resultados y por lo tanto en un cambio de decisión. Así podremos valorar si estos parámetros son similares en nuestra población a los del estudio y por lo tanto podemos esperar conclusiones similares o no.

En este apartado tenemos que justificar si creemos que se pueden extrapolar los datos a nuestro entorno y por qué, y si se puede solo extrapolar algunos datos cuáles y por qué.

#### Artículos básicos de interés a consultar

-Ortega A: *Posibilidad de generalizar los resultados de una evaluación económica. Farm Hosp. 2003; 27(4): 205-9*

-Drummond M. *Farmacoeconomía y el farmacéutico de hospital. Farma Hosp 23:366-371, 1999.*

**Tabla 32.**

**EJEMPLO: Estudios farmacoeconómicos publicados.**

**Drotrecogina alfa.**

- Manns BJ *NEJM*, 2002, 347:993-1000. En un estudio farmacoeconómico posterior al ensayo PROWESS publicado en *NEJM* se establece un análisis de coste-efectividad en cohorte de pacientes ingresados en UCI por sepsis severa realizándose un seguimiento durante 3 años en los que se determinó el coste por año de vida ganado y coste por año de vida ganados ajustado a calidad de vida. En esa cohorte se aplicaron los resultados de reducción de mortalidad obtenidos en el ensayo PROWESS, y se realizó una estratificación en función de la escala APACHE II, edad y severidad de la enfermedad en función del riesgo relativo de muerte determinado en el estudio de Warren SH (*Sunding Board NEJM* 2001, 334: 1027-1030) obteniéndose que resulta de forma significativa una mejor relación de coste-efectividad el tratar a pacientes con un valor de escala APACHE II  $\geq$  a 25 (19.723 dólares/año de vida ganado) que a aquellos que presentaban un valor de escala APACHE II  $\leq$  a 24 (575.054 dólares/año de vida ganado) (Manns BJ *NEJM*, 2002, 347:993-1000).

-Sacristán JA *Comunicación ISPOR* Nov 2002. Un estudio que se basa también en el estudio PROWESS, aplicando costes directos sanitarios en España, esperanza de vida según tabla locales, y realizado sobre el subgrupo de pacientes con dos o más fallos orgánicos. Encuentra que el coste por muerte evitada es de 119.857 €, y el coste por año de vida ganado 9799 €.

- Solo teniendo en cuenta el coste del medicamento. Si aplicamos los datos del estudio PROWESS post-hoc, en los pacientes **más graves con apache  $\geq$  25** (NNT 8,3-9,1) y aplicamos el coste para un paciente estandar de 70 Kg. El coste efectividad incremental será del orden 67.404 € - 73.900 € (aprox 10 a 12 millones de ptas) por muerte evitada, solo teniendo en cuenta el coste del medicamento.

**Resumen estudios farmacoeconómicos**

**Resultados estudios económicos**

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos  
Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006  
Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital  
Versión nº 6. Marzo 2006.**

Referencia	Origen datos eficacia y tipo de costes aplicados	Subgrupos de pacientes estudiados	Coste por muerte evitada	Coste por año de vida ganado (AVG).	Coste por año de vida ganado de calidad (AVAC).
Manns BJ	Datos Prowess post-hoc Esperanza vida 8,1 años. Costes directos e indirectos	Apache II ≤ 24	--	19.723 \$	32.872 \$
		Apache II ≥ 25	--	575.054 \$	958.423 \$
		Total pacientes Prowess	--	27.937 \$	46.560 \$
Sacristán JA	Datos Prowess Esperanza vida 12,2 años. Costes directos	Dos o más fallos orgánicos	119.857 €	9.799 €	--
		Total pacientes Prowess	136.951 €	13.545 €	--
Datos propios	Solo coste del medicamento	Pacientes Prowess post hoc Apache II ≥ 25	67.404-73.900 €		
		Dos o más fallos orgánicos	109.635 €		
Estudios realizados en otros países dan los resultados siguientes (información laboratorio): Francia: 18446 € por AVAC (Launois 2002, resumen congreso); Gran Bretaña: 13012 € por AVAC (Davies 2002, resumen congreso); Alemania: 14400 € por AVG (Neilson AR, resumen congreso)					

**c-Comparación de diferentes medicamentos y relación coste efectividad incremental aceptable.**

El criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido.

-En la mayoría de estudios publicados en nuestro país los autores recomiendan la adopción de la intervención cuando dicha cifra está por debajo de 30.000 euros por Año de Vida Ganado (AVG)

(Sacristán JA et al. *¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit 2002 16(4):334-43*),

-Otros autores definen como:

-Clemente S ( Med Clin (Barc) 2003:

(Clemente S et al: *Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. Med Clin (Barc) 2003; 120:498-504*)

- altamente coste efectivo la cifra 0 a 20.000 dólares por AVG,

- coste-efectivo entre 20.001-40.000 dólares por AVG, dudosamente coste-efectivo entre 40.001 y 60.000 dólares por AVG

- no coste-efectivo si > 60.001 dólares por AVG.

-Nice BMJ 2004

(Rawlins MD, Culyer AJ: *National Institute for Clinical Excellence, and its value judgments. BMJ 2004, 329: 224-7*). 25.000-35.000 libras por Año de Vida Ganado Ajustado por Calidad (AVAC)

(AVAC)

-Inflexión A: 5.000-15.000 £/AVAC. Usualmente aceptables

-Inflexión B: > 25.000-35.000 £/AVAC. Solo aceptables en condiciones especiales

-Sacristán Med Clin 2004:

(Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F, por el grupo ECOMED.

*Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. Med Clin (Barc) 2004;122:789-95*)

Según alguna bibliografía se considera:

-<50.000 dólares / AVAC aceptable

->100.000 dólares / AVAC No aceptable

-Soto J: Farma Hosp. ( Madrid) 2004)

(Soto J: *Nuevos medicamentos en España: ¿cuándo deberían ser considerados alternativas coste-efectivas e inversiones rentables para el sistema nacional de salud?* *Farm Hos (Madrid)*. 2004; 28: 296-304)

Este autor utiliza el término UEG (Unidad de Efectividad Ganada) que es un tema muy ambiguo ya que UEG incluye: AVG, AVAC, muerte evitada o vida salvada. Ello hace difícil aplicarlo con precisión. Los límites que propone en caso de alta restricción presupuestaria son:

Coste enfermedad diana bajo:

<24.000 €/UEG Aceptable

24.000-36.000 €/UEG Solo aceptable valorando otros aspectos

>36000 €/UEG No aceptable

Coste enfermedad diana alto:

<36000€/UEG Aceptable

36.000-42.000 €/UEG Solo aceptable valorando otros aspectos

>42000 €/UEG No aceptable

### Coste oportunidad

La toma de decisión de aplicar una nueva tecnología depende también de considerar el coste oportunidad

(Donaldson C et al: *Cost effectiveness analysis in health care: contraindications* *BMJ* 2002, 325: 891-4).

Ver información adicional **en capítulo III, tema B**

### **7.3 Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital coste estimado anual y unidades de eficacia anual.**

Debemos estimar el número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital durante un periodo, por ejemplo de un año. Para ello se parte de la información y registros disponibles junto con las indicaciones y condiciones de uso previstas del nuevo medicamento. Así obtenemos el gasto adicional previsto en el hospital a partir de la introducción del nuevo fármaco, así como de los beneficios esperables sobre la salud de los pacientes durante el mismo periodo de tiempo, por ejemplo un año (Tabla 31)

**Tabla 34. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C

**Tabla 35**  
**Ejemplos estimación del impacto económico y resultados sobre la salud en el ámbito del hospital**  
*Puigventós F Med Clin (Barc) 2001, 116:465-8.)*

	Nº de pacientes tratados /año*	Efectividad esperable en los pacientes tratados **	Coste anual***
Infliximab	15	3,7 pacientes con Artritis reumatoide conseguirá una ACR de 20 % durante 1 año	26.152.000 pts
	5	2 pacientes con Enfermedad de Chron inflamatoria en remisión clínica	1.939.000 pts
	5	2,2 pacientes con Enfermedad de Chron fistulizante reducen 50 % fistulas	5.816.000 pts
Palivizumab	74	4,3 niños dejarán de ingresar en el hospital por infección VSR. (1,2 niños dejaran de ingresar en UCI por infección VSR)	42.587.000 pts



**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

Verteporfino	15	4,2 pacientes mantendrán una pérdida de visión menor a 15 líneas durante 1 año	7.470.000 pts
Tirofiban	165	5,3 pacientes no mueren o sufren IM	16.500.000 pts
Temozolamida	10	1,3 pacientes sobreviven 6 meses sin progresión	14.000.000 pts
<b>TOTAL</b>	<b>289</b>	<b>24 pacientes</b>	<b>109.229.000 pts</b>

\*Número de pacientes anuales calculados a partir de la estimación realizada por el servicio clínico correspondiente, en un gran hospital docente de tercer nivel.\*\*Efectividad estimada asumiendo que se cumplen los resultados de eficacia expresados por el NNT de la tabla 3. Fórmula de cálculo: N° pacientes que han obtenido resultados de efectividad = N° Pacientes anuales tratados en el hospital / NNT \*\*\* Fórmula de cálculo: Coste anual = Número de pacientes anuales x coste de tratamiento de un paciente.

Estimar el impacto económico y resultados sobre la salud nos ayuda a dimensionar cuales serán los costes y beneficios esperables sobre la salud en un ámbito concreto (ejemplo nuestro hospital) y en un tiempo concreto (ejemplo un año), nos ayuda a dimensionar lo que aporta el nuevo medicamento.

En ocasiones el impacto estimado se debe realizar por servicios, de interés sobre todo para estimar si puede afectar de forma importante el presupuesto de dicho servicio y tenerlo previsto a nivel de seguimiento presupuestario.

¡ En caso de variables continuas:

<b>Tabla 36. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

**7.4-Estimación del impacto económico global para el hospital en base a costes reales del medicamento.**

<b>Tabla 37</b>				
<b>Ejemplo: Peg-interferon alfa 2-a</b>				
<i>Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en HSD, coste estimado anual y unidades de eficacia anual</i>				
<b>Estimación del impacto económico del tratamiento para el hospital en base costes reales del medicamento</b>				
<i>El coste del peginterferón alfa-2b (Pegintron) es variable, pues la dosis depende del peso del paciente. En nuestro hospital, y en base a los pacientes tratados durante el año 2002, el coste medio semanal de Pegintron es de 155,45€/semanal, muy similar al coste con Pegasys. Se estima que con las premisas anteriormente expuestas de decisión de tratamiento el coste con ambos fármacos es similar.</i>				
Nº anual de pacientes (año 2002)	No respuesta precoz a 12 semanas (14%)	Nº pacientes con respuesta a 12 semanas	Coste total del tratamiento	Coste total peginterferón alfa 2-a
43 pacientes/mes	Total 6 pacientes	Total 36,9 pacientes		
34,4 genotipo 1 (80%)	6pacx12semanas: 166,25x6x12	G1: 29,6 pac	x48 semanas: 236.208 €	277.305 €/43 pacientes
8,6 genotipo no 1 (20%)	semanas= 11.970€	G no 1: 7,3pac	x24 semanas: 29.127 €	

**7.5-Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.**

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

La incorporación de un nuevo medicamento en el hospital puede tener repercusiones en la prescripción de atención primaria, sobre todo a través de la indicación del mismo en el momento del alta del paciente del hospital, o en la prescripción en los servicios de urgencia. Las compañías farmacéuticas suelen realizar ofertas económicas muy favorables desde el punto de vista del hospital en este tipo de medicamentos.

En el informe debemos reflejar la estimación del impacto potencial en atención primaria. En este caso hay que tener en cuenta el PVP y la presentación disponible en el medio ambulatorio. Debemos estimar que medicamento puede ser potencialmente sustituido por el nuevo y que impacto económico puede representar según los sistemas de información y datos de consumo del área básica de referencia del hospital.

La decisión final sobre qué aspecto priorizar dependerá del grado de integración del hospital en el área de salud en los aspectos de gestión. En general el peso económico e impacto de este tipo de medicamentos en atención primaria es muy superior al del hospital.

<b>Tabla 38. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA</b>				
Medicamento	Pvp envase	Dosis dia (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
A				d
B				
<b>IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B</b>				
Total de DDD B durante año: N . Diferencia de coste por DDD: d				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: N x d				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: (Nxd) x 5 %				

Para ello se calculara la diferencia en el coste medio por DDD del posible medicamento sustituido, se calculará el coste por DDD del nuevo medicamento y se hallará la diferencia en coste por DDD. Se multiplicará la diferencia de coste por el nº total de DDD consumidas al año (estimación del impacto de la sustitución total) y por un porcentaje pequeño, por ejemplo 5%, de las DDD totales (estimación de una pequeña inducción).

<b>Tabla 39.</b>				
<b>EJEMPLO DE LA ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA</b>				
MEDICAMENTO	PVP ENVASE	DOSIS DIA	COSTE DDD	DIFERENCIA COSTE DDD
A	44,9 e	1 g cada 24 h	4,5	2,96
B	6,17 e	500/8 h	1,54	
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B (1500 mg) durante año: 676.109				
Diferencia de coste por DDD: 3 euros				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: 3*676.109=2.028.327 euros (337.485.216,22 pts)				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5% : 3*33.805=101.415 euros (16.874.036 pts)				

Ref: Rosario Santolaya Pagina SEFH Informe técnico para la evaluación de los medicamentos

**Punto 8 del informe**

**8.- ÁREA DE CONCLUSIONES**

- 8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Lugar en terapéutica. Discusión y consideraciones
- 8.2 Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.
- 8.3 Indicaciones y servicios aprobados
- 8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco
- 8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico)

**8.1. Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

Ejemplo

<b>Tabla 40</b> <b>Ejemplo: resumen de los aspectos más relevantes del informe</b> Zoledronato en Hipercalcemia inducida por tumor (HIT)
<p><b>a) Lugar en terapéutica. Tratamiento hipercalcemia inducida por tumor (HIT):</b> La HIT suele presentarse en fases avanzadas de la enfermedad, en pacientes terminales o preterminales y en estos casos debe valorarse la conveniencia de indicar en el paciente, medidas o tratamientos paliativos. Una pequeña proporción de pacientes requiere tratamiento específico para la HIT aguda. Para esta indicación se indican los bifosfonatos, además de valorar otras medidas en casos específicos ( hidratación, furosemida, calcitonina, corticosteroides).. (Micromedex- Drug-Consults) (Abeloff: Clinical Oncology, 2nd ed., 2000). ( AmJHealth-Syst Pharm 2001).</p> <p>Dentro de los bifosfonatos se dispone en España para la indicación HIT de Clodronato, Ibandronato, Pamidronato y ahora de Zoledronato. Hasta el momento en el hospital se ha empleado Pamidronato (Aredia) o Clodronato (Mebonat) vía parenteral seguida de administración oral y control periódico de la calcemia. (Protocolo servicio de oncología). Un problema asociado a esta pauta es la variabilidad de la absorción del Clodronato vía oral ( solo 5 % de biodisponibilidad) lo que obliga a realizar un estricto control clínico de la calcemia). Clodronato intravenoso tiene una duración de acción menor que Pamidronato intravenoso .</p> <p><b>b) Eficacia en HIT.</b> Zoledronato es algo más eficaz que Pamidronato en HIT, según dos ensayos clínicos publicados con un número de pacientes limitado. No se dispone de estudios comparativos directos con Clodronato.</p> <p><b>c) Seguridad en HIT:</b> Zoledronato presenta mayor porcentaje de efectos secundarios que Pamidronato, en general y sobre todo a nivel renal 16,3% vs 9,7 %, aunque no llegan a ser diferencias estadísticamente significativas, y el informe de la EMEA y diferentes revisiones consideran que son de una seguridad similar. Hay que hidratar bien al paciente y vigilar función renal.</p> <p><b>d) Coste en HIT.</b> Aproximadamente un 33 % más caro por dosis respecto a Pamidronato y algo más respecto a Clodronato, con una estimación de impacto anual global de unas 500.000 a 1.000.000 de ptas adicionales para el hospital</p> <p><b>e) Condiciones de administración.</b> Zoledronato se administra en Infusión de 15 minutos vs infusión de 2 h de Pamidronato y 2 h como mínimo de Clodronato. Es por tanto más cómodo para enfermería y el paciente.</p>

<b>Tabla 41</b> <b>Ejemplo: Resumen de los aspectos más relevantes del informe</b> Peg-interferon alfa 2-a en hepatitis c crónica
<p>Lugar en terapéutica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peginterferón alfa 2a compete en la terapéutica con peginterferón alfa 2b, que está actualmente disponible en el hospital. No existen datos comparativos directos entre ambos medicamentos por lo que los resultados se han extrapolado respecto a los ensayos de ambos fármacos por separado frente a interferón estándar</li> </ol> <p>Eficacia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Ambos peginterferones se consideran equivalentes en eficacia y han mostrado ser significativamente superior al interferón estándar en genotipo 1, por lo que se considerarán equivalentes terapéuticos y estarán sujetos a los precios de adquisición según procedimiento público.</li> <li>3. En genotipos distintos de 1, sólo peginterferón alfa 2a ha mostrado ser superior estadísticamente a interferón estándar. La respuesta obtenida en los ensayos respecto al grupo control es muy distinta en los estudios de cada peginterferón, por lo que los resultados son difícilmente comparables. En cualquier caso, y</li> </ol>

*aunque los documentos de consenso todavía establecen que estos genotipos pueden ser tratados con interferón estándar, no parece oportuno si hay un ensayo clínico en el que se ha mostrado la superioridad del peginterferón alfa 2a. Por lo tanto en genotipo no 1 se considerará de elección peginterferón alfa-2a.*

4. *En pacientes cirróticos peginterferón alfa 2a tiene la indicación formalmente aprobada.*

5. *Es necesario el tipaje y determinación de carga viral al inicio y a las 12 semanas de tratamiento para determinar la respuesta precoz al mismo. Se valorará la suspensión del tratamiento si no existe respuesta precoz al mismo.*

*Seguridad*

6. *El perfil de efectos secundarios es similar con ambos peginterferones, pero sólo peginterferón alfa 2a ha mostrado menor incidencia de efectos gripales (fiebre y mialgia) y de depresión respecto a interferón estándar.*

*Coste*

7. *El coste del tratamiento es similar con ambos peginterferones.*

*Condiciones administración*

8. *La administración de peginterferón alfa 2a resulta más cómoda por su posología fija, con independencia del peso y por su presentación como jeringa precargada.*

### Propuesta.

En el informe concluiremos con una propuesta. Básicamente hay cuatro opciones: - incluir, -no incluir, incluir con condiciones de uso, -incluir como equivalente terapéutico. Siguiendo los criterios de la Guía GINF, podemos redactar la conclusión de la forma siguiente:

**A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT** por ausencia de algunos requisitos básicos.

**A-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud

**A-2 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por solicitarse para una indicación no aprobada en España

**A-3 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día

**B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital

**B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital

**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 el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

**C-2.-** 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*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión*. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

**D.- SE INCLUYE EN LA GFT** con recomendaciones específicas.

**E.- SE INCLUYE EN LA GFT** sin recomendaciones específicas.

En la categoría D con recomendaciones específicas se puede considerar:

-la inclusión TEMPORAL sujeta a unas condiciones de uso del medicamento y a valorar los resultados de su aplicación en un tiempo determinado.

-la inclusión del medicamento con CONDICIONES DE USO.

-la inclusión en un PROTOCOLO ASISTENCIAL o en una GUIA CLINICA

**Tabla 42**  
**Ejemplo: Peg-interferon alfa 2-a**

*En base a la información evaluada se propone clasificarlo en la categoría C-2 definida en el informe de solicitud vigente en el hospital: "El medicamento es de una eficacia comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas, y no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad. Por tanto se incluye en la guía como equivalente terapéutico a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones". De forma específica y en relación a los genotipos virales se acuerda:*

*Genotipo 1: Los dos interferones pegilados disponibles (peginterferón alfa-2a y alfa-2b) se consideran equivalentes terapéuticos, y estarán sujetos a las condiciones de compra por concurso público. Se utilizará en pacientes con determinación de genotipo y carga viral previa y se valorará la continuación del tratamiento en función de la respuesta viral precoz. Se utilizará combinado a ribavirina (1000 o 1200mg/día) durante 48 semanas.*

*Genotipo 2-3: Se considera de uso preferente el peginterferón alfa-2a en base a los datos del ensayo de Fried. Se tratarán los pacientes durante 24 semanas con valoración de la respuesta viral precoz a las 12 semanas. La dosis de ribavirina será de 800mg/día (Documento de consenso 2002).*

## 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

**Bases:** Para posicionar el nuevo medicamento en un esquema terapéutico, debemos en primer lugar revisar cuál es la terapia estándar para la enfermedad que estamos estudiando, que estudios relevantes hay y que grado de evidencia apoya dicha terapia. Determinar en qué circunstancias el nuevo fármaco presenta ventajas sustanciales es la base para definir condiciones de uso y para incorporarlo en los protocolos terapéuticos del hospital. (Ver tema D del capítulo III información ampliada)

Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

### 1) Identificar el lugar del fármaco en terapéutica.

Revisar cuál es el esquema terapéutico previo a la incorporación del fármaco y qué evidencias dan soporte a dicho esquema terapéutico. Se deben evaluar:

- Consensos de expertos y Guías de Práctica Clínica
- Revisiones sistemáticas y metanálisis. Estudios primarios relevantes
- Protocolos terapéuticos internos del hospital, Vías clínicas

### 2) Ver qué aporta el nuevo fármaco.

Para situar el fármaco en un esquema terapéutico hay que analizar, que tipo de ventajas aporta el fármaco

- Mayor Eficacia
- Mayor Seguridad
- Conveniencia: Facilidad de administración, simplificación posológica,
- Coste-eficacia incremental aceptable

### 3) Ver a quién aporta ventajas (subgrupos)

- a) en base a contraindicaciones, interacciones, alergias
- b) en base a falta de respuesta al fármaco de primera elección.
- c) en base a beneficio-riesgo por subgrupos
- d) en base a coste-eficacia incremental por subgrupos
- e) en base a comodidad administración para el paciente, posología que facilita la adherencia al tratamiento, etc

Si el estudio pivotal compara el nuevo fármaco con el estándar establecido, ver qué aporta el nuevo fármaco en cuanto a eficacia, seguridad y comodidad para el paciente. Si estas ventajas son para todos los pacientes o para algún subgrupo específico. También si la

validez y aplicabilidad del estudio es apropiada a nuestro medio asistencial y a nuestro tipo de paciente.

Cuando el estudio pivotal no compara con el estándar, hay que evaluar las evidencias indirectas. En este caso se requiere que la magnitud de mayor eficacia del nuevo fármaco sea relevante desde el punto de vista clínico y razonablemente aplicable a nuestros pacientes. En general, primará la experiencia y estudios del fármaco de referencia, valorando la inclusión en casos muy concretos o según unas condiciones de uso o protocolo restrictivo.

En general se establecen condiciones de uso, aprobando su indicación en los subgrupos de pacientes en los que los ensayos clínicos han demostrado eficacia clínica significativa, es un punto clave desde el punto de vista de la eficiencia.

Ejemplos:

<b>Tabla 43</b> <b>Ejemplo condiciones de uso</b> <b>Palivizumab en prevención infección por VRS</b>
<i>Indicaciones de uso campaña 2002-2003.</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Niños prematuros &lt; 29 semanas de gestación sin Enfermedad Pulmonar Crónica (EPC) y menos de 12 meses de edad al inicio de la estación VRS.</li><li>• Niños &lt; 2 años con EPC (necesidad de O2 a las 36 semanas de edad postmenstrual) que hayan requerido tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio de la estación VRS.</li><li>• Niños prematuros &gt; 29 semanas con factores riesgo:<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Cardiopatía congénita.</li><li>➢ Ventilación mecánica prolongada.</li><li>➢ Pausas de apnea graves en &gt;36s.</li><li>➢ Enfermedades de base graves.</li></ul></li><li>• Lactantes de riesgo elevado (inmunodeficiencias, cardiopatías, enfermedades neuromusculares, etc.)</li></ul> <i>Pacientes entre 30-32 semanas si durante la campaña existe un aumento significativo de su ingreso hospitalario, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica, tal y como se recomendó en las campañas anteriores</i>

### 8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Aplicación de los datos y conclusiones al hospital y recomendación final realizada para la toma de decisiones, haciendo constar:

- Indicaciones y servicios en los que se aprueba el fármaco.
- Inclusión en algún protocolo terapéutico.
- Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso.

Cualquier recomendación que favorezca su uso adecuado

### 8.4 Retirada de otro fármaco.

Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

### 8.5 Programa intercambio terapéutico

Si se incluye en el programa de intercambio terapéutico se revisará y redactará en qué condiciones y cómo queda este modificado. En ocasiones la equivalencia terapéutica se aplica con excepciones justificadas

### Ejemplo



**Tabla 44**

**Ejemplo: PROGRAMA DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO**

Claritromicina y Azitromicina se consideran equivalentes terapéuticos según la tabla anexa que adapta el programa de Intercambio terapéutico del hospital Edición julio 2001, pero se considera el uso preferente de Azitromicina en el hospital.

**Eritromicina** (Pantomicina ), **Claritromicina** (Klacid) y **Azitromicina** (Zitromax) se consideran equivalentes terapéuticos en cuanto a eficacia. **Azitromicina** presenta algunas ventajas en comodidad administración, interacciones, efectos secundarios vía parenteral, por lo que se considera su uso de forma preferente en el hospital:  
**-En neumonías de origen comunitario**, con criterios de ingreso la duración del tratamiento es de 7-14 días ( 2-5 días EV, resto oral). Dosis equivalentes:

Eritromicina IV 1 g/6h equivale a Claritromicina IV 500 mg/12h equivale a Azitromicina IV 500 mg/24h

Eritromicina oral 500 mg / 6h equivale a Claritromicina oral 500 mg/ 12 h equivale a Azitromicina 500 mg/24 h

**-En Bronquitis, exacerbaciones de EPOC, Sinusitis, Otitis, Faringoamigdalitis.** Dosis equivalentes:

Eritromicina 500 mg/6h oral 7-10 días equivale a Claritromicina 500 mg/12h vía oral 7-10 días equivale a

Azitromicina en pauta de 5 días vía oral: 500 mg/día. En la otitis y en la sinusitis el tratamiento puede alargarse en función del cuadro clínico

**-Pediatría.** En niños consultar ficha técnica dosis usuales en pediatría..

**-Excepciones:**

-Eritromicina IV está indicada en pediatría ya que el uso de Claritromicina IV y Azitromicina IV no está formalmente aprobada en niños. Eritromicina IV en la indicación de atonía intestinal por gastroparesias en pacientes diabéticos con neuropatía periférica.

-Claritromicina es de elección en infecciones por *Helicobacter pylori*.

-Azitromicina es de elección en Enfermedades de Transmisión Sexual por *Ureaplasma U*, *Chlamydia T.* y chancroide.

-Azitromicina en pacientes con Ciclosporina o con Tacrolimus: en este caso mantener el tratamiento de azitromicina..

## Bibliografía

### Sistemas y métodos para la evaluación y selección de medicamentos

- 1-Altimiras J, Bonal J: La selección de medicamentos. *El Farmacéutico*. 1986; 29: 109-117
- 2-Bonal J, Castro I. Selección de medicamentos. En Bonal J, Castro I (eds). *En Manual de formación para farmacéuticos clínicos*. pp 48-57. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 1989
- 3-Bonafont X, Pla R: Selección de medicamentos. En Bonal J, Domínguez-Gil A (eds). *En Farmacia Hospitalaria 2ª ed*, pp 269-288. Editorial Medica Internacional. Madrid 1992
- 4-Martínez MJ, Viniestra A, Saiz de Rosas C, Arana A, Ibarra O, García MG: Criterios de selección de medicamentos para su inclusión en una guía farmacoterapéutica. Elección y ponderación. *Farm Hosp*. 1996; 20,1:60-65
- 5-Martínez-Bengochea MJ, Ibáñez JC, Arrizabalaga MJ. Computer program for pharmacy and therapeutics committee drug evaluations. *PWS* 1996; 18: A25
- 6-Llopis P, Tortajada JJ, Jimenez NV. Sistema de Guía Farmacoterapéutica: criterios para su aplicación. *Farm Hosp*. 1997; 21, 1: 123-26.
- 7-Castro I., Farré R., Bonal J.: Selección de medicamentos. Estrategias de mejora y valoración. *Rev calidad asistencial* 1998, 13:102-6
- 8-Jiménez NV, Climente M, Juna J, Pérez C: Metodologías para la selección de medicamentos en el hospital. *Farm Hosp*. 2000; 24, 1: 1-11
- 9-Sanz Granda A: Análisis críticos de los estudios, repercusión en la guía farmacológica. *El Farmacéutico de Hospitales*. 2000: 117: 29-30
- 10-Puigventós F; Novedades terapéuticas del año 2000, los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc)* 2001: 116: 465-68
- 11-Ordovas JP; Climente M, Poveda JL: Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. En Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde En *Farmacia Hospitalaria* pp 63-79. 3 ed Ed.SCM IM (Doyma) ed 2002.
- 12-Puigventós F, Ventayol P, Cervera M, Ginés J, Delgado O: Evaluación de fármacos en el hospital: ¿Medicina basada en la evidencia o medicina basada en la eficiencia? *El Farmacéutico Hospitales*. 2002;131: 14-21
- 13-Martínez-López I, Puigventós F, Delgado O, Ventayol P, Gines J, Cervera M, Escrivá A, Comas F. Informes normalizados de evaluación de medicamentos: resultados de dos años de aplicación. *Aten Farm* 2003; 5,4: 255-60
- 14- medicamentos. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la Otero MJ, Martín R, Santos B, Puigventós F, Delgado O. Seguridad de prevención de los errores de medicación. *Farm Hosp*. 2003; 27,4: 264-70
- 15-Delgado O: Puntos de reflexión e inflexión en la selección de medicamentos en el hospital. *Aten Farm* 2003; 5, 6: 331-3
- 16-Manual para la redacción de informes de evaluación de nuevos fármacos en el hospital. Autores: F. Puigventós Latorre, I Martínez-López, P Ventayol Bosch, O Delgado Sánchez. 4º versión Abril 2004. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Publicado en internet. Último acceso comprobado 30 de Enero 2005. Dirección: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>

**4º Curso. Evaluación y selección de medicamentos**  
**Palma de Mallorca, 28-31 Marzo 2006**  
**Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital**  
**Versión nº 6. Marzo 2006.**

17-Agencia para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía: GUIA GINF  
<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?id=herra3>

18-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH: "Informe técnico para la evaluación de medicamentos"  
[http://www.sefh.es/01normas\\_procedimientos.php](http://www.sefh.es/01normas_procedimientos.php)

18-Castellano MM et al. Evaluación de la implantación de una guía de incorporación de nuevos medicamentos en un hospital. *Rev Calidad Asistencial* 2004; 19(5):312-8

19-Balu S, O'Connor P, Vogenberg FR: Contemporary issues affecting P&T Committees. Part 1 Evolution. *P&T*, 2004; 29,11: 709-11

20-Balu S, O'Connor P, Vogenberg FR: Contemporary issues affecting P&T Committees. Part 2: Beyond Managed Care. *P&T*, 2004; 29,12: 780-3

21-American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines on Formulary System Management. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 648-52.

22-Principles of a Sound Drug Formulary System. 2000. Formulary Management-Endorset document 2000: 139-42. Disponible en [www.ashp.org](http://www.ashp.org)

23-American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on drug formularies. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 1385-5

24-Halley HJ. Approaches to drug therapy, formulary and pathway management in a large community hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2000; 57(Suppl 3); S17-21

25-Sterne SC, Uchida KM, Iteen SA. Improving the presentation of drug information to pharmacy and therapeutics committees for formulary decisions. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:1162-64

26-Anónimo: Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. *Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS*; 2002, 5: 1-6

#### **Programas de Intercambio Terapéutico y Medicamentos Homólogos**

27-Delgado O, Puigventós F, LLodrà V, Comas F, Cervera M, Sánchez A, Penalva JS, Martínez AI, Pallarés L, Serra J: Programa de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp* 2000; 200:261-270

28-Puigventós F, Ventayol P, Delgado O. Intercambio terapéutico. En *Farmacia Hospitalaria*. 3 ed Ed Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde Pp 101-111 E.SCM IM (Doyma) ed 2002

29-Ventayol P, Puigventós F, Delgado O, Martínez I, Maroto A, Comas F, Crespí M, Serna J: Programas de intercambio terapéutico en el hospital, la evidencia a favor del paciente. *El Farmacéutico Hospitalario*. 2002;131: 42-48.

30-Schachtner JM, Guharoy R, Medicis JJ, Newman N, Speizer R. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59:529-33.

31-Navarro S, Font I, Lerma E, Lopez E, Matinez MJ Poveda JL. Programa de calidad aplicado a la sustitución de medicamentos son incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. *Fram Hosp*. 2004. 28,4: 266-74.

32-Mc Alister et al: Drug class effects in Users Guide to the medical literature. 2B3 pp415-31. *AMA ed* 2002

33-Greene WL et al: Claims of equivalence in medical research. Are they supported by the evidence? *Ann Intern Med* 2000, 132:715-22

34-Jones B et al: *Trials to asses equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 313: 36-39*