

## Capítulo III

### TEMA D

## DEFINIR EL LUGAR DEL FÁRMACO EN TERAPÉUTICA Y LAS CONDICIONES DE USO

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

1. Identificar el lugar del fármaco en terapéutica
2. Ver qué aporta el nuevo fármaco:
3. Ver a quién aporta ventajas

### LA APLICACIÓN EFECTIVA: ESTRATEGIA

### ANEXOS

Los Criterios  
Ejemplo Atosiban y Nifedipina en parto prematuro  
Limitaciones



## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

El medicamento seleccionado para incluir en el hospital, debemos situarlo dentro del esquema terapéutico.

Este posicionamiento es importante en la fase de evaluación. 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.

Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- 1) Identificar el lugar del fármaco en terapéutica
- 2) Ver qué aporta el nuevo fármaco
- 3) Ver a quién aporta ventajas ( subgrupos)

En ocasiones la ventaja del fármaco estudiado puede ser sustancial, por ejemplo una disminución de la mortalidad u otros resultados de gran impacto. Pero, en general el grado de innovación terapéutica suele ser pequeño y las mejoras aportadas modestas. De hecho, en los últimos años el concepto de "me too" es aplicable no solo a los medicamentos de indicación principal en atención primaria, sino también a la mayoría de los fármacos que se presentan con indicaciones en el hospital. De manera que muchos fármacos se incluyen como equivalentes terapéuticos o de forma muy restringida según unas condiciones de uso. (Ver criterios de selección en tabla 1)

En bastantes ocasiones valoramos la ventaja del nuevo fármaco en términos de conveniencia para el paciente o para el hospital (intervalos de administración más amplio, necesidad de ingreso del paciente,...), porque en los aspectos básicos de eficacia y seguridad, el nuevo fármaco es equivalente al ya existente.

### **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

#### -Consensos de expertos y Guías de Práctica Clínica

La aparición de un nuevo fármaco de impacto terapéutico suele coincidir con la publicación en las revistas biomédicas de revisiones y actualizaciones de guías de tratamiento de la enfermedad que tratamos. Su revisión debe ser crítica, analizando sobre todo el papel y posición en el esquema terapéutico asignado al nuevo fármaco en base a evidencias consolidadas.

Como se ha expuesto en otros capítulos, las GPC y los consensos pueden incorporar sesgos importantes. Según *Grilli R et al et al Lancet 2000; 355: 103-6*, en un estudio de 431 GPC, en el 82% no se aplicaban criterios explícitos del grado de evidencia científica que daba soporte a sus recomendaciones. Hace muy poco que se ha publicado una propuesta para la estandarización y publicación de GPC, ver *Shiffman RN et al. Ann Intern Med 2003, 139: 493-8*. Las compañías farmacéuticas suelen estimular la formación de grupos de expertos de sociedades científicas, la presentación de novedades en simposiums, etc. Este hecho, junto al atractivo "per se"

de una novedad terapéutica y al entusiasmo inicial depositado en la esperanza de un avance significativo, hace que se difundan opiniones más o menos documentadas y rigurosas sobre el lugar del nuevo fármaco en terapéutica, que deben ser tomadas con cautela.

Para determinar si la GPC o la guías terapéuticas redactadas por expertos nos pueden ser de utilidad, debemos contrastar la información con las evidencias disponible en los estudios pivotaes y las evidencias indirectas. En este sentido las editoriales de revistas, la discusión científica en la sección de cartas al editor suelen aportar puntos de vista críticos que nos pueden ayudar. Para determinar si la GPC o la guías terapéuticas redactadas por expertos nos pueden ser de utilidad, También se dispone del instrumento AGREE para la evaluación de GPC, que establece 23 ítems claves organizados en seis áreas (*The AGREE Collaboration. AGREE instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)*).

#### -Revisiones sistemáticas y metanálisis. Estudios primarios relevantes

Son de utilidad cuando no localizamos ninguna GPC adecuada a nuestro propósito (No calidad o no enfocado al problema de salud que analizamos), o como forma complementaria de contrastar información.

Para conocer el "estado del arte" podemos localizar y estudiar lo que nos aportan las revisiones sistemáticas, por ejemplo la Biblioteca Cochrane.

También deben revisarse los estudios primarios relevantes, previos a la disponibilidad del nuevo medicamento. Estos se suelen localizar por ser citados en la introducción o en el apartado discusión de los ensayos clínicos pivotaes publicados.

#### -Protocolos terapéuticos internos del hospital, Vías clínicas

Conocer los protocolos del servicio y/o las vías clínicas de nuestro hospital y los criterios con que se han redactado es importante.

Además cuando se plantea la incorporación de un nuevo fármaco es el momento oportuno para actualizarlos con la participación de los especialistas del servicio.

### **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

Estos puntos definirán su situación en el esquema terapéutico.

### **3) Ver a quien aporta ventajas (subgrupos).**

En base a toda la información revisada en el informe de evaluación, definir en qué tipo de pacientes puede tener una indicación:

#### -a) en base a contraindicaciones, interacciones, alergias

Puede ser que el fármaco pueda ser útil en pacientes muy concretos, como por ejemplo en el caso de hipersensibilidad a un grupo farmacológico, de manera que el nuevo fármaco se presente como alternativa válida en caso de

contraindicación del de primera elección (Ejemplo Levofloxacino en alérgicos a betalactámicos).

-b) en base a falta de respuesta al fármaco de primera elección.

-c) en base a beneficio-riesgo por subgrupos

Definir si está indicado en algún subgrupo específico, ejemplo según criterios de gravedad, por edad, etc. Establecer 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.

-d) en base a coste-eficacia incremental por subgrupos

Cuando el coste eficacia incremental es muy elevado, puede no ser asumible para la institución realizar el tratamiento, sobre todo si el número de pacientes potenciales es elevado. Según lo expuesto en el tema anterior debe tenerse en cuenta los conceptos de coste-oportunidad y de CEI aceptable para la toma de decisiones.

-e) en base a comodidad administración para el paciente, posología que facilita la adherencia al tratamiento, etc

Estos aspectos son especialmente importante para pacientes externos. Conviene calcular el CEI, que nos aportará la aplicación de un medicamento de este tipo y estimar los beneficios esperables en nuestros pacientes.

Como ejemplo de posicionamiento terapéutico, ver el caso de Atosiban, Nifedipino y Ritodrine en tratamiento de la amenaza de parto prematuro. A raíz de la revisión de evidencias iniciada por la aparición de un nuevo medicamento se procedió a un cambio sustancial del protocolo de uso de tocolíticos (ver tabla 2).

Para situar un fármaco en terapéutica deben considerarse todas las evidencias e información expuesta en los capítulos anteriores. Al final hay que plasmarla en una decisión de condiciones de uso, y siempre nos quedará cierto grado de incertidumbre y de limitaciones del proceso que hay que asumir ( ver tabla 3)

## **LA APLICACIÓN EFECTIVA: ESTRATEGIA**

La inclusión de un fármaco en la GFT por si sola, no garantiza que este se use correctamente. El establecimiento de condiciones de uso, mecanismos de seguimiento especiales y los sistemas basados de compromiso en los contratos de gestión facilita es uso adecuado del mismo.

Pero el aspecto fundamental para conseguir una aplicación efectiva de las condiciones de uso definidas para el fármaco, es **la participación activa de los servicios clínicos que lo van a emplear**. Por ello el propio proceso de selección y la decisión siguiendo un modelo de **evaluación compartida y participativa**, facilita que posteriormente se sigan los acuerdos y condiciones de uso definidas por la CFT.

No debe olvidarse que el **informe de evaluación sólo es un instrumento** para presentar de forma ordenada las evidencias y criterios. Esta presentación debe orientarse a exponer de forma clara los aspectos que faciliten una lectura crítica. La cultura metodológica y la experiencia clínica del facultativo que deberá prescribir el medicamento debe valorarse de

**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.**

forma especial. De hecho como se ha comentado, muchas de las GPC y de las opiniones de expertos externos al hospital tienen un valor limitado.

Por ello el proceso de la evaluación debe seguir un esquema "**rueda**" y no un esquema "**pirámide**". Es decir debe contar desde el principio con la opinión y conocimiento y experiencia que aporta el clínico. Nuestra experiencia es que si se hace así el uso racional del nuevo medicamento no es un elemento impuesto sino un aspecto asumido y puesto en práctica por el médico.

<p><b>Tabla 1</b> <b>El grado de innovación terapéutica.</b> <i>En la evaluación de nuevos fármacos para la Guía Farmacoterapéutica del hospital hemos de considerar cinco grandes categorías</i></p>
<p><i>Una vez con toda la documentación disponible y plasmada en el informe de evaluación, podemos incluir el medicamento estudiado en alguna de las cinco categorías definidas en la tabla.</i></p> <p><i>Para los fármacos incluidos en los grupos 1 y 2 (innovaciones terapéuticas y fármacos que ofrecen avances significativos de eficacia y seguridad) se propone su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica, siendo importante la valoración que hace la comisión de la significación clínica de los beneficios sobre la salud esperables, y de la validez externa o aplicabilidad de los resultados de los ensayo clínicos estudiados. En los fármacos del grupo 3, se valora sobre todo respecto a las ventajas para los pacientes externos, así como sus datos de seguridad. Los del grupo 4 se incluyen en el programa de intercambio terapéutico, y los del grupo 5 no se aprueban.</i></p>
<p><b>1-Medicamentos que son innovaciones terapéuticas.</b> <i>Son fármacos que ofrecen nuevas alternativas terapéuticas en procesos para los que no existía anteriormente terapias eficaces. Normalmente son fármacos con unas indicaciones muy específicas. En general son productos derivados de la biotecnología y extraordinariamente costosos. Es importante determinar si sus beneficios son clínicamente significativos y en qué subgrupos de pacientes.</i></p> <p><b>2-Medicamentos que aportan un avance importante.</b> <i>Fármacos que aportan ventajas significativas sobre los disponibles hasta el momento. Debe considerarse si las ventajas de eficacia y seguridad, realmente se pueden traducir en mayor efectividad clínica. Por ejemplo la magnitud de la diferencia a su favor debe ser mayor que la variabilidad propia de la asistencia en las condiciones del medio donde se aplicará el fármaco. De lo contrario el beneficio clínico sobre el paciente es dudoso.</i></p> <p><b>3-Medicamentos que ofrecen mejoras.</b> <i>Fármacos que ofrecen alguna pequeña mejora, sobre todo en facilidad de administración, posología, intervalos de dosificación u otros aspectos que pueden ser importantes para algún grupo de pacientes, para mejorar el cumplimiento o la comodidad de administración. Deben considerarse sobre todo en el caso de pacientes externos.</i></p> <p><b>4-Medicamentos "homólogos".</b> <i>En los hospitales también se dispone de nuevos fármacos de eficacia y seguridad equivalente. Se trata de fármacos aprobados para las mismas indicaciones y que vienen avalados por evidencias de eficacia y seguridad similares. Estos medicamentos se suelen emplear de forma alternativa en función de la disponibilidad y las condiciones económicas ofertadas</i></p> <p><b>5-Medicamentos "me too".</b> <i>La industria farmacéutica promueve y financia de forma preferente, la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos que sean competitivos con los productos de la competencia. Son los llamados "me too", fármacos de un mismo grupo con una eficacia y seguridad similar. Cuando aparecen en el mercado suelen tener menos evidencias de eficacia que los representantes originales del grupo. En la mayoría de casos no presentan ventajas y a veces conllevan riesgos.</i></p>

**Tabla 2**

**Ejemplo de posicionamiento terapéutico**

**Atosiban, Nifedipino y amenaza de parto prematuro**

A raíz de la comercialización de Atosiban en el año 2002 con la indicación de "retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas", se revisaron las evidencias que apoyan la terapia con diferentes agentes tocolíticos. El estándar empleado en nuestro medio hasta el momento era Ritodrina.

**Evidencias Atosiban**

Tres ensayos clínicos publicados comparan Atosiban con fármacos adrenérgicos beta estimulantes (Ritodrina, Salbutamol, Terbutalina) (Moutquin 2000, French/Austr Atosiban invest group 2 001, European Atosiban invest group 2001). Estos estudios no mostraron una eficacia superior de Atosiban respecto al medicamento con el que se compara. La suspensión del tratamiento debido a eficacia insuficiente en el global de estos estudios fue de 18 % para Atosiban versus 6 % para los beta-adrenérgicos ( Informe EMEA 2000). Ello sugiere que Atosiban es menos eficaz que los beta-adrenérgicos, aunque mejor tolerado (informe EMEA 2000).

**Evidencias Nifedipina**

De la revisión de fuentes primarias y secundarias, se concluyó que Nifedipino puede considerarse de primera elección desde el punto de vista de MBE (Cochrane 2002, Tsatsaris V 2001, Prescrire 2002, Slattery MM 2002) ya que presenta mejor perfil de eficacia y seguridad, es fácil de administrar y poco costoso. Nifedipino es al menos tan eficaz y es más seguro para la madres que los beta-adrenérgicos. Nifedipino también disminuye los riesgos para el recién nacido ( ingresos UCI, distres respiratorio, ictericia neonatal)

**Posicionamiento terapéutico**

En base a ello se actualizó el protocolo del servicio de obstetricia, incluyendo criterios de tratamiento, fármaco de elección y alternativas. Nifedipino oral se considera de primera elección, Atosiban de segunda elección, quedando relegado Ritodrina a casos muy específicos.

**Referencias**

- Romero R et al. Am J Obstet Gynecol 2000; 182, 5:1173-83  
European Atosiban study group. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 413-22  
Goodwin TM et al: Am J Obstet Gynecol 1994; 170, 2: 474-8  
Goodwin TM et al. Obstet Gynecol 1996; 88,3: 331-6  
Valenzuela GJ. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1184-90  
Moutquin JM et al word wide Atosiban vs beta-agonists study group. Br J Obstet Gynaecol 2001: 108:133-42.  
Moutquin JM et al. Am J Obstet Gynecol . 2000; 182:1191-9  
French-Australian Atosiban investigators group. European J Obstet Gynecol Reproductive Biology. 2001; 98: 177-85  
Coomarasamy A et al. Med Sci Monit 2002; 8,11: RA268-73  
Anónimo: Prescrire. 2002; 22, 232: 657-1-3  
Anónimo: Prescrire. 2002; 22, 232: 676-86  
Ficha técnica Tractocile  
Informe EMEA 2000. CPMP 253/99  
Micromedex Drug Dex.2003, vol 115  
Anónimo. PAM 2002, 26, 255: 601-4  
Tsatsaris V et a Obstetrics and Gynecology 2001; 97,5: 840-7  
Slattery MM et al Lancet 2002; 360: 1489-97  
King et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4

**Tabla 3**  
**Limitaciones**

Varios factores limitantes suelen estar presentes cuando hay que posicionar el nuevo fármaco en los esquemas terapéuticos:

**Cierto grado de incertidumbre.** Los estudios realizados con un fármaco nuevo aportan evidencias limitadas. En primer lugar porque el número de estudios clínicos disponibles suele ser pequeño ( bastantes veces sólo uno), en segundo lugar por los problemas de validez interna y externa de dichos estudios como se ha expuesto en capítulos anteriores, que determinan el grado de evidencia.

**Seguridad.** Se debe estar alerta en este aspecto, pues muchas reacciones adversas no se presentan hasta que el fármaco se aplica en las circunstancias y tipo de población en que se indica en circunstancias reales y a un número de pacientes más elevado que el de los ensayos clínicos.

**La incorporación de la evaluación económica a la selección,** es un tema que debe ir madurando, algunos aspectos prácticos ya se han explicado en el tema anterior de este manual.