

IX Curso Evaluación y Selección de Medicamentos

Sevilla, 24 al 28 de Enero de 2011

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

HUVR



Govern
de les Illes Balears

Hospital Universitari Son Dureta

Ejercicio práctico sobre Prasugrel

¿Qué es este ejercicio?

Se trata de un ejercicio que debes hacer en tu casa **antes de venir a Sevilla**. El primer día del curso, lo corregiremos en un taller, pero es muy importante que lo hayas trabajado previamente.

En este ejercicio se supone que debes **escribir un informe de evaluación** para recomendar o no la incorporación de prasugrel a la Guía Farmacoterapéutica de tu hospital y definir sus condiciones de uso en base a criterios de eficacia, seguridad y coste y de manera comparada con las alternativas existentes.

¿Cuáles son sus objetivos?

1. Trasladar parte de la carga lectiva a actividades no presenciales
2. Estandarizar los conocimientos previos de todos los alumnos y alumnas

El principal **objetivo** de este ejercicio...

... no es escribir bien los datos y hacer bien los cálculos

... no es aprender mucho sobre prasugrel

... sí es elegir las fuentes, variables y elementos de análisis más pertinentes

Se trata de un ejercicio pensado para reflexionar sobre la metodología y la toma de decisiones en la evaluación de nuevos medicamentos. No se trata de llegar a un resultado brillante, sino de haber dado todos los pasos y realizado todas las elecciones que sean necesarias para llegar a ese resultado.

¿Por qué este fármaco?

Se ha elegido prasugrel por ser un medicamento nuevo de gran impacto, con un desarrollo clínico inicial que se presta a tener que tomar muchas decisiones sobre como enfocar el informe de evaluación, pudiendo darse muchos resultados diferentes y no por ello erróneos.

¿Cómo hacerlo?

Cumplimentando este cuestionario a partir de los datos contenidos en el otro documento adjunto que se titula “*Material de Consulta para el Alumno*”. Lo debes cumplimentar y llevar a Sevilla para su corrección el primer día del curso. **NO lo debes enviar previamente.**

En el “*Material de Consulta para el Alumno*” se ha extractado la información mínima necesaria para poder realizar este trabajo. Por tanto **NO es necesario leer el ensayo clínico** que se adjuntan. Se envían sólo para aquellos/as que quieran ampliar datos y como referencia.

Análisis de la eficacia y seguridad.

Por favor, utiliza como consulta el cuaderno de documentación. Rellena el siguiente cuadro extraído del Modelo Génesis para evaluar la eficacia y seguridad. Tendrás que elegir las variables principales en las que vas a basar tu informe.

Análisis de eficacia
¿Es adecuado el medicamento comparador? Comentar razones a favor o en contra
<p>Razón1. Tratamiento de elección en la indicación de estudio. Comparación con el gold estándar</p> <p>Razón2. Dosis??? Existen estudios comparativos de Prasugrel vs Clopidogrel dosis altas pero no utilizan variables finales clínicamente relevantes (MPA: efecto antiplaquetario). Ej: Estudio ACAPULCO</p> <p>Razón3. Pauta correcta, dosis de carga + mantenimiento</p>
¿Es adecuado el diseño del ensayo? Comentar razones a favor o en contra
<p>Razón1: Multicéntrico, 30 países. Riesgo CV varía en función de la raza: HTA, riesgo de ictus, riesgo IM</p> <p>Razón2. Aleatorización estratificada por tipo de SCA</p> <p>Razón3. Doble ciego</p> <p>Razón4. Seguimiento amplio 15 meses</p> <p>Razón5. Tratamiento concomitante AAS</p> <p>Razón6. ITT</p>
Medida de resultados
<p>¿Qué opinas sobre la variable compuesta utilizada en este estudio?</p> <p>Condiciones de una variable compuesta: misma causa, gravedad e incidencia similar.</p> <p>¿Es mejor HR o RAR como medida de resultados?</p> <p>RAR es necesario siempre, HR puede completar la información cuando es importante el momento en el que se produce el evento.</p>

Variable	Resultado absoluto		Resultado comparado		
	Prasugrel (N= 6813)	Comparador (N= 6795)	RAR (IC 95%) *	P	NNT (IC 95%)*
Muerte de causa CV, IM no fatal o ictus no fatal	643 (9,9%)	781 (12,1%)	2,2% (3,1 a 1)	p<0,05	49 (33 a 100)
Muerte por cualquier causa	188(3%)	197(3,2%)	0,2% (0,7 a -0,4)	p>0,05	-----
IM no fatal	475 (7,3%)	620 (9,5%)	2,2% (3,1 a 1,2)	p<0,05	47 (33 a 84)
Trombosis del stent	75 (1,1%)	163 (2,4%)	1,3% (1,9 a 1,0)	p<0,05	92 (67 a 143)

¿Qué utilidad tienen las variables secundarias utilizadas en este estudio?

Variable principal en diferentes momentos: velocidad de aparición de los eventos.

Muerte por cualquier causa: siempre debe analizarse para evaluar el impacto global.

Trombosis del stent y rehospitalización: impacto económico y posibles complicaciones.

¿Qué opinas sobre el análisis de subgrupo realizado en pacientes diabéticos?

Grupo de elevado riesgo cardiovascular (plausible)

Probabilidad de mayor impacto

Definido *ad-hoc* (especificado en el diseño del ensayo)

Criterio de selección

Interesante hipótesis de menor respuesta plaquetar en este subgrupo

Limitaciones del estudio en cuanto a eficacia.

Validez interna.

Limitación1.

Dosis de clopidogrel ya comentada

Limitación 2.

Mayoría de pacientes de SCASEST

Validez externa:

Se han excluido pacientes con alto riesgo de sangrado. Por tanto, en un entorno real, como el caso de pacientes ancianos con múltiples comorbilidades, el riesgo de hemorragia mayor e incluso de hemorragia que compromete la vida pueden incrementarse en un grado incluso mayor que el visto en el TRITON-TIMI 38 (aunque más permisivo que otros; >75ª e IR mod).

Relevancia clínica de los resultados:

Mejoría de la variable compuesta pero a expensas únicamente de la reducción de IM no fatal

Las otras dos variables analizadas por separado no mostraron diferencias.

El diagnóstico de IM incluyó tanto los eventos detectados clínicamente como los que se manifestaron únicamente como una elevación enzimática.

No se encontraron diferencias en la mortalidad global.

Reducción del 50% del RR de trombosis del stent.

Subgrupo DM.

Análisis de seguridad

Justificar someramente la elección de comparador y ensayo para seguridad

Variable	Resultado absoluto		Resultado comparado		
	Prasugrel (N= 6813)	Comparador (N = 6795)	HR (IC 95%) *	P	NNH (IC 95%)*
Sangrado mayor no relacionado con CBAC	146 (2,4%)	111 (1,8%)	1,32 (1,03-1,68)	0,03	176 [*] (83-1869) 197 ^{**} (101-1001)
Sangrado que compromete la vida no relac. con CBAC	85 (1,4%)	56 (0,9%)	1,52 (1,08-2,13)	0,01	215 [*] (99-1396) 236 ^{**} (126-1001)
Hemorragias fatales	21 (0,4%)	5 (0,1%)	4,19 (1,58-11,11)	0,002	314 [*] (99-1726) 426 ^{**} (251-1001)

Limitaciones del estudio en cuanto a seguridad:

Se han excluido pacientes con alto riesgo de sangrado. Por tanto, en un entorno real, como el caso de pacientes ancianos con múltiples comorbilidades, el riesgo de hemorragia mayor e incluso de hemorragia que compromete la vida pueden incrementarse en un grado incluso mayor que el visto en el TRITON-TIMI 38 (aunque más permisivo que otros; >75^a e IR mod).

Ventajas del estudio en cuanto a seguridad:

Beneficio Neto*	HR (IC95%)	P
Historia de AIT/ Ictus	1,54 (1,02 a 2.32)	0.04
Pacientes ≥ 75 años	0.99 (0.81 a 1.21)	0.92
Pacientes < 60 kg	1.03 (0.69 a 1.53)	0.89

Relevancia clínica de los resultados:

Incremento de hemorragias graves

Parece importante, en nuestra opinión, evaluar cuantitativamente la relación riesgo/beneficio para prasugrel.

De acuerdo con los NNT calculados a partir de los HR, por cada 1000 pacientes tratados con prasugrel en lugar de con clopidogrel se evitarán 22 IM no fatales, pero se producirán 5 sangrados con compromiso vital, de los que 3 fallecerán.

Se ha definido el **LHH** (likelihood to be helped versus harmed) como el número de pacientes que se beneficiarán de un tratamiento por cada paciente perjudicado, y se define como $LHH = (1/NNT)/(1/NNH)$; en nuestro caso, el valor vendría dado por $(1/46)/(1/176) = 4$

Evaluación económica.

1º parte. Análisis de costes

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Prasugrel	Clopidogrel	
Coste día	1,5 €	0,65 € (EFG)	
Coste tratamiento completo (indicar el periodo a considerar)	547 € (12 m)	237 € (12 m)	
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	310 €		

¿Qué otros costes sanitarios (además del coste del fármaco) crees que se podrían incluir?

Costes re-hospitalización, trombosis del stent...

¿Qué coste de PRASUGREL se debe utilizar en el análisis?

PVP + IVA de EFG vs Effient

2º parte. Relación de los costes con la eficacia

Coste Eficacia Incremental (CEI)

1.- Es necesario elegir la variable/las variables para el análisis

Coste Eficacia Incremental (CEI)				
Variables binarias				
Ensayo (indicar)				
VARIABLE evaluada (indicar)	Diferencia absoluta de riesgo	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
<i>Muerte CV, IM no fatal e ictus no fatal</i>	2,2% (3,1 a 1)	49 (33 a 100)	387,5 € (15 meses)	18.987 € (12787 € a 38750 €)
<i>IM no fatal</i>	2,2% (3,1 a 1,2)	47 (33 a 84)	387,5 € (15 meses)	18.212 € (12787 € a 32550 €)

3º parte. Impacto presupuestario

Costes previsibles para el hospital / Área de Atención Primaria

- Se presupone que el número de pacientes actualmente en tratamiento con CLOPIDOGREL en tu área de salud, (toda la atención primaria que depende de tu hospital), es de 400.

Define varios escenarios para el cálculo de impacto presupuestario. Justifícalos.

Escenario A: Se trata un 35% de los pacientes

Escenario B: Se trata un 10% de los pacientes

Escenario C: sólo se tratarán los pacientes diabéticos que suponen un 25% de la población de pacientes.

Define las unidades de eficacia anuales adicionales según la variable utilizada en el NNT

Cálculo de impacto presupuestario HOSPITAL					
ESCENARIO	Coste incremental año	NNT	Pacientes a tratar	Impacto presupuestario	Unidades de eficacia adicionales
A	310 €	49	140	43.400 €	3
B	310 €	49	40	12.400 €	<1
C	310 €	20	80	6.200 €	4

4º parte. Toma de decisiones

Posicionamiento terapéutico

- Qué decisión tomarías respecto al fármaco. Señala una de las siguientes:
 - Aprobación sin restricción
 - Aprobación con restricciones específicas
 - Aprobación como Equivalente Terapéutico
 - No inclusión, aunque eficacia y seguridad comparable
 - No inclusión, por peor eficacia/seguridad
 - No inclusión, por insuficiente evidencia de eficacia
- En el caso de aprobarlo, ¿restringirías el nuevo fármaco a algún subgrupo de pacientes?
- Propuestas de seguimiento en caso de inclusión.