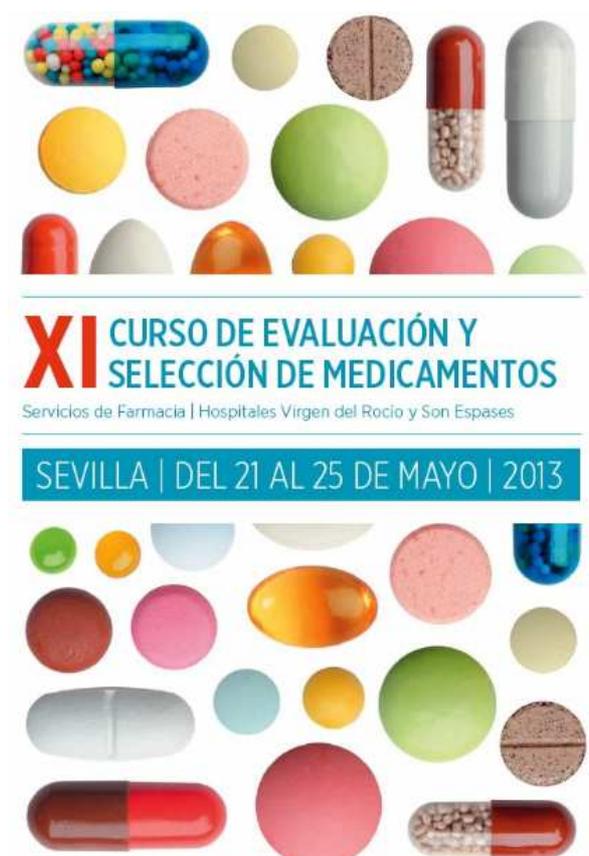


XI Curso

Evaluación y Selección de Medicamentos

Sevilla, 21 - 25 de Mayo de 2013



Bases metodológicas para la evaluación de nuevos fármacos

CUADERNO de APUNTES
Mayo 2013

Página web del curso edición 2013 y anteriores:
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DocPortalCurso2013.htm>

INDICE

PROGRAMA CURSO	pág 7
-----------------------	--------------

CUADERNO APUNTES TEMA 1: Conceptos, Métodos	pág 9
--	--------------

1. INTRODUCCION, pág 11
2. INTRODUCCIÓN DE UN NUEVO MEDICAMENTO EN EL MERCADO, pág 12
3. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS CENTROS ASISTENCIALES, pág 25
4. BASES METODOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, pág 31
5. GRUPO DE EVALUACIÓN DE NOVEDADES, ESTANDARIZACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS (GENESIS), pág 59

CUADERNO APUNTES TEMA 2: Posicionamiento terapeutico	pág 66
---	---------------

- 1-CRITERIOS PARA EL POSICIONAMIENTO Y COMO PRIORIZARLOS, pág
- 2-PROCEDIMIENTOS PARA EL POSICIONAMIENTO, pág

CUADERNO APUNTES TEMA 3: Organismos que producen información y evaluación de medicamentos	pág 90
--	---------------

CUADERNO APUNTES TEMA 4: Aplicación de la evaluación farmacoeconómica a la práctica clínica	pág 96
--	---------------

Anexos:

Anexo 1: INFORME DE EVALUACION MODELO GENESIS **pág 136**
Versión 3.0 2005

Anexo 2: SOLICITUD MODELO GINF **pág 142**

Anexo 3: EVALUACION DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA **pág 159**

Anexo 4: INDICACIONES FUERA FICHA TECNICA **pág 160**

Anexo 5: FUENTES DE INFORMACION. MOTOR DE BUSQUEDA: ALQUIMIA
pág 161

Anexo 6: COMPARACIONES INDIRECTAS **pág 162**

Anexo 7: REINVERSION E IMPACTO PRESUPUESTARIO **pág 163**

Organizan:

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

Directores:

Robero Marín Gil
Bernado Santos Ramos
Francesc Puigventós Latorre

Coordinadores:

DOCUMENTACION

Sandra Flores Moreno
Victoria Santana Pareja

JORNADA PREVIA DE APOYO

Roberto Marín Gil

MESAS REDONDAS

Javier Bautista Paloma
Olga Delgado Sánchez

TALLERES

Maria Espinosa Bosch
M^a Victoria Gil Navarro
Roberto Marín Gil
Clara Martorell Puigserver
Antonio Monzón Moreno
Francesc Puigventós Latorre
M^a Dolores Santos Rubio
Pere Ventayol Bosch

VIDEOFORMACION

Roberto Marín, Hector Acosta, Bernardo Santos

VISITA AL SERVICIO DE FARMACIA

Antonio Monzón Moreno

Docentes

JORNADA PREVIA DE APOYO DIA 21

Mercedes Galván Banqueri
Dolores Vega Coca
Eva Rocio Alfaro Lara
Maria Espinosa Bosch

CURSO DIAS 22 A 25

Hector Acosta Garcia
Emilio Alegre del Rey
Javier Bautista Paloma
Isabel Coll Mulet
María Espinosa Bosch
Sandra Flores Ramos
Olga Delgado Sánchez
M^a Victoria Gil Navarro
Eduardo López Briz
Clara Martorell Puigserver
Roberto Marín Gil
Antonio Monzón Moreno
Francesc Puigventós Latorre
Bernardo Santos Ramos
M^a Dolores Santos Rubio
Jesus Sierra Sanchez
Pere Ventayol Bosch

Mesas Redondas

Javier Bautista Paloma
Olga Delgado Sánchez
Carlos Lens
Cesar Hernández
Anna Clopés Estela
Nieves Martín Sobrino

Programa

XI CURSO DE EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Aulas del Hospital Universitario Virgen del Rocío

Horas lectivas:

- ▶ Curso: 26 horas.
- ▶ Jornada previa de apoyo: 8 horas. Se trata de una jornada de repaso de conceptos estadísticos y epidemiológicos básicos, para aquellos que crean que los necesiten. Esta jornada tendrá inscripción y diploma diferenciados.

Acreditado por: Govern de les Illes Balears.

Organizan:

- ▶ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- ▶ Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Directores: Dr. Bernardo Santos Ramos, Dr. Roberto Marín Gil y Dr. Francesc Puigventos Latorre.

Docentes Hospital Universitario Virgen del Rocío:

Dr. Héctor Acosta García	Dr. Javier González Bueno
Dra. Eva Alfaro Lara	Dr. Antonio Monzón Moreno
Dr. Javier Bautista Paloma	Dra. Antonia Pérez Moreno
Dra. Esther Chamorro de Vega	Dra. Dolores Santos Rubio
Dr. Jesús Cotrina Luque	Dr. Jesús Sierra Sánchez
Dra. María Espinosa Bosch	Dra. Ángela Villaba Moreno
Dra. Sandra Flores Moreno	
Dra. Victoria Gil Navarro	

Docentes Hospital Universitario Son Espases y docentes invitados

Dr. Emilio Alegre del Rey	Dra. Dolores Vega Coca
Dra. Olga Delgado Sánchez	Dr. Pere Ventanyol Bosch
Dra. Mercedes Galván Banqueri	Dr. Eduardo López Briz
Dra. Clara Martorell Puigserver	Dr. Roberto Marín Gil

Responsables de materiales y documentación: Dra. Victoria Santana Pareja, Dra. Sandra Flores Moreno.

Secretaría: Sevillana de Viajes SA, Torcuato Luca de Tena s/n, Edificio Octógono, 4003, Sevilla (frente al hospital).
Teléfonos: 954 61 15 61 / 954 61 15 11. (Preguntad por Mary o por Nuncy). E-mail: uni.sevillanasev@unida.com

Consultas docentes: Bernardo Santos Ramos, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Tfno. 955 01 20 91 / Fax: 955 01 20 88. E-mail: bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Número de plazas: 50 alumnos.

Periodo de inscripción: del 1 al 12 de Abril de 2013.

Cuota de inscripción: 800 € (curso) y 150 € (jornada previa). En el momento de la inscripción, el alumno/a deberá indicar si desea hacer la jornada previa de apoyo o no.

La inscripción del curso incluye: documentación, comidas de trabajo y coffee-breaks (4 días), cena de bienvenida, CD con documentación y exposiciones.

La inscripción de la jornada previa incluye: documentación, comida de trabajo y coffee-breaks del día 1.

Este curso no cuenta con ayuda directa de la industria farmacéutica.

* Desde la Secretaría se facilitarán las gestiones para el viaje y alojamiento.



XI CURSO DE EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases

SEVILLA | DEL 21 AL 25 DE MAYO | 2013



MARTES 21 - JORNADA PREVIA DE APOYO
(AULA 4, Pabellón de Gobierno)

- 9:30 h. - **DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS.**
 - ▶ Desarrollo preclínico de los fármacos.
 - ▶ Diseño de ensayos clínicos: secuencial y cruzado.
 - ▶ Aleatorización, ciego, enmascaramiento.
 - ▶ Análisis por intención de tratar y por protocolo.
 - ▶ Períodos.
 - ▶ Variables subrogadas.
 - ▶ Análisis de subgrupos.
 - ▶ Meta-análisis.
- Dra. Galván Banqueri.*
- 11:30 h. - **DESCANSO / CAFÉ.**
- 12:00 h. - **MEDIDAS DE RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.**
 - ▶ Tipos de variables: cualitativas, continuas.
 - ▶ Medidas de resultados absolutas.
 - ▶ Medidas de resultados relativos.
 - ▶ El NNT.
 - ▶ Significación estadística.
 - ▶ El intervalo de confianza.
- Dra. Vega Coca.*
- 14:00 h. - **COMIDA.**
- 15:30 h. - **LECTURA CRÍTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS.**
 - ▶ Estructura de la publicación de un ensayo.
 - ▶ Principales sesgos.
 - ▶ Listas de comprobación.
 - ▶ Validez interna.
 - ▶ Validez externa.
 - ▶ Significación clínica.
- Dra. Alfaro Lara.*
- 17:30 h. - **CAFÉ.**
- 18:00 h. - **FARMACOECONOMÍA Y LECTURA CRÍTICA DE ESTUDIOS ECONÓMICOS.**
 - ▶ Estructura de costes: directos, indirectos e intangibles.
 - ▶ Estudios de minimización de costes y coste eficacia.
 - ▶ Coste eficacia incremental.
 - ▶ Calidad de vida: conceptos y métodos de evaluación.
 - ▶ Estudios de coste utilidad y coste beneficio.
 - ▶ Análisis de sensibilidad.
 - ▶ Estudios de resultados en salud.
- Dra. Espinosa Bosch.*
- 20:00 h. - **FIN DE LA JORNADA.**

MIÉRCOLES 22

- (SALÓN DE ACTOS, Hospital de Traumatología)
- 9:00 h. - **PRESENTACIÓN DEL CURSO.**
Director Gerente: Dr. Tomblia, Director UIGC Farmacia Hospitalaria; Dr. Bautista Paloma
 - 9:45 h. - **SESIÓN INICIAL 1.**
 - ▶ **Necesidad de la selección y regulación actual en España.**
Dr. Puigvertós Latorre.
 - 10:15 h. - **SESIÓN INICIAL 2.**
 - ▶ **Regulación y evaluación de medicamentos en otros países**
Dr. López Briz
 - 11:00 h. - **DESCANSO / CAFÉ.**
 - 11:30 h. - **PROGRAMA MADRE**
Coordinadora: Dr. Marín Gil.
 - 12:30 h. - **TALLER 1.**
 - ▶ **Evaluación de la eficacia (1).**
Selección de comparador, EC y variables. Validez interna y externa. Sesgos.
Coordinadora: Dr. Puigvertós Latorre. Apoyan: Dra. Coll Mulet
 - 13:30 h. - **TALLER 1 (CONTINUACIÓN).**
 - ▶ **Evaluación de la eficacia (2).**
Equivalencia. Definición. Tipos. Ensayos de no interinidad.
Coordinadora: Dr. Ventanyol Bosch. Apoyan: Dra. Coll Mulet
 - 14:30 h. - **COMIDA.**
 - 16:30 h. - **FUENTES DE INFORMACIÓN Y BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA: ANEXO A DEL PROGRAMA MADRE 4.0.**
Coordinadora: Dr. Monzón Moreno.

JUEVES 23

- (SALÓN DE ACTOS, Pabellón de Gobierno)
- 9:00 h. - **TALLER 1 (continuación).**
 - ▶ **Evaluación de la eficacia (3).**
Análisis de supervivencia.
Coordinadora: Dra. Martorell. Apoyan: Dra. Coll Mulet
 - 11:00 h. - **DESCANSO / CAFÉ.**
 - TALLER 2.**
 - ▶ **Comparaciones indirectas.**
Coordinadora: Dr. Marín Gil. Apoyan: Dr. Cotrina / Dr. González

TALLER 3.

- ▶ **Evaluación de la seguridad.**
Coordinadora: Dra. Santos. Apoyan: Dra. Vilalba (Aula 4, Pabellón de Gobierno)
 - 14:30 h. - **COMIDA.**
 - 16:30 h. - **VIDEOFORUM.**
 - ▶ **Determinantes no explícitos en la selección.**
Coordinan: Dres. Marín, Acozta y Santos
 - 17:30 h. - **VISITA ORGANIZADA AL SERVICIO DE FARMACIA HU VIRGEN DEL ROCÍO.**
Coordinadora: Dr. Monzón Moreno. Apoyan: Dres. Toscazo, Sierra y Rodríguez.
- VIERNES 24**
(SALÓN DE ACTOS, Pabellón de Gobierno)
- 9:00 h. - **TALLER 4.**
 - ▶ **Evaluación económica.**
Coordinadora: Dra. Espinosa. Apoyan: Dra. Pérez (Aula 4, Pabellón de Gobierno)
 - 10:00 h. - **APLICACIONES A LA GESTIÓN DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES.**
Ejemplos nacionales, autonómicos y del hospital.
Dr. Bautista Paloma.
 - 11:00 h. - **DESCANSO / CAFÉ.**
 - 11:30 h. - **MESA REDONDA 1.**
 - ▶ **Financiación selectiva en España.**
Modera: Dra. Delgado Sánchez.
- Ponentes:**
Carlos Lens. Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
César Hernández. Jefe de Departamento. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Miguel Martín Sobrino. Directora Técnica de Farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León

- 13:00 h. - **MESA REDONDA 2.**
 - ▶ **Selección y gasto farmacéutico hospitalario en España y Andalucía.**
Modera: Dr. Bautista Paloma.
- Ponentes:**
Gasto farmacéutico hospitalario, decrecimiento y post-medicina. *Abel Novoa Jurado. Master en Biotécnica. Médico de Familia en el Centro de Salud de Alguazas. Vicepresidente de la Plataforma No Gracias.*

Desfinanciamiento de medicamentos: ¿Qué se puede aprender de nuestro entorno? *Eduardo Briones Pérez de la Blanca. Especialista en Epidemiología Distrito Sevilla.*

Impacto presupuestario de las actividades de selección de medicamentos en el hospital. *Aina Clòps Estéba. Directora de Farmacia del ICD y Coordinadora del grupo Genesis-SFFF. Barcelona*

14:30 h. - **COMIDA.**

16:30 h. - **VIDEOFORUM.**

▶ **Determinantes no explícitos en la selección.**

Coordinan: Dres. Marín, Acozta y Santos

17:30 h. - **VISITA ORGANIZADA AL SERVICIO DE FARMACIA HU VIRGEN DEL ROCÍO.**

Coordinadora: Dr. Monzón Moreno.

Apoyan: Dres. Toscazo, Sierra y Rodríguez.

SÁBADO 25

(SALÓN DE ACTOS, Pabellón de Gobierno)

9:00 h. - **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES.**

▶ *Gula ATE.*

Dr. E. Alegre

10:00 h. - **SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS EN ONCOLOGÍA.**

Coordinadora: Dra. Flores Moreno.

(Salón de Actos, Pabellón Gobierno)

11:00 h. - **DESCANSO / CAFÉ.**

11:30 h. - **TALLER 5.**

▶ **Seguimiento de los acuerdos (1).**
Revisión de métodos técnicos.

Coordinadora: Dra. Gil. Apoyan: Dr. Cotrina / Dra. Chamorro

12:30 h. - **TALLER 5.**

▶ **Seguimiento de los acuerdos (2).**
Ejemplos del Hospital Virgen del Rocío.

Coordinadora: Dra. Gil. Apoyan: Dr. Cotrina / Dra. Chamorro

13:30 h. - **POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO EN EL CASO DE LAS ENFERMEDADES RARAS.**

Análisis de subgrupos.

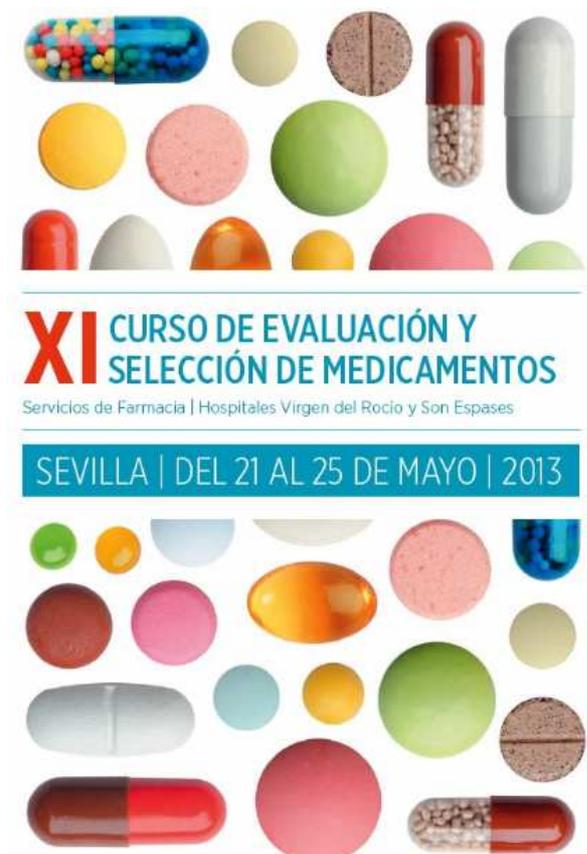
Relación coste efectividad

Dr. Sierra Sánchez

14:30 h. - **COMIDA.**

▶ Evaluación de los alumnos.

▶ Evaluación del curso.



CUADERNO DE APUNTES. TEMA 1

- INTRODUCCIÓN DE UN NUEVO MEDICAMENTO EN EL MERCADO
- EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS CENTROS ASISTENCIALES
- BASES METODOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS
- GRUPO DE EVALUACIÓN DE NOVEDADES, ESTANDARIZACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS (GENESIS)

El texto ha sido adaptado de las siguientes publicaciones:

Cuaderno de Apuntes cursos anteriores

10º Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos, realizado los días 8 a 11 de Mayo de 2012. Organizado por los servicios de farmacia del H.U. Son Dureta de Palma de Mallorca y del H.U Virgen del Rocío de Sevilla. Dirección y coordinación: Bernardo Santos, Javier Bautista, Olga Delgado, Francesc Puigventós, Pere Ventayol, Iziar Martínez-López
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DocPortalCurso2012.htm>

Selección de medicamentos

Módulo VI. Unidad didáctica IV Curso de Formación Continuada en Farmacoterapia de la SEFH. Curso on line. 2007.
M. Pinteño, F. Fernández-Cortés, I. Martínez-López, P. Ventayol, O. Delgado, F. Puigventós

Proyecto Génesis: aproximación a una metodología uniforme de evaluación de medicamentos.

Puigventós F, Ventayol P, Martínez-López I, Requena T. Capítulo 7 pp 149-194 en E. López-Briz, JL Poveda eds. Evaluación y selección de medicamentos basada en la evidencia. Editado por la Asociación para la investigación, desarrollo e innovación en farmacia hospitalaria. 2009. ISBN: 978-84-612-8911-0

Manual para la redacción de informes de evaluación de nuevos fármacos en el hospital

Versión nº 6 Marzo 2006.
Puigventós F, Martínez-López I, Ventayol P, Delgado O
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>

Génesis, Programa Madre versión. Avance de versión 4.0

Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Programa Madre. Manual de procedimientos. Avance de versión 4.0, octubre de 2012.
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos.

Versión 2008: G. Melero, F. Puigventós. C. Calbvo, B. Calderó, D Fraga. Documento base. Versión 1. Informed Abril 2008. Palma de Mallorca
http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Posicionamiento_Terapeutico/Versio_1_0_PosTer_DocumentoCompleto.pdf

Versión 2009: F. Puigventós, B Calderón, MQ Gorgas. Monografía de la SEFH. ©2009 EDICIONES MAYO, S.A. Barcelona Depósito legal: B-34.055-09
http://www.elcomprimido.com/FARHSD/MP_Monografia2009_SEFH_PosicionamientoTerapeutico.pdf

1. INTRODUCCIÓN

La oferta de medicamentos que llega actualmente a los distintos niveles asistenciales es muy amplia, pero sólo un número reducido de los mismos pueden considerarse verdaderas novedades terapéuticas o fármacos que aportan ventajas significativas sobre los disponibles hasta el momento.

El registro de un nuevo medicamento, de acuerdo con la actual normativa nacional y europea, garantiza su calidad, pero los datos de eficacia –sobre todo comparativa– y de seguridad –sobre todo a largo plazo– son a menudo incompletos. Por ello, la autorización de un nuevo fármaco no implica que éste suponga una aportación clínicamente relevante, que sea coste/efectivo, ni que su seguridad sea plenamente conocida.

Una consecuencia de la incorporación de fármacos que aportan poco a las alternativas preexistentes es que el número de pacientes que deben ser tratados con los mismos para obtener una unidad de resultado adicional sea a menudo elevado. Como el precio de los nuevos medicamentos tiende a ser mayor, el coste efectividad incremental (CEI) derivado de su aplicación puede llegar a ser extraordinariamente alto.

Por todo lo anterior el profesional sanitario debe desenvolverse en un ambiente condicionado por una abundancia de fármacos redundantes, una información limitada sobre su valor terapéutico y, al mismo tiempo, un trasfondo de intereses económicos que motivan una fuerte presión promocional de estos medicamentos pretendidamente innovadores.

Por ello, la evaluación y selección de medicamentos constituye una de las herramientas principales de la política de medicamentos en los distintos niveles asistenciales. Su objetivo es conocer el valor terapéutico real del medicamento basándose en los ensayos clínicos disponibles, e informar a los profesionales sanitarios, de forma imparcial e independiente, de las ventajas e inconvenientes de estas novedades en comparación con los tratamientos ya existentes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la selección de medicamentos como un “proceso continuo, multidisciplinar y participativo, que pretende asegurar el acceso a los fármacos necesarios en un determinado nivel del sistema sanitario teniendo en cuenta criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, favoreciendo de esta manera el uso racional de los mismos”.

Tradicionalmente en la atención especializada, los servicios de farmacia hospitalaria han tenido un

papel clave en el desarrollo e implantación de los procesos de selección de medicamentos.

Sus actividades se centran en la gestión del conocimiento, enfocado en las siguientes áreas: búsqueda de información, evaluación crítica de la literatura, análisis comparado de las diferentes alternativas terapéuticas, evaluación de la seguridad y farmacoeconomía.

Para realizar estas funciones los servicios de farmacia han desarrollado sistemas y procedimientos de evaluación y selección de medicamentos en el marco de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

En los últimos años además de un incremento en el rigor científico y metodológico, también ha aumentado la complejidad de la evaluación, ya que la selección no se limita a decidir sobre la incorporación del nuevo medicamento en un formulario, sino también a definir su posicionamiento terapéutico y a garantizar su empleo en la indicación clínica y condiciones de uso apropiadas.

En atención primaria, la evaluación de nuevos medicamentos y su posicionamiento terapéutico también ha constituido un elemento esencial para el desarrollo de políticas de promoción del uso eficiente de los medicamentos, definir indicadores de calidad y elaborar los contratos de gestión de los centros de salud.

En las Comunidades Autónomas (CCAA) ha habido una creciente regulación y creación de centros de documentación y de comisiones técnicas orientadas a la evaluación y selección de fármacos. Se puede observar un progresivo papel de los servicios de salud y de las consejerías de las CCAA en este campo, que toman y aplican decisiones en su ámbito territorial.

Las expectativas de la participación de las CCAA en el proceso de evaluación se refleja también en el actual proyecto pendiente de aprobación por la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial de Sanidad (mayo 2103) por la que se propone la creación del “Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico de Medicamentos de Uso Humano” (GCPT) encargados de elaborar Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT). Y también en la participación de las mismas de forma rotatoria en Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) desde el año 2012.

En este capítulo se revisan los aspectos esenciales de la evaluación y selección de nuevos fármacos en los diferentes niveles de sistema sanitario.

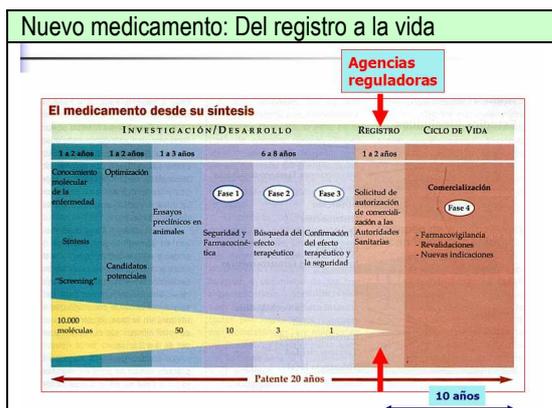
2. INTRODUCCIÓN DE UN NUEVO MEDICAMENTO EN EL MERCADO

En el proceso que se inicia con la autorización y puesta en el mercado de un medicamento y que termina con su aplicación terapéutica efectiva a un paciente, participan distintos organismos que toman decisiones.

Se pueden clasificar en cuatro niveles:

- 1- Agencias de Evaluación de Medicamentos (Agencias Reguladoras).
- 2- Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 3- Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas.
- 4- Instituciones sanitarias de las áreas asistenciales.

En la actualidad, el proceso de autorización está siendo modificado y se dispone de nuevos reglamentos y aportaciones legislativas dentro del ámbito europeo, nacional y de las comunidades autónomas. Se han producido cambios y propuestas orientadas a mejorar y potenciar el papel de estas instituciones en la regulación del medicamento, que es importante tener presente para su evaluación.



Se dispone de:

- En el ámbito europeo:

La Directiva 2004/27/CE de 30 de abril de 2004 y el Reglamento 726/2004 de 31 de marzo de 2004, que modifican el funcionamiento de las agencias evaluadoras, tanto europea como nacionales, y que entraron en vigor en sus aspectos más importantes a lo largo del año 2005.

El paso en el 2010 de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a la Dirección de Salud y Protección de los Consumidores. El reciente paso de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) desde la dirección de industria en la que estaba ubicada a nivel de organización de la CEE, a la dirección de salud (*Health and Consumer Policy Directorate (DG Sanco)*) (Ref: Garattini S, *BMJ* 2010, 340: 842-3)

- En el ámbito español se describe el desarrollo de un sistema de financiación selectiva que se asocia a la necesidad de una evaluación y selección previas, plasmada en diferentes normativas:

Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, por la que se ha incorporado a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2004/27/CE y se asegura la armonización de nuestra normativa con el Reglamento 726/2004

El Plan Estratégico de Política Farmacéutica para los años 2005-2009, del Ministerio de Sanidad y Consumo, de 30 de noviembre de 2004.

El Real Decreto-ley 9/2011 de 19 Agosto 2011, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS.

El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones en el que se especifica que la financiación de medicamentos y productos sanitarios en el Sistema Nacional de Salud, resulta necesario, más que nunca, que las decisiones de financiación estén presididas por los criterios de evidencia científica de coste-efectividad y por la evaluación económica, con consideración del impacto presupuestario, en la que se tenga en cuenta un esquema de precio asociado al valor real que el medicamento o producto sanitario aporta al sistema.

- En el ámbito de las Comunidades autónomas:

Las Comunidades Autónomas y los servicios de salud, que son las administraciones responsables de gestionar el presupuesto de medicamentos, en sus respectivas áreas territoriales, están creando estructuras y normativas para la regulación de los procesos de evaluación de medicamentos en los hospitales, aspecto que se ha intensificado durante el año 2011 y 2012 con la publicación de nuevas normativas. (Ver información ampliada en apartado 2.3).

A continuación se exponen los aspectos más relevantes de cada uno de los niveles desde el punto de vista de la selección de medicamentos.

2.1. Agencias de Evaluación de Medicamentos

Las agencias reguladoras, como la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y las agencias de los estados miembros, como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), son las responsables de la autorización de comercialización de un nuevo fármaco. Evalúan la documentación científica primaria, definen las

indicaciones clínicas, aprueban la ficha técnica y realizan la propuesta de autorización para su registro.

Para obtener una autorización sanitaria de comercialización, una compañía farmacéutica puede seguir uno de los tres procedimientos siguientes:

- Procedimiento de registro centralizado. Lo concede la EMA y es válido en todos los países de la Unión Europea. Los informes de evaluación de los medicamentos que se autorizan son públicos y accesibles a través de Internet. Este procedimiento era obligatorio para los medicamentos obtenidos por biotecnología y se ha ampliado a otros grupo farmacológicos con la nueva normativa europea.

- Procedimiento de registro nacional. Lo concede la agencia reguladora de cada país y es válido en el estado correspondiente. Los criterios, el procedimiento, y los informes de evaluación de los fármacos no suelen ser públicos.

-Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento. La agencia nacional de un país reconoce la autorización concedida por la agencia de otro estado miembro.

Es importante conocer que en la EMA y en las agencias nacionales:

1. Los criterios para la autorización de un nuevo medicamento son **"la calidad, la seguridad y la eficacia"**, pero **no se consideran estos criterios en comparación con los medicamentos ya disponibles**, sino que se estudian como si hubiera un vacío terapéutico absoluto. En muchas ocasiones las evidencias se basan en ensayos clínicos en que el nuevo fármaco se compara con placebo o con otro fármaco que no es el estándar de tratamiento. De hecho se evalúa el beneficio / riesgo poblacional y es suficiente que se demuestre una relación favorable. Así, un fármaco puede ser autorizado aunque acabe siendo menos eficaz o seguro que los existentes.

2. Análogamente, la ficha técnica del nuevo medicamento, está escrita como si no hubiera alternativas terapéuticas.

3. En cuanto al procedimiento de registro, nos encontramos con la siguiente situación paradójica: cuando no se supera una primera votación por el procedimiento centralizado de la EMA, el laboratorio tiene la opción de retirarlo, y puede presentarlo a un estado miembro de la Unión Europea, para que posteriormente, por el procedimiento de mutuo reconocimiento, se apruebe en el resto de países miembros. Los criterios y metodología empleados por las agencias nacionales, pueden ser menos rigurosos y más influenciados que los empleados de

forma centralizada por la EMA. La información sobre el contenido de las solicitudes retiradas es confidencial y los expedientes de los fármacos denegados por la EMA no son públicos

4. A nivel de la Comisión Europea y desde el punto de vista jerárquico, la EMA depende de la Dirección General III (de Industria) y no de la V (Salud y Protección de los Consumidores), aunque a principios del año 2010 esto ha cambiado y se ubica en el "Health and Consumer Policy Directorate" (DG Sanco). Por otro lado la EMA depende fundamentalmente de las aportaciones económicas que realiza la propia industria.

5. La ficha técnica y el informe de evaluación de los medicamentos aprobados se incluyen en los informes EPARs (European Public Assessment Reports) que son publicados y accesibles en internet. Tienen el inconveniente que la información sobre los medicamentos autorizados se indexa por nombre comercial, en vez de por denominación común internacional (DCI).

La legislación europea del medicamento, fue aprobada el día 30 de abril de 2004, cuando se adoptaron decisiones que mejoran algunos de estos puntos conflictivos. Sin embargo todavía subsiste la posibilidad de que los nuevos fármacos aprobados en Europa sean en realidad menos eficaces y/o seguros que las alternativas disponibles y no se ha aplicado dicha legislación en todas sus posibilidades.

Entre las disposiciones del año 2004 destacan:

1-Mayor transparencia de las Agencias del Medicamento (Tanto de la agencia europea (EMA), como de las agencias nacionales). Obligaba a las agencias a hacer públicos su reglamento interno, los órdenes del día, los informes de las reuniones, los detalles de las votaciones y los informes de evaluación de medicamentos. En el caso de la agencia europea también se definía que se deben hacer públicos todos los documentos que motivan las decisiones. Habría pues una mayor transparencia del motivo de autorización o de denegación de comercialización de un nuevo medicamento, tanto en el ámbito europeo como nacional.

2-Mayor transparencia sobre conflictos de intereses de los miembros del consejo y comisiones de las Agencias. Con declaración pública de intereses particulares.

3-Evaluación de medicamentos y "valor terapéutico añadido". La comparación del medicamento a evaluar con las alternativas terapéuticas disponibles, se debería tener en cuenta para las nuevas indicaciones de un medicamento con patente a punto de caducar y para justificar la prolongación de la

misma, aunque sigue sin ser obligatoria para la comercialización de un nuevo medicamento.

4-Ampliación del número de medicamentos que deben evaluarse obligatoriamente de forma centralizada. Además de los medicamentos obtenidos por biotecnología, desde el 20 de noviembre de 2005 es obligatorio para medicamentos huérfanos y para aquellos destinados a las siguientes patologías: sida, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y diabetes. A partir del 20 de mayo de 2008, también es obligatorio para los destinados a enfermedades auto-inmunes y otras disfunciones inmunitarias, así como también para los destinados al tratamiento de enfermedades víricas.

5-Reevaluación obligatoria de la autorización de comercialización a los 5 años.

6-Bases normativas para hacer públicos los registros de ensayos clínicos, bases de datos de medicamentos y efectos indeseables, razón de las decisiones, etc.

La transposición efectiva en los estados miembros de la UE de la Directiva 2004/27/CE entró en vigor el 30 de octubre de 2005, y el Reglamento 726/2004 el 20 de noviembre de 2005.

Sin embargo en la actualidad (Garattini S .BMJ 2010, 340: 842-3), la EMA todavía no publica si el medicamento ha sido aprobado o no por mayoría, ni las razones o información aportada por los expertos que han votado en contra. No se conocen los informes iniciales ni las aportaciones o réplicas a los mismos aportados por el fabricante, ni se tiene acceso a la información original aportada por el mismo.

Las oportunidades de mejora son evidentes (Ver cuadro del artículo de Garattini S ,BMJ 2010, 340: 842-3). Ver página siguiente.

Europe's opportunity to open up drug regulation

How the European health directorate could improve drug regulation

- More rigorous evidence of efficacy—all drugs should have proved benefit in studies that use clinical end points over an adequate length of time
- Greater transparency about evidence used to make decisions
- Establish a European-wide network for post-marketing pharmacovigilance to detect signals of toxicity¹² or lack of efficacy²—the results should be evaluated by a different body from that which granted the marketing authorisation, which might feel bound by its previous decision
- Newly approved medicines should have better efficacy or safety than available ones
- The European Commission should fund independent studies to support data produced by drug companies and explore further clinical potential of drugs with no commercial appeal but public health value⁴
- The EC should cover the EMA budget so that it is not reliant on the fees paid by drug companies

Ref: Garattini S, Bertele V: Europe's opportunity to open up drug regulation. BMJ 2010, 340: 842-3

En este sentido, la agencia americana FDA, presenta mayor transparencia que la EMA en aspectos muy significativos.

Comparación de la regulación en Europa y Estados Unidos

Ref: Garattini S, Bertele V: Europe's opportunity to open up drug regulation. BMJ 2010, 340: 842-3

Comparison of the European and US regulatory systems	
	EU (EMA)
Register of ongoing and completed clinical trials	Not accessible
Drug information held by agency	Not accessible
Records of meetings with industry	Not available
Minutes of advisory committee meetings	Not available
Statements of the minority	Not available
Proportion of agency's budget covered by industry	About 70% ⁶
Comparison of the European and US regulatory systems	
	US (FDA)
Register of ongoing and completed clinical trials	Accessible
Drug information held by agency	Accessible according to Freedom of Information Act
Records of meetings with industry	Available
Minutes of advisory committee meetings	Available
Statements of the minority	Available
Proportion of agency's budget covered by industry	About 20% ⁷

2.2. Ministerio de Sanidad y Consumo

ente el procedimiento administrativo para la inclusión de un nuevo medicamento en el catálogo del SNS incluye las siguientes fases:

El paso inicial es la autorización de comercialización por la **Agencia Española del Medicamento (AEM)** de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad y calidad. En esta fase debe demostrarse que el nuevo producto es mejor que un placebo o no inferior a un producto existente, no aplicándose consideraciones económicas. Si es un medicamento ya autorizado a nivel central por la **Agencia Europea del Medicamento (EMA)**, el procedimiento iniciado de la AEM suele ser rápido.

A continuación, si el titular solicita la financiación pública, la **Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCBF)** del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad decide si el producto es de interés para su inclusión en la lista de los financiados por el SNS.

El siguiente paso es la fijación del precio máximo por la **Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM)**.

Finalmente, para productos hospitalarios y de elevado coste existe la posibilidad de otros mecanismos (realización de concursos de adquisición, negociación de descuentos o condiciones especiales como acuerdos de riesgo compartido) que tienen como finalidad reducir el precio por debajo del fijado por la CIPM.

Ref: Rovira J, Gómez P, Del LLano J, Recalde JM, Elliott K. *Política farmacéutica española: ¿qué rol juega la evaluación económica. Monografías de Política y Gestión, Fundación Gaspar Casal. 2013* (http://www.fqcasal.org/fqcasal/publicaciones/Monog_Evaluacion_Economica-1.pdf)

Más recientemente, el Real Decreto Ley 16/2012 de 20 de abril de 2012¹¹ ha introducido nuevas modificaciones en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud y en la Ley 29/2006. Así, se establece que el Ministerio de Sanidad deberá realizar anualmente una evaluación de costes de aplicación de la cartera común; que en el desarrollo de la cartera común se tendrá en cuenta consideraciones de eficacia y eficiencia; y que las nuevas técnicas, tecnologías y procedimientos serán sometidas con carácter preceptivo y previo a la evaluación por parte de la **Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (REETS)**.

Del mismo modo, para la decisión de financiación de nuevos medicamentos se tendrá en cuenta el análisis coste-efectividad, además del impacto presupuestario y la innovación aportada para modificar o mejorar el curso de la enfermedad.

La CIMP fijará motivadamente y conforme a criterios objetivos los precios de financiación del SNS de medicamentos y productos sanitarios para prescripción, teniendo en consideración los informes elaborados por el **Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica (CAFPF)** del SNS. Dicho comité, se constituye como el organismo científico-técnico que proporcionará asesoramiento y consulta sobre la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la CIPM, estando compuesto por siete miembros designados por Ministerio de Sanidad entre personas de reconocido prestigio y con trayectoria acreditada en evaluación fármaco-económica..

El precio del medicamento por parte de la DGCBF y la CIPM se establece basándose en la documentación aportada por la compañía farmacéutica, según un baremo de márgenes comerciales y de costes de producción e investigación. Hasta el momento, la decisión sobre el precio y las condiciones de financiación de los medicamentos se realiza sin que formalmente se incorporen análisis fármaco-económicos ni estudios de economía de la salud.

En nuestro país la mayor parte de los medicamentos son financiados total o parcialmente por el sistema público de salud. De hecho, salvo en contadas excepciones, el registro del medicamento y su inclusión como medicamento financiado son simultáneos, y no tienen en cuenta qué aporta de nuevo el fármaco ni su valor terapéutico comparado con las alternativas disponibles.

Desde la entrada en vigor del RD 16/2012, la DGCBF y la CIPM, deciden de forma más selectiva sobre incorporación del nuevo medicamento en tres aspectos:

- Financiación o no
- Condiciones de uso o indicaciones para el SNS (distintas a la ficha técnica)
- Precio para el SNS

La difusión de las decisiones de la DGCBF y la CIPM entre las diferentes estructuras y centros asistenciales del SNS es muy limitada o inexistente, pendiente de que se establezcan los canales adecuados. También hay un retraso considerable entre la autorización de la EMA de un nuevo medicamento y la publicación de ficha técnica y la evaluación del mismo para establecer si es financiable por el SNS y sus condiciones de uso.

A continuación se revisa la legislación publicada los últimos años en este ámbito

2.2.1. “Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español” 2004 y “Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios” 2006.

El plan estratégico fue presentado por el Ministerio de Sanidad en noviembre de 2004, estableció diferentes medidas para mejorar tanto las necesidades informativas y de coordinación, como las condiciones de financiación de los nuevos medicamentos. La mayoría de estas medidas están contempladas en la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios del año 2006.

Entre las medidas contempladas, se encontraban:

1-En el ámbito de la Agencia Española del Medicamento:

- a-Creación del “Comité Técnico de Información”.
- b-Creación del “Comité de Evaluación de la Utilidad Terapéutica de los nuevos fármacos”, con una red de colaboradores externos, propuestos por cada Comunidad Autónoma (CCAA).
- c-Aprobación de un código ético.

2-Fijación del precio de los medicamentos:

- a-Clasificación de los nuevos medicamentos en función de su relevancia terapéutica, y fijación de los precios de los medicamentos de forma acorde a dicha clasificación.
- b-Los fármacos catalogados como innovación excepcional o de interés terapéutico relevante serán financiados automáticamente. Los fármacos que no supongan ninguna aportación se incluirán en la financiación con un precio similar o menor que el del medicamento de referencia.

3-Información y promoción de medicamentos:

- a-Edición de un vademécum de medicamentos con la colaboración de organizaciones profesionales y sociedades científicas para ofrecer a los profesionales una información objetiva y actualizada.
- b-Se propondrá un plan para la formación de los médicos en el uso racional de los medicamentos.

4-Calidad de la prescripción médica:

- a-Creación de un sistema de información sobre medicamentos basado en la evidencia científica.
- b-Implantación un plan de acciones formativas en materia de innovaciones terapéuticas y medicamentos genéricos.

Sin embargo hasta el momento (2012) la mayor parte de los puntos mencionado no se han desarrollado y por tanto no han tenido consecuencias prácticas.

2.2.2. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

Las Agencias reguladoras autorizan el medicamento para una indicación clínica determinada y hasta el día de hoy, las agencias tienen un papel muy limitado para actualizar las indicaciones una vez que el fármaco está en el mercado, circunscribiéndose en general a modificaciones relacionadas con nuevos datos de seguridad

El uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas o fuera de ficha técnica es muy frecuente en algunos grupos de fármacos. Los datos que avalan el uso de medicamentos en condiciones no reflejadas en la ficha técnica no son siempre iguales. En unos casos el uso fuera de indicación carece de soporte científico, no se dispone de datos suficientes de seguridad o implica la utilización de tratamientos que no resultan coste-efectivos; sin embargo, en otros casos, está plenamente justificado pero, a pesar de disponer de evidencias adecuadas, no existe un interés comercial para la realización de los estudios y trámites necesarios para obtener la autorización de las agencias.

La publicación del **Real Decreto 1015/2009**, supone una modificación en aspectos relacionados con el uso de medicamentos en el sistema sanitario español, especialmente en la aplicación del Capítulo III, en el **“Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”**, tanto en los conceptos como en los requerimientos.

Según el Real Decreto, la responsabilidad del uso de medicamentos en condiciones diferentes de las aprobadas queda reducida al ámbito del médico, no requiriéndose aprobación de AEMPS, ya que las agencias no tienen la misión de regular la práctica médica. Pero los hospitales se han dotado de diferentes medios para establecer una política de utilización de medicamentos, en los que tiene un papel primordial las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT), que son las responsables de promocionar el uso seguro, efectivo y eficiente de la medicación utilizada en un hospital. Por este motivo consideramos que es necesario que la CFT establezca, mediante unos procedimientos normalizados de trabajo, cómo se va a realizar y supervisar la utilización de medicamentos en condiciones distintas de las autorizadas en cada hospital.

En el artículo 13, especifica que el uso se limitará a situaciones en las que se carezca de **“alternativas terapéuticas autorizadas”** para un determinado paciente, lo que permite limitar el uso en casos en

los que se proponga un uso inadecuado de los medicamentos en condiciones no autorizadas, pero hacer una lectura que permita el uso de medicamentos en condiciones no contempladas en la ficha técnica, si se dispone de datos de una mayor eficacia, una menor toxicidad o mayor eficiencia que alguna otra alternativa autorizada, es más sutil y está sujeto a interpretación.

La referencia a “alternativas terapéuticas autorizadas” y no a “medicamentos autorizados”, es un matiz fundamental que amplía las interpretaciones, dando cabida a la utilización de medicamentos no autorizados en los casos en los que exista mayor evidencia de eficacia, seguridad o eficiencia. Si se especificara “medicamentos autorizados” no habría duda de que existiendo uno autorizado en España no se podría utilizar otro, pero el concepto de “alternativa terapéutica” es más amplio y lleva implícita la existencia de un algoritmo o protocolo que define o priorice el uso de una alternativa terapéutica sobre otra. Por esta razón, en la misma frase, se puede leer *“respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamentos y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario”*. Es decir, la alternativa y el orden en la alternativa la establece el protocolo asistencial, de ahí que en este Real Decreto se **potencie de forma inusual a nivel normativo la existencia de un protocolo asistencial**. (Delgado O et al Farm Hosp. 2009)

Es actualmente, y no antes, es cuando tenemos la posibilidad de definir en un protocolo las alternativas terapéuticas a considerar en un tratamiento, y que deben ser seguidas por los médicos de la institución. Esto no era posible anteriormente, porque no existía esta obligación y porque la solicitud era sistemáticamente negada por la AEMPS en el caso de existir medicamentos autorizadas en España, aunque existiera menor evidencia o un aumento de costes injustificado desde el punto de vista de resultados clínicos en el paciente. Así pues se reconoce el papel de los protocolos terapéuticos asistenciales definidos por el centro hospitalario, lo que sin duda permite potenciar el papel de las CFT, como principal instrumento formal para la elaboración y aprobación de los mismos.

Es importante que se apliquen los criterios de elección y posicionamiento de un medicamento, y ello independiente de si es indicación contemplada en ficha técnica o no. Hay que priorizar el beneficio del paciente y de la sociedad, y el RD permite seguir y reforzar la aplicación de los criterios básicos de la utilización de medicamentos, incluyendo la eficiencia. (Delgado O et al Farm Hosp. 2009)

El grupo GENESIS tiene publicado un procedimiento

para la utilización de medicamentos en condiciones Fuera Ficha Técnica, de forma que se garantice una utilización de medicamentos segura, basada en la evidencia y coste-efectiva. Se contempla la modalidad de solicitud, evaluación y aprobación de un tratamiento individualizado por paciente y la modalidad de solicitud y aprobación de un protocolo terapéutico asistencial. (ver anexo de este cuaderno de apuntes) http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf

2.2.3. El Real Decreto Ley 9/2011 de 19 de agosto

El Real Decreto Ley 9/2011, introdujo algunas novedades y cambios a la situación actual. En primer lugar, estableció que una vez autorizado y registrado un medicamento, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad mediante resolución motivada decidiría, antes de su comercialización, la inclusión (y su modalidad) en la prestación farmacéutica del SNS. Asimismo, estableció los criterios a tener en cuenta para obtener la financiación, recogidos en el artículo 89 de la Ley 29/2006:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos. Ganancia terapéutica significativa
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica, e impacto presupuestario en el SNS.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas de menor precio o inferior coste de tratamiento para las mismas indicaciones.
- f) Grado de innovación del medicamento.

El citado decreto introducía explícitamente una referencia a la utilización de criterios de coste efectividad en el procedimiento de decisión. La CIPM debería tener en consideración los informes de evaluación elaborados por la AEM, así como los informes que pudiese elaborar el Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Este Comité, presidido por la entonces denominada Dirección General de Farmacia hoy DGCBF del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), integraría expertos designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de

Salud, a propuesta de las Comunidades Autónomas, de las Mutualidades de funcionarios y del Ministerio.

Durante los aproximadamente ocho meses que estuvo en vigor esta reglamentación, ni se constituyó el citado Comité, ni se remitieron a la CIPM informes desde la AEM ni estos estudios tuvieron un peso específico en la toma de decisiones de precio y financiación de medicamentos.

Ref

Rovira J et al, *Política farmacéutica española: ¿qué rol juega la evaluación económica*. 2013
http://www.fgcasal.org/fgcasal/publicaciones/Monog_Evaluacion_Economica-1.pdf

2.2.4 El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones

Una vez autorizado un medicamento por la EMA, se debe notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la comercialización del mismo. No obstante, si el medicamento pretende ser financiado por el SNS, debe contar con la aprobación y el precio de la unidad responsable del Ministerio de Sanidad (CIPM y DGCBF).

En el RD 16/2012 se especifica que la financiación de medicamentos y productos sanitarios en el SNS, esté presidida por los criterios de evidencia científica de coste-efectividad y por la evaluación económica, con consideración del impacto presupuestario, en la que se tenga en cuenta un esquema de precio asociado al valor real que el medicamento o producto sanitario aporta al sistema.

También indica que es momento, por tanto, de sentar las bases para un análisis exhaustivo de los beneficios que un nuevo medicamento o producto sanitario aporta a la sociedad en general y al tejido socioeconómico español en particular a la hora de decidir sobre sus condiciones de financiación por el Sistema Nacional de Salud.

El RD 16/2012 incorpora enunciados positivos respecto al ámbito de uso racional y eficiente de medicamentos, que incluyen generación de criterios de financiación selectiva y fijación de precios, definición de protocolos y apoyo de sistemas de prescripción con ayudas.

“La inclusión de medicamentos en la financiación del Sistema Nacional de Salud se posibilita mediante la financiación selectiva y no indiscriminada teniendo en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y, concretamente, los siguientes:”

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías para las que resulten indicados.
- b) Necesidades específicas de ciertos colectivos.
- c) Valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación coste-efectividad.
- d) Racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud.
- e) Existencia de medicamentos u otras alternativas terapéuticas para las mismas afecciones a menor precio o inferior coste de tratamiento.
- f) Grado de innovación del medicamento

“Para la decisión de financiación de nuevos medicamentos, además del correspondiente análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, se tendrá en cuenta el componente de innovación, para avances terapéuticos indiscutibles por modificar el curso de la enfermedad o mejorar el curso de la misma, el pronóstico y el resultado terapéutico de la intervención y su contribución a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud si, para un mismo resultado en salud, contribuye positivamente al Producto Interior Bruto”.

“La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos tendrá en consideración los análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario”

En el RD se describen los organismos sobre los que se basará la evaluación:

-La "Comisión Interministerial de precios de los medicamentos" (CIPM)

-La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo ((DGCBF).

El precio del medicamento y las condiciones de financiación y prescripción dentro del sistema público de salud, se deciden en la CIPM con el soporte técnico de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo (DGFyPS), que es la que formalmente las autoriza.



1-Inclusión en la prestación del SNS

-Decisión de inclusión o no del medicamento en el SNS

-Decisión de que indicaciones de las contempladas en Ficha Técnica se deben incluir en la prestación del SNS

2-Precio del medicamento

-Establece el precio de financiación para el SNS (distinto de precio industrial o "notificado" por el laboratorio)

3-Condiciones de prescripción

-Reservas singulares de prescripción para el Visado

El precio del medicamento se establece basándose en la documentación aportada por la compañía farmacéutica, según un baremo de márgenes comerciales y de costes de producción e investigación. Se comparan con precios de otros países. Hasta el momento, la decisión sobre el precio y las condiciones de financiación de los medicamentos se realiza sin que formalmente se incorporen análisis fármaco-económicos ni estudios de economía de la salud.

Es de resaltar también la falta de información y transparencia que en los últimos meses se ha observado en las decisiones de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos (CIPM). Tras cinco años en los que las actas de la CIPM se publicaban en la web del ministerio, actualmente no son accesibles (Mayo 2013)

-Comite Asesor de la Prestacion Farmaceutica del SNS (No constituido)

Se establece que la CIPM que tendrá en consideración los informes del "**Comite Asesor de la Prestacion Farmaceutica del SNS**" de 7 miembros designados por el ministerio. Dicho comité, se constituye como el organismo científico-técnico que proporcionará asesoramiento y consulta sobre la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la CIPM, estando compuesto por siete miembros designados por MSSI entre personas de reconocido prestigio y con trayectoria acreditada en evaluación fármaco-económica. En sus sesiones podrán participar miembros del "**Comite de evaluadores del organo competente en materia de medicamentos**" que hayan elaborado las evaluaciones de los medicamentos objetos de debate,

Hasta el momento ni el Comité asesor de la prestación farmacéutica ni los Comités de Evaluadores se han constituido (mayo 2013)

-Red Española de Agencias de ETS

El RD 16/2012 establece una "**Red Española de Agencias de ETS**", y dice que será preceptivo que la incorporación de nuevas tecnologías a la Cartera de servicios.

Evaluará el contenido de la cartera común de servicios del SNS, así como las nuevas técnicas, tecnologías y procedimientos. Coordinada por el Ministerio de Sanidad y con presidencia rotatoria, esta red integrará todas las agencias y unidades de evaluación de tecnologías sanitarias existentes en España. El objetivo es que trabajen como una entidad única, coordinadora y generadora de información basada en la evidencia científica para la toma de decisiones en el SNS. Entre sus funciones, estará la de colaborar en la actualización y mejora de la cartera básica de servicios del SNS. Para ello, elaborará informes a petición de la (DGCBF) para la inclusión, exclusión o modificación de las condiciones de uso de técnicas, tecnologías y procedimientos..

Se ha constituido formalmente pero parece que su objetivo principal será la evaluación de tecnologías sanitarias, no habiéndose definido hasta el momento cual será su papel en la evaluación de medicamentos. De hecho las Agencias de ETS españolas han realizado sólo ocasionalmente evaluaciones de medicamentos, no siendo el ámbito de la evaluación de nuevos medicamentos donde han llevado a cabo su mayor aportación

-Comision responsable de los protocolos terapeuticos

El RD 16/2012 expone que deberá contarse a nivel de comunidad autónoma de una "**Comision responsable de los protocolos terapeuticos**" u otro órgano colegiado equivalente. Deberán haberse constituido de acuerdo a la normativa aplicable en la comunidad autónoma, dispondrán de un manual de procedimiento que garantice la calidad de sus decisiones e informaran al órgano competente de la consejería. Deberán autorizar las prescripciones de todos. Fuera ficha técnica.

-Se define también Protocolos asistenciales de carácter básico **establecidos por el Ministerio** en "coordinación con las CCAA"

En resumen, lo importante es la concreción de mecanismos y procedimientos para el desarrollo de RD 16/2012, para que no quede en papel como ha ocurrido con las disposiciones anteriores como la Ley de Garantías y Uso racional del 2006 y el RD 9/2011.

De momento, y después de más de un año desde su publicación, el desarrollo del mismo deja mucho que desear.

2.3. Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas

En un tercer nivel, las CCAA incluyen en sus presupuestos el gasto de medicamentos y gestionan los recursos disponibles (desde hace años en el caso de las CCAA históricas con la sanidad transferida, y tras la desaparición del INSALUD en el año 2002, en el resto de CCAA).

Las Consejerías de Salud son las encargadas de la distribución y adjudicación del presupuesto, y, junto con los organismos responsables de la gestión del sistema sanitario público de cada CCAA, mantienen sistemas de información y seguimiento de la prescripción, y toman iniciativas para gestionar y racionalizar el uso de los medicamentos.

En la mayoría de CCAA se dispone de centros de referencia dedicados a la evaluación de nuevos fármacos, en los que se define el grado de innovación terapéutica aportado. Estos centros de documentación e información publican boletines e informes orientados preferentemente a atención primaria. También aplican programas de calidad de la prescripción que se basan en establecer indicadores que incentivan el que se usen fármacos con eficacia bien documentada, buen perfil de seguridad y evitando asociaciones irracionales de principios activos, así como promoviendo el uso de especialidades genéricas.

Sin embargo, el hecho de tener poca capacidad de decisión sobre los dos niveles anteriores (autorización, financiación y condiciones de prescripción), dificulta el que las CCAA puedan implantar de forma eficaz una política de medicamentos con criterios de racionalidad y eficiencia.

En la actualidad las CCAA están creando estructuras y normativas para la regulación de los procesos de evaluación de medicamentos, aspecto que se ha intensificado durante el año 2011 y 2013 con la publicación de nuevas normativas (Tablas A y B). Hay normativas exclusivas sobre medicamentos en situaciones especiales, otras que tratan de evaluar utilidad terapéutica y la mezcla de las dos. Algunas de estas iniciativas han sido impugnadas y llevadas a los tribunales (Aragón, Madrid) por los representantes de la industria.

<p>Tabla A Nuevas Normativas autonómicas 2011-2013: Acceso completo directo a normativas de comunidades autónomas y servicios de salud en Génesis: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/legislacion_1.htm</p>
MURCIA

Boletín Oficial de la Región de Murcia

Orden de 26 de julio 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social (Boletín Oficial de la Región de Murcia Núm 182, martes 7 de agosto de 2012)



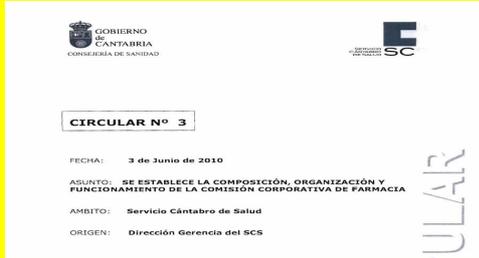
[Creación del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.](#)

PRINCIPADO DE ASTURIAS
Gobierno del Principado de Asturias



[Circular sobre Guía de Inclusión de Nuevos Fármacos](#)

CANTABRIA
Gobierno de Cantabria. Consejería de Sanidad



[Circular nº 3 de 3 de junio de 2010 por la que se establece la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Corporativa de Farmacia](#)

Conselleria de Sanitat. Valencia
Diario Oficial de la Comunitat Valenciana 2010-2011



[DECRETO 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud](#)

ORDEN 1/2011, de 13 de enero de la Conselleria de Sanidad (DOCV Núm. 6.448, viernes 28 de enero de 2011)

[De ordenación de los procedimientos de evaluación de productos farmacéuticos, guías y protocolos farmacoterapéuticos interactivos, medicamentos de alto impacto sanitario y/o económico y](#)

observatorios terapéuticos en la Agencia Valenciana de Salud

RESOLUCIÓN de 28 de enero de 2011, de la Gerencia de la Agencia Valenciana de Salud (DOCV Núm. 6.459, lunes 14 de febrero de 2011)

Por la que se aprueba el protocolo normalizado de trabajo para la evaluación de novedades terapéuticas y la estructura de los informes técnicos de evaluación.

Por la que se aprueba el formulario de evaluación de guías y protocolos interactivos.

Por la que se aprueba el formulario de solicitud de declaración de un medicamento de alto impacto sanitario o económico y de solicitud de inclusión de un medicamento en una guía farmacoterapéutica.

Tabla B

Normativas autonómicas 2009-2010:
Acceso completo directo a normativas de comunidades autónomas y servicios de salud en Génesis:

http://genesis.sefh.es/Enlaces/legislacion_1.htm

Boletín Oficial de Aragón

Orden del 22 de Octubre 2009 (BOA Nº 23 de 17 de noviembre de 2009)

Constitución y funcionamiento de la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón



Instrucción de 18 de febrero de 2010 del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón en desarrollo de lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Servicio Andaluz de Salud

Resolución 7 de Agosto 2009

Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros de Servicio Andaluz de Salud



Resolución de 5 de abril de 2010

Ordenación de la prescripción y dispensación de tratamientos para la esclerosis múltiple en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud

Conselleria de Sanitat. Valencia

7 de Agosto 2009

Instrucciones Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Agencia Valenciana de Salud en relación al desarrollo del Real Decreto 1015/2009 1015/2009



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

INSTRUCCIONES DEL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS DE LA AGENCIA VALENCIANA DE SALUD EN RELACION AL DESARROLLO DEL REAL DECRETO 1015/2009, DE 19 DE JUNIO, POR EL QUE SE REGULA LA DISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.

DECRETO 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud.

Boletín Oficial del País Vasco

Orden BOPV Nº. 232, 2 de diciembre de 2004, Decreto BOPV 13 Junio 2007.

Procedimiento para la incorporación de tecnologías sanitarias en la práctica asistencial del sistema sanitario de Euskadi

<p>Xedapen Orokorrak</p> <p>OSASUN SAILA</p> <p>ZK-6312</p> <p>AGINDUA, 2004ko azaroaren 12koa, Osasun sailburuarena. Euskadiko sistema sanitarioaren praktikak aztertzearen osasun-ekologikoki sustatzearen buruzko erabakia.</p>	<p>Disposiciones Generales</p> <p>DEPARTAMENTO DE SANIDAD</p> <p>Nº-6312</p> <p>ORDEN de 12 de noviembre de 2004, del Consejero de Sanidad, por la que se establece el procedimiento para la incorporación de tecnologías sanitarias en la práctica asistencial del sistema sanitario de Euskadi.</p>
---	--

Red de Comités de Información y Evaluación de Medicamentos (Decreto BOPV de 13 de junio de 2007)

Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid

Orden 851/2009, de 30 de noviembre (B.O.C.M. Núm 286, miércoles 2 de diciembre de 2009).

Creación del Consejo Asesor de Farmacia de la Comunidad de Madrid



Servei Càtala de la Salut

PASFTAC

Programa de evaluación, seguimiento y financiación de tratamientos de alta complejidad. Resolución 10 de noviembre de 2008:

Creación del Programa de evaluación, seguimiento y financiación de los tratamientos de alta complejidad (PASFTAC)

-CAMUH:
Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Hospitalario

-CATFAC:
Consejo Asesor de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad

-COPIF:
Comité de aprovisionamiento y financiación de tratamientos de alta complejidad
Resolución creación COPIF (Marzo 2009)



-CAEIP:

Comisión de Evaluación e impacto presupuestario
Procedimientos normalizados CAEIP (Sep 2009)

-PHFMHDA: (Octubre 2010)
Instrucció 04/2010. Creación del Programa de Armonización farmacoterapéutica de la medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (PHFMHDA)

Boletín Oficial de Navarra

ORDEN FORAL 1/2010, de 4 de enero, de la Consejera de Salud (Boletín Nº 17-8 febrero de 2010)

Creación de una Comisión Asesora Técnica para el Uso

Racional de los Medicamentos

BOLETÍN Nº 17 - 8 de febrero de 2010

1. Comunidad Foral de Navarra
1.2. AUTORIDADES Y PERSONAL
1.2.1. Ceses, nombramientos y otras situaciones

ORDEN FORAL 1/2010, de 4 de enero, de la Consejera de Salud, por la que se crea una Comisión Asesora Técnica para el Uso Racional de los Medicamentos.

La utilización de medicamentos dentro y fuera de los centros sanitarios tiene una gran importancia, tanto desde el punto de vista de la seguridad del paciente, ya que las reacciones adversas por medicamentos son una de las formas más comunes de intoxicación, como desde el punto de vista económico, ya que el gasto en medicamentos llega a sobrepasar el 25 por cien del gasto sanitario del sistema sanitario público de Navarra.

Diario Oficial de Galicia

Orde do 9 de abril de 2010 (DOGA Nº 71, venres 16 de abril de 2010)

Composición, organización e funcionamento da Comisión Autónoma Central de Farmacia e Terapéutica.

Instrucción 4/2010 de 26 de abril. Inclusión de medicamentos de alto impacto sanitario, social y económico, nas guías farmacoterapéuticas das institucións sanitarias do servizo Galego de Saúde

PNT Comisión Autónoma Central de Farmacia e Terapéutica (CACFT)



Boletín Oficial de La Rioja

Orden 5/2008, de 5 de junio (Boletín Oficial de la Rioja Núm 79, sábado 14 de junio de 2008)

Creación de la Comisión de Farmacia del Área de Salud de la Rioja y se regula su composición y funciones

Orden 4/2010, de 1 de julio de 2010 (Boletín Oficial de la Rioja Núm 81, miércoles 7 de julio de 2010)

Se modifica la Orden 5/2008, de 5 junio, por la que se crea la Comisión de Farmacia del área de Salud de la Rioja y se regula su composición y funciones

Boletín Oficial de la Rioja Núm 110, miércoles 8 de septiembre de 2010

Resolución del Consejero de Salud, por la que se desarrolla la disponibilidad de determinados medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas en sus fichas técnicas

**2.4. Informes de Posicionamiento Terapéutico
Comisión Pemanente de Farmacia del Consejo
Interterritorial de Sanidad. 2013**

Proyecto de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos (2013)

Se trata de un proyecto que se encuentra pendiente de aprobación. Según se indica en las propuesta iniciales el objetivo de la propuesta es el establecimiento de un marco de trabajo conjunto entre DGCBF, CCAA y la AEMPS para la realización de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos de uso humano, que han de servir como una de las bases para la financiación selectiva

y, en su caso, fijación del precios de los mismos y también como referencia para cualquier actuación relacionada con la adquisición y promoción del uso racional de los mismos.

Entre otros se plantea elaborar de oficio los informes de posicionamiento terapéutico de todos los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado en el periodo de tiempo transcurrido entre la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y la resolución de autorización de la Comisión Europea.

También se propone elaborar de oficio los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos autorizados por procedimiento nacional por reconocimiento mutuo que supongan nuevas moléculas en el periodo de tiempo transcurrido entre la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH) de la AEMPS y la resolución de autorización por parte de la Agencia, así como los informes de posicionamiento terapéutico de aquellos medicamentos ya autorizados y comercializados que se estimen convenientes, a juicio de la Comisión Permanente de Farmacia, por su alto impacto sanitario o económico.

Se basa en la formación de un grupo técnico "GCPT" (Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico), coordinado por la AEMPS y con la participación de las CCAA y la DGCSB. (ver tabla).

<p>Proyecto Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos Pendiente de redacción definitiva y aprobación definitiva (Abril 2013)</p>
<p>Comisión Permanente de Farmacia</p> <p>Aprueba los llamados "informe de posicionamiento terapéutico"</p>
<p>"GCPT" (Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico) Coordinado por la AEMPS Elabora "informes de posicionamiento terapéutico"</p> <p>Composición: -Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS -El secretariado de la AEMPS -Un representante de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios -Un representante (hasta 17) de cada una de las CCAA</p> <p>Reunión por teleconferencia 1 vez al mes</p> <p>En base a "grupos" (uno por CCAA y uno de la AEMPS) que pueden actuar como "ponentes". El grupo AEMPS siempre como "coponente"</p> <p>Grupo de redacción de los informes: Ponente (elige max 3 miembros) Coponente (elige max 2 miembros) 2 CCAA (elige max 1 por CCAA)</p>

Expertos (se eligen máx 5 miembros)

Procedimiento y normas editoriales: Las establecerá y aprobará por mayoría el GCPT

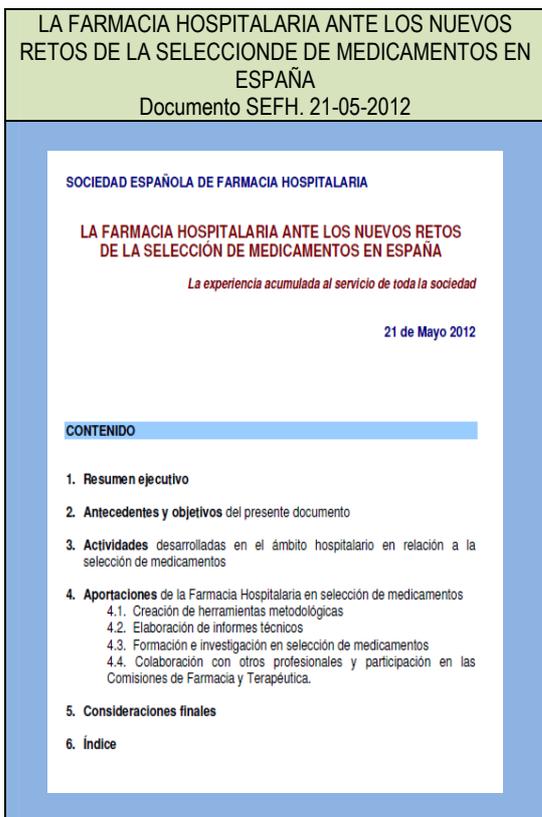
Uno de los puntos más debatido ha sido la incorporación o no de la evaluación económica en dichos informes.

Actualmente (abril 2013) se dispone de 4 “informes de posicionamiento terapéutico” publicados directamente por la AEMPS, con una estructura muy diversa.: Ipilimumab; aclidinio; nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular y el de boceprevir y telaprevir en infección VHC



2.5 Propuestas del Grupo GENESIS DE LA SEFH

EL Grupo GENESIS y la SEFH ha difundido cuales son sus propuestas en relación al RD 16/2012,.



http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlacs/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf

En mayo de 2012 publicó el documento “LA FARMACIA HOSPITALARIA ANTE LOS NUEVOS

RETOS DE LA SELECCIÓN DE DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA”, en el que expresa:

-Su firme **apoyo al desarrollo de estrategias de financiación selectiva**, que estén basados en criterios objetivos de evaluación y en procedimientos transparentes, y en criterios objetivos de de evaluación transparentes, entre ellos criterios de coste-efectividad.

-La **necesidad de armonizar esta iniciativa con la actividad llevada a cabo en los hospitales** por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y con las distintas iniciativas autonómicas.

-El **ofrecimiento del colectivo de farmacéuticos de hospital**, como profesionales con capacitación específica y experiencia contrastada, para participar en aquellos órganos técnicos que se determinen para el desarrollo de políticas de financiación selectiva en nuestro país, poniendo a disposición las **herramientas metodológicas** desarrolladas en los hospitales los últimos años.

También ha presentado sus propuestas en múltiples ámbitos profesionales y de los medios, como las siguientes:

Clopés A, Puigventós F. **Evaluación de medicamentos en España. Racionamiento o racionalidad. ¿a donde vamos?** Gestión Clínica y Sanitaria. 2011; 13 (2): 43-5.
<http://www.fundsis.org/docs/Revista-de-Gestion-Clinica-y-Sanitaria-48.pdf>

Eduardo López Briz, Mª Dolores Fraga, Francesc Puigventós, Roberto Marín, Ana Clopés⁵, en nombre del grupo GENESIS de la SEFH: **La evaluación de medicamentos y los seis servidores de Kipling** (La regulación de la prestación farmacéutica hoy en España: la opinión de GENESIS contrapunteada por tres voces independientes) Boletín Economía y Salud Mar 2013
<http://www.aes.es/boletines/news.php?idB=17&idN=1255>

2.5. Instituciones sanitarias de las áreas asistenciales.

En resumen, el resultado del sistema de regulación en los niveles anteriores es una oferta muy amplia de medicamentos que llega a los distintos niveles asistenciales. El registro de un nuevo medicamento garantiza su calidad, seguridad y eficacia; sin embargo, esto no implica que el nuevo fármaco suponga una aportación relevante en la clínica, ni que el fármaco sea coste/ efectivo o que su perfil de seguridad a largo plazo esté establecido.

En general los tres niveles anteriores funcionan de una forma relativamente independiente. Existe poca responsabilidad compartida y no se establecen mecanismos comunes que ayuden a racionalizar el uso de los medicamentos desde un punto de vista de efectividad, uso apropiado y eficiencia.

La información y las decisiones tomadas en cada nivel no circulan ni se difunden de forma adecuada.

Por todo ello, tanto los hospitales como atención primaria siguen teniendo un papel clave en la implantación y desarrollo de procesos de selección de medicamentos.

3. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN LOS CENTROS ASISTENCIALES

3.1. *Ámbito de la Atención Especializada*

En los hospitales la evaluación y selección de nuevos fármacos a incluir en la Guía Farmacoterapéutica del centro (GFT) se ha llevado a cabo en el ámbito de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT), operativas desde hace años en la práctica totalidad de los hospitales españoles. La necesidad de inclusión se valora teniendo en cuenta la población atendida y el valor relativo del fármaco, y se incorporan también a la decisión criterios farmacoeconómicos y de eficiencia respecto a las alternativas terapéuticas disponibles.

Inicialmente las GFT de los hospitales estaban dirigidas a los pacientes ingresados en el hospital. Sin embargo, en la actualidad, la tendencia actual a integrar las áreas sanitarias en gerencias únicas, incluyendo la asistencia especializada y la primaria, así como la implantación de circuitos documentales y de información para la continuidad asistencial del paciente, genera que los sistemas y criterios de evaluación entre especializada y primaria sean comunes.

La evolución del sistema sanitario ha hecho que las GFT contemplen:

- Los medicamentos que se dispensan en las unidades de pacientes externos del servicio de farmacia.
- Los medicamentos incluidos en los programas de intercambio terapéutico (PITs).
- Los medicamentos de prescripción en la atención especializada/primaria (ver apartado 3.2).
- Guías Farmacoterapéuticas marco (o interniveles) (ver apartado 3.2).
- Los medicamentos para pacientes en Centros Geriátricos y Sociosanitarios dependientes del hospital.

-Las CFT en los hospitales del estado español

Según un estudio realizado el año 2008 en el que participaron 200 hospitales de todas las comunidades autónomas del estado español en todos los hospitales se dispone de una CFT. El 99.5% disponen de Guía Farmacoterapéutica y el 71.0% de Guía o Programa de Intercambio Terapéutico. El 91.0% de los hospitales disponen de un documento donde se define la misión, objetivos y funciones de la CFT. Un 86.0% dispone de un reglamento interno y un 59.5% de un procedimiento normalizado de trabajo. En los parámetros anteriores no hay diferencias por tamaño de hospital ni por su carácter docente o público. (Puigventós F, Santos-

Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci.* 2010; 32(6):767-75).

El número medio de participantes en las CFT es de 11,8. Su composición profesional puede verse en la tabla.

Composición de las CFT. Número medio de profesionales por áreas y servicios hospitalarios.				
Estudio Génesis (Dic 2007-Ene2008)				
	Global de Hospitales (n:200)		Hospitales de ? 500 camas (n:62)	
	Media	DE	Media	DE
Total CFT	11.84	3.82	14.08	3.50
Composición detallada				
Farmacia Hospitalaria	1.82	0.84	2.23	0.80
Área Médica	2.91	1.95	3.90	2.10
Medicina Interna	1.17	0.77	1.26	0.71
Hematología	0.31	0.49	0.48	0.50
Oncología	0.28	0.48	0.49	0.50
Cardiología	0.26	0.47	0.34	0.57
Área Quirúrgica	1.15	0.94	1.03	0.84
Cirugía general	0.61	0.51	0.61	0.53
Traumatología	0.29	0.47	0.15	0.36
Otros servicios clínicos hospital	3.09	1.75	3.84	1.59
Cuidados Intensivos	0.62	0.53	0.79	0.49
Anestesiología	0.63	0.50	0.67	0.47
Pediatria	0.55	0.56	0.77	0.50
Psiquiatría	0.40	1.12	0.37	0.61
Farmacología	0.15	0.41	0.41	0.62
Dirección del hospital	1.01	0.69	1.05	0.62
Enfermería	1.02	0.81	0.95	0.67
Área de atención primaria	0.53	0.96	0.59	0.86
Otras áreas (\$)	0.32	0.57	0.49	0.60

F. Puigventós et al. Comunicación 54 congreso SEFH Zaragoza 2009

La presidencia de la CFT es desempeñada por un facultativo del servicio de farmacia en el 42.5% de los casos y es el secretario en el 87.5% de las CFT de los centros.

Para ampliar información puede consultarse el estudio: **Situación actual de la estructura, proceso y resultados de la selección de medicamentos en los hospitales españoles** Estudio publicado de forma completa en 2011 y que puede consultarse en la página web de GENESIS-SEFH <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/investigacion/proyectos/fis-2011/FIS2.htm>

-Circuito de la evaluación en el hospital

El circuito común en la mayoría de centros hospitalarios respecto a la inclusión de un nuevo medicamento en la GFT (figura 1), se inicia con la cumplimentación por parte de un facultativo del hospital de un formulario de solicitud de inclusión.

La guía GINF ("Guía para la valoración de inclusión de nuevos fármacos"), desarrollada por los Hospitales Virgen del Rocío de Sevilla, es el modelo de solicitud de inclusión de un medicamento más completo empleado en los hospitales de nuestro entorno. Sigue una metodología similar al de la "Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías" de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, y básicamente pretende asegurar, mediante un cuestionario estructurado que el

solicitante debe cumplimentar, las siguientes afirmaciones:

- 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 al que se destina sea una patología habitualmente atendida en el hospital.
- Que el fármaco tenga una relación coste-efectividad adecuada.

La aportación principal de este tipo de modelo de solicitud es la difusión de los requisitos de rigor y objetividad que se consideran necesarios para que la CFT del hospital proceda a la evaluar el nuevo fármaco, 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. Además, este tipo de modelo de solicitud permite disminuir el número de peticiones de inclusión, ya que sólo se cumplimentan cuando el solicitante tiene pleno convencimiento de la relevancia terapéutica del fármaco. Recientemente, año 2007, se ha publicado una actualización de la Guía GINF, que se adapta mejor a los objetivos señalados (Acceso en la dirección:

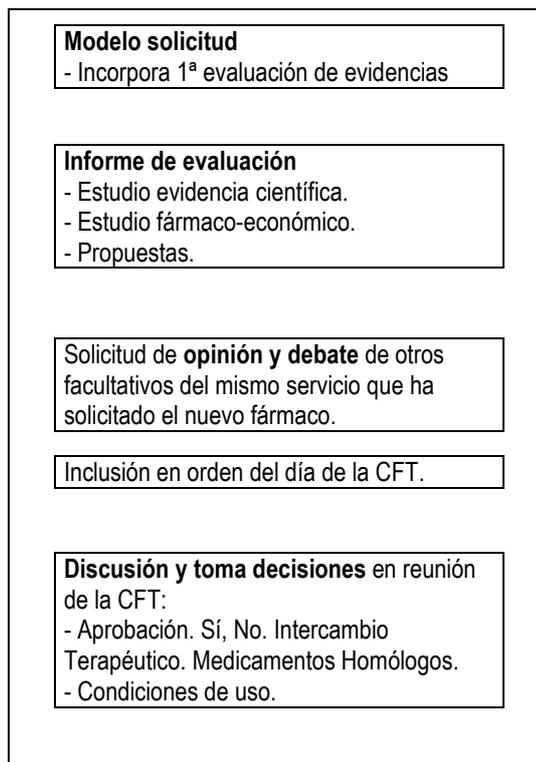
<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/descarga.asp?id=92>)

A continuación se elabora un informe de evaluación y es conveniente que se de difusión para recoger la opinión del solicitante y de los miembros del Servicio relacionado con el nuevo medicamento, para que puedan realizar sus aportaciones. Finalmente se lleva a cabo la discusión y toma de decisiones por parte de la CFT, tras la cual se informa al solicitante de las resoluciones adoptadas, pudiendo reevaluarse la decisión si se considera oportuno (por ejemplo por publicación de nuevas evidencias).

La selección no debe limitarse a decidir de un modo cualitativo sobre la incorporación del nuevo medicamento en un formulario, sino también debe:

- a) Definir su posicionamiento terapéutico y garantizar su empleo en la indicación clínica y condiciones de uso apropiadas. Se debe determinar en qué circunstancias el medicamento presenta ventajas sustanciales sobre las alternativas existentes. Deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:
- Lugar del fármaco en terapéutica.
 - Qué aporta al arsenal terapéutico disponible.
 - A quién aporta ventajas (subgrupos de pacientes).
 - Qué cuesta su incorporación.

Figura 1: Circuito de evaluación y selección en el hospital.



Al revisar el esquema terapéutico previo a la incorporación del fármaco, y las evidencias que le dan soporte, deben tomarse como referencia las Guías de Práctica Clínica (GPC) relativas al problema de salud para el que está indicado el nuevo fármaco. Cuando éstas no existen, o son de baja calidad, hay que basarse en revisiones sistemáticas y en estudios primarios relevantes que dan soporte a los puntos descritos anteriormente. Los protocolos terapéuticos internos del hospital son otro punto básico de referencia a tener en cuenta.

b) Definir la posibilidad de inclusión en Programas de Intercambio Terapéutico (PITs). La aplicación de una GFT en los hospitales conlleva la necesidad de establecer criterios de actuación ante la prescripción de medicamentos no incluidos en la misma. Los PITs son programas de apoyo a la prescripción en los que para cada fármaco descrito no incluido en la GFT del centro se aconseja la actitud terapéutica a seguir según la política de medicamentos del centro: continuar con el tratamiento, suspenderlo o sustituirlo por un fármaco intercambiable. Así se asegura el uso de la mejor alternativa terapéutica dentro de los fármacos incluidos en la GFT

c) Definir grupos de medicamentos homólogos. La consideración de distintos principios activos como medicamentos homólogos (equivalentes terapéuticos que se utilizan independientemente en el hospital en función del coste o de su disponibilidad), tiene una

implicación económica fundamental, que se relaciona directamente con la gestión de compras y con el uso eficiente de los recursos, estableciéndose como una estrategia importante para la racionalización del gasto farmacéutico al permitir la competencia en el mercado de diferentes principios activos para una misma indicación terapéutica.

En algunos hospitales comarcales, pueden existir algunas diferencias y matices en el circuito y método de evaluación. El farmacéutico de un hospital comarcal lleva a cabo 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.

- CFT: Procedimientos de evaluación y selección

Según un estudio mencionado (*Puigventós F, et al. Pharm World Sci. 2010*) el 95.5% de los hospitales tienen establecido un modelo formal de solicitud de inclusión de un medicamento en el hospital. El modelo de "Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos" (GINF) de la Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía, en versión original, traducida o modificada es empleado por el 60.5% de los hospitales.

El 80.5% de los hospitales tienen establecido un modelo formal de informe de evaluación, mayoritariamente el modelo GENESIS de la SEFH en el 72.0% de los casos, sea versión original, traducido o modificado.

Además de la CFT realizan selección de medicamentos la comisión de infecciones en un 59.0% de los hospitales. La selección de antimicrobianos es realizada por ambas comisiones en el 53,5% de los hospitales, solo por la CFT en el 42,0% y solo por la comisión de infecciones en el 15.5%.

-CFT. Actividad

En un estudio realizado sobre la actividad de 175 hospitales durante el año 2006, el total de medicamentos evaluados fue de 356 y el número de evaluaciones 1.805. El número medio de fármacos

evaluados por hospital fue 10,35. La proporción de evaluaciones que concluyen en inclusión o rechazo del fármaco fue del 75,3% y del 21,4% respectivamente, mientras que en un 16,2% se concluyó en equivalencia terapéutica. Se establecieron condiciones de uso y se incluyeron en un protocolo o guía clínica en un 64% y 33% respectivamente. (*Puigventós F, Santos B, Ortega A, Durán-García M Farm Hosp. 2011; 35(6):305-14*)

3.2. Ámbito de la Atención Primaria

En el ámbito de Atención Primaria la evaluación de nuevos medicamentos y su posicionamiento terapéutico también son elementos imprescindibles tanto desde un punto de vista clínico como de gestión. La evaluación permite definir su lugar preciso en la terapéutica y ayudar en la toma de decisiones respecto a su inclusión en guías clínicas y protocolos terapéuticos asistenciales, además de ser esencial para el desarrollo de políticas eficientes de promoción del uso racional de los medicamentos, siendo la base para la definición de indicadores de calidad y de contratos de gestión.

El farmacéutico de atención primaria ejerce una labor fundamental en la implementación de un proceso de selección de medicamentos y su inclusión en el conjunto de actividades cotidianas de los equipos de atención primaria.

Dado que muchos de los procesos patológicos requieren la intervención y seguimiento del nivel asistencial primario y del especializado, se hace necesario que el proceso de selección de medicamentos se realice de forma conjunta entre ambos. A estos efectos se han puesto en marcha en determinadas zonas del territorio nacional las Comisiones de Uso Racional del Medicamento de Área, o las Comisiones Interniveles para el Uso Racional del Medicamento, que constituyen el foro de consenso entre ambos niveles asistenciales para todos aquellos aspectos que puedan redundar en una mejor utilización conjunta de los medicamentos.

En este sentido, algunas Comunidades Autónomas, como es el caso de las Islas Baleares, están elaborando guías farmacoterapéuticas interniveles, integradas y de referencia para los dos niveles asistenciales: atención primaria y atención especializada, con una selección de los medicamentos que pueden ser prescritos a nivel del paciente ambulatorio tanto en atención primaria como en consultas externas de atención especializada, y que tendrán un importante peso específico como referentes de calidad y gestión. En ellas se incluyen los medicamentos del ámbito de la atención primaria para patologías base y pretenden posicionar los medicamentos utilizados en la consulta externa de atención especializada,

especificando en qué casos se considera justificado su uso. La finalidad de estas guías es:

- Que todos los facultativos de los diferentes niveles puedan realizar una selección crítica de los medicamentos mediante una información objetiva y contrastada y de fácil consulta.
- Disponer de recomendaciones de medicamentos de primera elección y alternativas para las patologías de mayor prevalencia.
- Coordinación de la prescripción entre los diferentes niveles asistenciales
- Favorecer una mejora del perfil de prescripción farmacológica con una selección racional de los medicamentos.
- Buscar la mayor eficiencia en el uso de los recursos sanitarios con una selección de fármacos teniendo en cuenta criterios de coste/eficacia.
- Establecer un mecanismo sistemático y objetivo de evaluación constante de la oferta de medicamentos.

3.3 La evaluación y selección en los diferentes niveles: Los retos en 2013

La publicación de legislación a nivel y de normativas a nivel autonómico producidas en los últimos años, precisa que se haga efectiva su aplicación.

En diferentes ámbitos se reclama la toma de medidas, en documentos y manifiestos publicados en los últimos meses por sociedades profesionales:

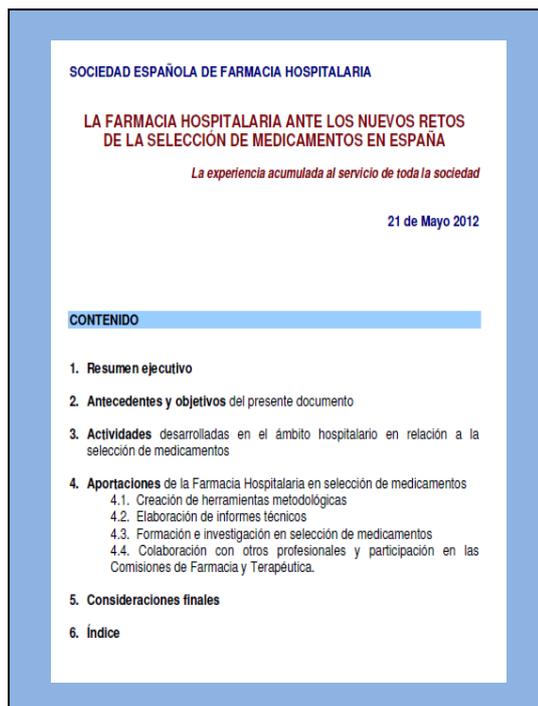
En mayo de 2012 publicó el documento "LA FARMACIA HOSPITALARIA ANTE LOS NUEVOS RETOS DE LA SELECCIÓN DE DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA", en el que expresa:

-Su firme **apoyo al desarrollo de estrategias de financiación selectiva**, que estén basados en criterios objetivos de evaluación y en procedimientos transparentes, y apoyo a la fijación de precios en base a criterios transparentes, entre ellos criterios de coste-efectividad.

-La necesidad de **armonizar esta iniciativa con la actividad llevada a cabo en los hospitales** por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica y con las distintas iniciativas autonómicas.

-El **ofrecimiento del colectivo de farmacéuticos** de hospital, como profesionales con capacitación específica y experiencia contrastada, para participar en aquellos órganos técnicos que se determinen para el desarrollo de políticas de financiación selectiva en nuestro país, poniendo a disposición las **herramientas metodológicas** desarrolladas en los hospitales los últimos años.

LA FARMACIA HOSPITALARIA ANTE LOS NUEVOS
RETOS DE LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS EN
ESPAÑA
Documento SEFH. 21-05-2012



http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlace/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf

También ha presentado sus propuestas en múltiples ámbitos profesionales y de los medios, como las siguientes:

Otras publicaciones recientes indican:

-Invertir en evaluar el **valor terapéutico añadido o la relación coste-efectividad** de un nuevo tratamiento, o de los ya existentes en el mercado, es la mejor forma de garantizar la solvencia futura del sistema sanitario público.

-Hay elementos operativos a mejorar, pero el futuro **no está sólo en manos de los profesionales** que ya han hecho casi todo lo posible, sino en la capacidad de las instituciones de utilizar las potencialidades que tiene el sistema y dirigirlas hacia los retos que a fecha de hoy hay planteados.

-Es **necesario que se impulse la financiación selectiva de medicamentos**, para lo que se requiere la creación de una **agencia de evaluación independiente y de marcado carácter técnico** y el uso de criterios de financiación y de fijación de precios basados en el valor terapéutico añadido.

-Esta agencia se estructuraría con la **participación de los grupos existentes en los diferentes ámbitos**, aprovechando sus conocimientos, su experiencia y el desarrollo metodológico alcanzado en la evaluación de medicamentos.

(Ref: Clopés A, Puigventós F. *Evaluación de medicamentos en España. Racionamiento o*

racionalidad. ¿a donde vamos? *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2011; 13 (2): 43-5)

Urge montar es "HISPA-NICE":

-Se precisa un cambio estructural en el procedimiento y criterios de financiación y de fijación y revisión de precios, siguiendo el ejemplo del **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** británico

-Es necesario crear una **Agencia Evaluadora** de ámbito estatal, con autonomía y distanciada de los Gobiernos central y autonómicos, cuyo objetivo sería **informar las decisiones sobre financiación, desinversión y reinversión: definiendo /delimitando las indicaciones médicas** sobre la base de criterios de eficacia, seguridad, y coste-efectividad;

(Ref: Documento de Debate Asociación de Economía de la Salud LA SANIDAD PÚBLICA ANTE LA CRISIS RECOMENDACIONES PARA UNA ACTUACIÓN PÚBLICA SENSATA Y RESPONSABLE Presentado 24-01-2012 http://www.aes.es/Publicaciones/DOCUMENTO_DEBATE_SNS_A_ES.pdf)

En la reciente publicación del grupo GENESIS **La evaluación de medicamentos y los seis servidores de Kipling**

(Ref: Eduardo López Briz, M^a Dolores Fraga, Francesc Puigventós, Roberto Marín, Ana Clopés, en nombre del grupo GENESIS de la SEFH: **La evaluación de medicamentos y los seis servidores de Kipling** Boletín Economía y Salud n^o 76. Mar 2013

<http://www.aes.es/boletines/news.php?idB=17&idN=1255>

En el artículo se exponen cómo **necesitamos los informes de evaluación de medicamentos (IEM)**, y hay una serie de características que deben considerarse irrenunciables, de manera que los IEM han de ser:

-**Únicos**: La redundancia implica un consumo innecesario de recursos valiosos. Consciente de ello, GENESIS lleva tiempo aprovechando las sinergias que permiten las nuevas tecnologías recogiendo en su web los informes realizados por los hospitales y diferentes grupos públicos de evaluación.

-**Vinculantes**: Una consecuencia necesaria de la unicidad de los IEM ha de ser su carácter vinculante. Se hace necesario por tanto que las distintas CCAA presentes en el CISNS adquieran el compromiso de aplicar de manera coordinada y unívoca las recomendaciones emanadas de la evaluación y posicionamiento de los medicamentos.

-**Críticos**: Es sabido que la calidad de los artículos publicados en las revistas biomédicas, incluso en las más prestigiosas, es muy variable. Afortunadamente, se dispone de herramientas metodológicas validadas que permiten un análisis crítico estructurado de los distintos tipos de estudios (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, evaluaciones económicas) con el fin de hacerse una idea clara tanto de la validez interna del estudio (calidad metodológica) como de la externa (aplicabilidad). Desde la óptica de GENESIS, se hace muy difícil evaluar un medicamento y posicionarlo terapéuticamente sin una valoración crítica de los ensayos clínicos u otros estudios publicados sobre el medicamento. No es difícil encontrar publicados informes de evaluación que describen los ensayos denominados "pivotal", que han conducido al registro de los medicamentos pero sin una valoración crítica de la metodología o de los resultados. Estos informes cabría clasificarlos entre los "descriptivos" y separarlos de los informes "evaluativos", y entre ellos existe la misma distancia que entre una revisión publicada en *Drugs* y otra publicada en la *Cochrane Library*.

Se dice que las técnicas de enseñanza de lectura crítica de CASP (Critical Appraisal Skills Programme) se desarrollaron para ayudar a los gerentes del National Health Service británico a tomar decisiones sobre intervenciones sanitarias, pero estas técnicas se han convertido en la actualidad en un difundido y poderoso instrumento de análisis de ensayos clínicos y otras publicaciones, muy utilizado por los profesionales de la salud y que no conviene ignorar. GENESIS mantiene la opinión de que el análisis crítico de la evidencia en los informes señala la frontera que separa la evaluación de la mera narración.

-**Con evaluación económica**. Los IEM que nuestro grupo viene difundiendo incorporan en su apartado de evaluación económica, tanto el análisis de coste-efectividad, como el impacto presupuestario y la recomendación de precio, y van encaminados a la selección de los fármacos más coste-efectivos y que permitan el mayor beneficio para la sociedad. Se trata, en definitiva, de alcanzar el mayor bienestar social como suma del bienestar de cada individuo maximizando la suma de años de vida ajustados por calidad (AVAC) en la población. Sin embargo, esta visión no es compartida de manera universal, y en general los informes de las agencias reguladoras (por ejemplo, la EMA) realizan una evaluación no comparativa de la eficacia, seguridad y calidad del nuevo medicamento, lo que dificulta su posicionamiento terapéutico e imposibilita una valoración de su coste-efectividad, alejándolos de las evaluaciones de referencia que deben ser manejadas en la toma de decisiones por los gestores, quienes necesitan saber en qué se invierte cada euro gastado y qué beneficios potenciales se

van a obtener. Parece impensable que si los IEM han de servir para la toma de decisiones en fijación de precio, carezcan de aspectos de evaluación económica.

-Transparentes. Una de las características que comparten los informes GENESIS con los de las más prestigiosas agencias de evaluación es la posibilidad de que desde distintos ámbitos se pueda participar y opinar sobre la evaluación del medicamento a lo largo de todo lo largo del proceso, en lo que denominamos transparencia. Los informes GENESIS, además de ser expuestos públicamente en su web, son enviados a las compañías fabricantes del fármaco y a las sociedades científicas implicadas en la especialidad, lo que permite que colectivos profesionales, asociaciones de pacientes o industria farmacéutica revisen los documentos y formulen las alegaciones que estimen oportunas, alegaciones que figurarán junto con su respuesta en el informe final.

Desde nuestro grupo pensamos que las características desarrolladas más arriba deben enmarcarse en un método contrastado de evaluación al que acompañen unos criterios claros y consensuados de decisión sobre umbrales de coste-efectividad incremental para nuestro país, umbrales que deben ser matizados para aquellas situaciones más sensibles desde el punto de vista social (medicamentos huérfanos, medicamentos en situaciones terminales).

4. BASES METODOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

IMPORTANTE

Versión 2013 de estos apuntes:

En Octubre de 2012, se presentó una actualización del programa MADRE del grupo GENESIS de la SEFH. Es la versión 4.0.

Aunque la mayor parte del texto de este apartado de los apuntes sigue vigente, se recomienda acceder y consultar el MADRE para complementar y ampliar la información en todos los aspectos metodológicos, ampliamente descritos en el mismo.

El programa MADRE es de acceso libre en la página web de GENESIS-SEFH.

http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/bases_metodologicas/programamadre/index.html

**Avance del programa MADRE 2012
Versión 4.0**



BASES METODOLÓGICAS PARA LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS (versión 2010)

Para el estudio y evaluación de un nuevo fármaco debemos tener en cuenta dos aspectos claves: la relación beneficio / riesgo y la relación coste / efectividad. Es necesario aplicar conceptos y metodología de la Medicina Basada en la Evidencia

(MBEv), que es la base para cuantificar la eficacia del fármaco y su relación beneficio / riesgo, pero además hemos de evaluar los recursos que será necesario emplear, y para ello se debe recurrir a métodos de economía de la salud, de forma que la MBEv ha de completarse con lo que se denomina Medicina Basada en la Eficiencia (MBEf). Ambos puntos de vista deben considerarse con rigor metodológico para que sean útiles en la toma de decisiones apropiadas (tabla I).

Tabla I: Bases para la selección de medicamentos.

1º paso: Aplicar MBEv (Medicina Basada en la Evidencia)	a) Evaluar eficacia. b) Evaluar efectividad. c) Evaluar seguridad.
2º paso: Aplicar MBEf (Medicina Basada en la Eficiencia)	a) Evaluar coste-eficacia incremental. b) Estimar el impacto económico y los beneficios sobre la salud. c) Definir posibles condiciones de uso.
3º paso: La decisión	- Sí. - No. - Sí con condiciones. - Intercambio Terapéutico.

El punto clave para decidir que tipo de estudio económico es el más adecuado para evaluar un medicamento, debe basarse en la eficacia demostrada del mismo. Se trata de evaluar si las evidencias disponibles nos permiten decidir si el medicamento es más eficaz o no que la alternativa con que se compara. Si concluimos que ambas alternativas son equivalentes terapéuticos en eficacia y seguridad, en principio hay que hacer un estudio de minimización de costes. Si concluimos que una de las alternativas es superior, el estudio económico sobre el nuevo fármaco irá orientado a estimar cuál es el Coste-Eficacia Incremental (CEI) respecto a las alternativas existentes, es decir, cuántos recursos adicionales se deben aportar por cada unidad adicional de eficacia. El análisis farmacoeconómico se basa, por un lado, en realizar una evaluación del CEI a nivel del hospital y, por otro lado, en analizar los estudios farmacoeconómicos publicados sobre el nuevo medicamento. Además se debe estimar el impacto económico y los resultados sobre la salud en el ámbito específico del hospital, y realizar análisis de subgrupos para definir unas condiciones de uso. Desde un punto de vista práctico, para realizar la evaluación de forma ordenada y sistemática, se propone seguir el siguiente esquema:

Fase 1. Búsqueda y clasificación de la información.

Fase 2. Evaluación técnica. Evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y estudios económicos. Expresar de forma comprensible los

datos básicos y aportaciones más relevantes del fármaco.

Fase 3. Conclusiones: posicionamiento terapéutico y condiciones de uso.

Se trata de avanzar en el siguiente proceso:

- 1-Inclusión en la Guía Farmacoterapéutica (sí, no, o equivalente terapéutico)
- 2-Definir condiciones de uso.
- 3-Incluir en un protocolo terapéutico asistencial.
- 4-Incluir en una Guía de Práctica Clínica.

4.1. Fase 1: **Búsqueda y Clasificación de la información**

Se debe disponer de información fiable para cada una de las fases del proceso de evaluación y, además, esta información debe estar disponible en el momento oportuno. En general se dispone de un tiempo muy limitado para estudiar un medicamento y decidir sobre su inclusión en la GFT, por lo que el proceso de evaluación demanda agilidad y urgencia en la toma de decisiones.

Las fuentes de información principales y la utilidad de cada una de ellas en la evaluación de un nuevo medicamento, puede resumirse según lo expuesto en la tabla II.

Tabla II. Fuentes de información principales y utilidad para la evaluación de nuevos medicamentos

1-Ficha técnica → <u>indicaciones aprobadas y datos básicos</u>
2-Estudios "pivotal" → <u>eficacia y seguridad</u>
3-Fuentes secundarias: editoriales, revisiones y evaluaciones independientes → <u>efectividad</u>
4-Farmacovigilancia agencias → <u>seguridad</u>
5-Estudios farmacoeconómicos → <u>eficiencia</u> → <u>coste-efectividad</u>
6-Guías práctica clínica y protocolos terapéuticos asistenciales → <u>posicionamiento terapéutico</u>
7-Datos propios de consumos, pacientes y precios: → <u>impacto en nuestra área asistencial</u>

Se contemplan dos tipos de estrategias:

A) MEDICAMENTOS DE APROBACIÓN RECIENTE (ULTIMOS 1-2 AÑOS) POR LA EMA y/o la FDA

Este tipo de medicamentos suelen tener unos pocos ensayos pivotaes (máximo 2 ó 3) para una indicación determinada. Estos ensayos están descritos y evaluados en los informes publicados por las agencias (EMA, FDA).

La base de la evaluación serán los informes de las Agencias y los datos de los ensayos se extraerán de los mismos.

Para complementar la información anterior, se realizará búsqueda bibliográfica para localizar:

- Los ensayos pivotaes que han sido publicados.
- Los ensayos publicados posteriores al registro, cuyos datos pueden complementar la información base.
- Los ensayos no publicados, presentados a congresos. Se comprobará si en los congresos de la especialidad aparece nuevos ensayos o datos de seguimiento a largo plazo de ensayos ya conocidos.
- Los análisis de subgrupos publicados de forma independiente del ensayo principal.

La evaluación de la eficacia se basará en el análisis exhaustivo de los dos o tres ensayos pivotaes disponibles.

B) MEDICAMENTOS REGISTRADOS DESDE HACE AÑOS

Suelen tener muchos ensayos publicados, además de revisiones y metanálisis. Suelen ser medicamentos que han sido aprobados por reconocimiento mutuo y no disponemos de los informes de las agencias EMA, FDA.

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

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

4.1.1. El ensayo clínico "pivotal"

La fuente de información primaria sobre la que se basa toda la evaluación de un nuevo medicamento es el llamado ensayo clínico "pivotal", que es el que ha justificado el informe favorable por parte de las agencias reguladoras y es la base de la ficha técnica. Este ensayo suele ser multicéntrico, con la participación de investigadores de varios países. En muchas ocasiones se dispone de un único ensayo clínico "pivotal", aunque en otras se dispone de varios, y suelen estar publicados en revistas de gran difusión.

Otra fuente de información para acceder a los resultados del ensayo clínico "pivotal" es el informe de evaluación realizado por la EMA, disponible en Internet con acceso libre y en formato pdf (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 proporcionan un resumen de los argumentos para la opinión a favor de conceder una autorización de comercialización. En el apartado *scientific discussion* hay una sección de evaluación clínica donde están los datos originales del ensayo y los aspectos más relevantes en cuanto a eficacia, seguridad y beneficio-riesgo (en

ocasiones esta información se presenta de forma más ampliada que en la publicación del ensayo clínico). 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 de información alternativa en caso de que no lo esté. Entre las limitaciones de estos informes destacan la falta de discusión sobre qué lugar puede ocupar el nuevo fármaco en la terapéutica, y la identificación del ensayo clínico únicamente mediante un código interno (por lo que a veces es difícil identificar si ha sido publicado en alguna revista). Por otro lado se carece del informe de la EMA de los medicamentos presentados a una Agencia de evaluación nacional por procedimiento de reconocimiento mutuo de registro.

En EEUU, la FDA es la responsable de realizar el análisis y evaluación de los nuevos medicamentos. Los informes están disponibles en Internet en acceso libre, en las direcciones <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm> y <http://www.fda.gov/cber/products.htm>.

En comparación con los informes de la EMA, los análisis de resultados y la discusión suelen ser más exhaustivos y las conclusiones presentan matices y diferencias, lo que muchas veces puede ayudar a clarificar y formar nuestra opinión.

4.1.2. Revisiones y metanálisis

Las fuentes secundarias de información no deben sustituir nunca el análisis del estudio "pivotal", pero aportan información adicional y elementos de revisión crítica para la evaluación. Entre ellas son importantes las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, así como las revisiones realizadas por *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) o *The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE).

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) recoge el texto completo de todas las revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los grupos colaboradores de revisión. Se actualiza trimestralmente, y puede consultarse en la dirección de Internet de acceso libre <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>. Se pueden consultar traducciones al español de las revisiones Cochrane, realizadas por el Centro Cochrane Iberoamericano, mediante colaboración con el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Sanidad y Consumo, en la siguiente dirección de Internet de acceso libre <http://www.update-software.com/ciibplus/ciibpluslogon.htm>.

En *The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE) encontramos resúmenes estructurados de revisiones sobre efectividad diagnóstica terapéutica evaluadas por los investigadores del NHS Center of Reviews and Dissemination en la University of York (UK) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE>) y por las revistas ACP Journal Club (<http://www.acpjic.org/>) y Evidence-Based Medicine con la edición española traducida (http://ebm.isciii.es/home_evidence.htm). La versión DARE en Internet se actualiza mensualmente y contiene además otros registros con resúmenes de revisiones y protocolos publicados fuera de "The Cochrane Library".

4.1.3. Evaluaciones previas realizadas por organismos independientes.

Cuando iniciamos la evaluación de un nuevo fármaco, puede ser de interés conocer si ya ha sido previamente evaluado por algún organismo independiente.

La mayor parte de las comunidades autónomas disponen de centros de documentación e información que realizan evaluaciones de los nuevos fármacos comercializados. Actualmente hay un proyecto de colaboración entre varios de dichos centros, que se va ampliando y que siguen una metodología común definida por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM). 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 ayudan en el posicionamiento terapéutico del fármaco. Algunas de las principales direcciones se recogen en la tabla III. La siguiente página del Grupo GENESIS de la SEFH, <http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesCentrosAuton.htm>, permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas por centros de documentación autonómicos.

Tabla III: Evaluaciones de medicamentos de centros de documentación de diferentes Comunidades Autónomas.	
BEF-Murcia	Boletín de Evaluación Farmacoterapéutica del Centro de Información y evaluación de medicamentos y productos sanitarios de la Región de Murcia Esta sección sólo está disponible para los ordenadores de la Intranet de la Consejería de Sanidad y del Servicio Murciano de Salud. (Nota Sep 2009)
CADIME	Centro Andaluz de Información de Medicamentos. La FNT (bimestral) informa sobre nuevos principios activos, o nuevas indicaciones, de los medicamentos comercializados en España. El Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) creado en

	1982. Forma parte del CmENM . (Nota Sep 2009)
CANM	Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. Institut Català de la Salut La missió del Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM) és analitzar i avaluar l'aportació terapèutica dels nous medicaments, d'acord amb l'evidència científica disponible, i proporcionar als professionals de l'Institut Català de la Salut (ICS) recomanacions per utilitzar-los. Forma parte del CmENM . (Nota Sep 2009)
CENM-Hospital País Vasco	Comité de evaluación de nuevos medicamentos en el ámbito hospitalario del País Vasco El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario está compuesto por profesionales sanitarios de Osakidetza y el Departamento de Sanidad. (Nota Sep 2009)
CEVIME	Centro Vasco de Información de Medicamentos. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza. El objetivo de las fichas "Nuevo Medicamento a Examen" es suministrar información objetiva, evaluada, independiente y concisa sobre los nuevos medicamentos comercializados en España. Las evaluaciones son realizadas por el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) de Euskadi, compuesto por profesionales sanitarios del Departamento de Sanidad, de Osakidetza y de la Universidad del País Vasco. Forma parte del CmENM . (Nota Sep 2009)
DG FARMACIA Valencia	DG de Farmacia e Información del Medicamento Conselleria Sanitat Generalitat Valenciana. Boletín farmacoterapéutico valenciano. Dirigida a profesionales sanitarios para facilitar información objetiva e independiente que contribuya al Uso Racional del Medicamento. Elaborada por un comité multidisciplinar en el que participan profesionales sanitarios del Servicio Valenciano de Salud. (Nota Sep 2009)
IB-SALUT	Servei de Salut de les Illes Balears La Comisión de Evaluación de Medicamentos del Servei de Salut de les Illes Balears, constituida por expertos del medicamento de nuestra comunidad. La metodología que se emplea en la elaboración de los informes completos, sigue el modelo estandarizado de referencia del Grupo Génesis y el árbol de decisión del Comité Mixto (Nota Sep 2009)
CERISME	Rioja Salud. Fichas de evaluación de nuevos medicamentos Centro Riojano de Información y seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios Consejería de Salud. Subdirección General de Farmacia y Uso racional del medicamento
SALUD	Servicio Aragonés de Salud. Departamento de Salud y Consumo.

	Pharmakon. Hojas de evaluación de nuevos medicamentos. Pharmakon significa Remedio en griego. (Edición mensual) .Forma parte del CmENM . (Nota Sep 2009)
SACYL	Sanidad Castilla y León. Consejería de Sanidad. Junta de Castilla y León Sacylime. Hoja de Información sobre Medicamentos. Publicación dirigida a los profesionales sanitarios para facilitar información objetiva que contribuya al Uso Racional del Medicamento. (Nota Sep 2009)
SCS	Servicio Cántabro de Salud Evaluación de los nuevos principios activos comercializados en nuestro país, realizada por los profesionales del Servicio Cántabro de Salud. (Nota Sep 2009)
SERGAS	Servizo Galego de Saúde. Dirección Xeral de Farmacia e Produtos Sanitarios (Conselleria de Sanidade). Boletín de avaliación farmacoterapéutica de novos medicamentos.
SESCAM	Servicio de Salud de Castilla la Mancha Las hojas de evaluación de medicamentos son bimestrales. Informa sobre los nuevos principios activos, nuevas indicaciones o nuevas vías de administración de los medicamentos comercializados en España. (Nota Sep 2009)
SMS	Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria de las áreas 1,2,3,5 y 7 del Servicio Madrileño de Salud Notas Farmacoterapéuticas es una publicación periódica de las Gerencias de Atención Primaria de las áreas 1,2,3,5 y 7 del Servicio Madrileño de Salud. (Nota Sep 2009)
SNS	Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Servicio de prestaciones farmacéuticas. Forma parte del CmENM .

Direcciones URL	
AEMPA:	http://www.princast.es/servlet/page?_pageid=3306.3318&_dad=portal301&_schema=PORTAL30
CADIME:	http://www.easp.es/cadime
CANM:	http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm
CEVIME:	http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/innovaciones_tera/es_1221/innter_c.html
Dirección General de Farmacia Valencia	http://www2.san.gva.es/farmacia/fichas.htm
IB-SALUT	http://www.elcomprimido.com/
SALUD:	http://portal.aragob.es/servlet/page?_pageid=4340&_dad=portal30&_schema=PORTAL30&_type=site&_fsiteid=787&_fid=1420010&_fnavbarid=1261968&_fnavbarsiteid=787&_fedit=0&_fmode=2&_fdisplaymode=1&_fcalldfrom=1&_fdisplayurl
SACYL:	http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent;jsessionid=d94715b5ce56d2122106f4143d099cec3bddee1eb61.e380bN8KbxuLci0TbxeMchmRbxj0n6jAmljGr5XDqQLvpAe?pgseed=1141904282367&idContent=98583&locale=es_ES&textOnly=false

SCS:	http://www.scsalud.es/publicaciones/ver.php?id=3&W=4&Q=1
SERGAS:	http://www.sergas.es/gal/publicaciones/CPublicaResultados.asp?cmbGrupo=4&Color
SESCAM:	http://sescam.jccm.es/web/farmacia/home.jsp?main=farmacia/hojasevaluacion/HojasEvaluacion.html&selectedKey=farmacia_usoracional_principiosactivos&Key1=farmacia_usoracional_principiosactivos&Key0=farmacia_usoracional&Link1=%2Ffarmacia%2Fhome.js%20
SMS:	http://www.infodoctor.org/notas
SNS:	http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/info.htm

En el área más específica de los hospitales, también hay direcciones en donde pueden consultarse informes de evaluación. Algunas de las principales direcciones se recogen en las tablas IV y V. La siguiente página del Grupo GENESIS, <http://www.genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospital.es.htm>, permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas por hospitales.

Tabla IV. Hospitales que publican informes de nuevos fármacos en internet con página propia*.

Hospital General Universitario de Alicante	http://www.dep19.san.gva.es/intranet/servicios/Farmacia/NewCFT_Informes.htm
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca	http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALFARMPORTAL.htm
Institut Català d'Oncologia (ICO). Hospital Duran i Reynals. Hospitalet (Barcelona)	http://www.iconcologia.net/catala/profesional/comissio/informes.htm
Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña	http://www.canalejo.org/Comun/cweb/Guiafarma.asp
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba	http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs/areamedica.html
Hospitales del Servicio Andaluz de Salud y Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria	http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/102/html/F_Evaluados.htm

*Las evaluaciones también pueden consultarse en la página del grupo GENESIS <http://www.genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm>

Tabla V. Hospitales que publican informes de nuevos fármacos en la página de Internet del grupo GENESIS.

http://www.genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca
Hospital Universitari de la Vall d'Hebró. Barcelona
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En la tabla VI pueden consultarse otras direcciones de interés en evaluación de nuevos fármacos.

Nota : En el tema 3 de este cuaderno se presenta una revisión actualizada a Marzo de 2010, de los productores de información independiente de los intereses promocionales existentes en el estado

Tabla VI. Otras direcciones de interés en evaluación de nuevos fármacos.

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?id=3
SAFH: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital (accesible con clave)	http://www.safh.org/asociados/infomes.htm
GEFP: Grupo Español de Farmacia Pediátrica	http://www.sefh.es/gefp_informes.php?seccion=A
Fundació Intitut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona	http://www.icf.uab.es/hospital/Infpicf_c.htm
Revista Prescrire. (Accesible previa suscripción).	http://www.prescrire.org/
SEFAP: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria	http://www.sefap.org/index.htm
PAM: Panorama Actual del Medicamento (accesible con claves de colegiado a portalfarma)	http://www.portalfarma.com/home.nsf
Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.	http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_biblioteca.htm
UKMI: United Kingdom Medicines Information	http://www.ukmicentral.nhs.uk/newdrugs/ndrforqp.htm
NICE: National Institute for Clinical Excellence	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=appraisals.completed
CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	http://www.cadth.ca/
NPS-RADAR: National Prescribing Service-Rational Assessment of Drugs and Research, Australia	http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar%2Fcontent%2Farchive_alpha.html
Drug Info Zone	http://www.druginfozone.nhs.uk/search/category.aspx?id=501
INAHTA: International Network for Agencies Health Technology Assessment	http://www.ahfmr.ab.ca/publications/index.php?dept=1&search=internet+sources&type=1&sort=date&dir=DESC
P and T Community	http://www.formkit.com/index.cfm
Red de Centros de Información de Medicamentos del Reino Unido	http://www.ukmicentral.nhs.uk/newdrugs/ndrforqp.htm
Medical Letter on Drugs Therapeutics.	http://www.medletter.com/
Pharmacy Benefits Management. Department Veterans Affairs. USA	http://www.vapbm.org/PBM/men u.asp

Buscadores de literatura gris

En los últimos años ha crecido de forma espectacular el número de organismos e instituciones, que elaboran información con la finalidad de contribuir a la mejora de los procesos de toma de decisiones. En nuestro país, la mayor parte de estas iniciativas se han desarrollado en los

servicios de salud y en las consejerías de salud de las comunidades autónomas, y han dado lugar a diversidad de estructuras, organizaciones y dependencias funcionales: centros de documentación y evaluación de medicamentos, comités de evaluación de nuevos medicamentos, comisiones de farmacia y terapéutica de hospitales, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, etc. En el ámbito internacional, también se dispone de agencias reguladoras, organismos públicos, o grupos de trabajo independientes que producen información farmacoterapéutica de calidad sobre la eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia de los medicamentos. Otra fuente de información de interés proviene de las sociedades científicas que con frecuencia elaboran recomendaciones y guías clínicas.

La localización de toda esta información es complicada y laboriosa, ya que se encuentran dispersa en multitud de sitios web, formando parte de lo que clásicamente se ha denominado como "literatura gris". Para recuperar esta información, diferentes publicaciones han puesto de manifiesto el mayor uso de buscadores generales como *Google* o *Yahoo*, pero ello no permite su localización sistemática y requiere de un tiempo considerable.

Por ello se han desarrollado buscadores que permiten la búsqueda de información independiente nacional e internacional, orientada a la evaluación y selección de medicamentos.

-El buscador **Alquimia**, recopila los sitios web productores de información sobre uso racional de los medicamentos e independientes de los intereses promocionales. Páginas web de acceso libre, y en castellano, gallego, catalán ó inglés. Se integra en un motor de búsqueda personalizado mediante aplicación búsqueda personalizada de *Google*. Contiene 159 direcciones de Internet y se han clasificado en nueve etiquetas (actualizado a Sep 2010).

Buscador "ALQUIMIA" (Ref: Do Pazo F y col: Desarrollo de un motor de búsqueda de información farmacoterapéutica no publicada en revistas biomédicas. *Farm Hosp.* 2011)
Ver ANEXO 5 de este cuaderno



<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Alquimia.htm>

-El buscador **Haynes del Complejo Hospitalario La Mancha Centro**. Publicaciones de ámbito nacional e internacional con acceso directo por la pirámide de Haynes y es mantenido por D. Fraga.

Buscador "COMPLEJO HOSPITALARIO LA MANCHA CENTRO"



http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=232&Itemid=275

4.1.4. Opiniones de expertos.

Suelen ser de gran interés las editoriales y cartas al editor publicadas en las revistas científicas. En el caso de las editoriales la mayoría de veces se publican en el mismo número en que se ha publicado el ensayo clínico "pivotal". Las cartas científicas se suelen publicar en números posteriores.

Blogs

Los blogs y otras aplicaciones de la web 2.0, son actualmente una fuente de información de primera magnitud donde se dispone de opiniones de expertos y valoraciones críticas de las publicaciones. Son elaborados por expertos de forma individual o por instituciones.

Su validez y fiabilidad es puede ser muy variable, pero la transparencia y la posibilidad de participación y de opiniones de los lectores, los hacen muy dinámicos y atractivos. Como referentes en el ámbito de la farmacoterapia, recomendamos:

Blog EL supositorio. Elaborado por Vicente Baos
<http://vicentebaos.blogspot.com/>

Blog El comprimido. Del Servicio de Salud de Illes Balears. Coordinado por Cecilia Calvo
<http://elcomprimido-ibsalut.blogspot.com/>

Blog Primum non nocere. Elaborado por Rafa Bravo
<http://rafabravo.wordpress.com/>

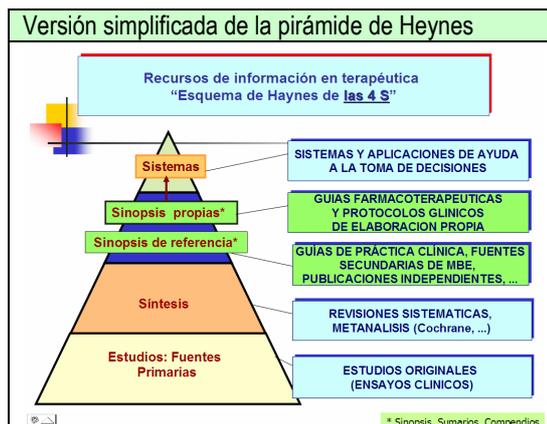
Hemos Leído. De farmacéuticos de AP de la Comunidad Valenciana
<http://www.hemosleido.es/>

4.1.5. Guías de Práctica Clínica.

Son de utilidad para conocer los tratamientos de referencia y, en algunos casos, para definir las condiciones de uso, aunque es importante previamente evaluar su calidad. En la tabla VII se citan algunas fuentes disponibles en internet.

Tabla VII. Guías de Práctica Clínica en Internet.

Centro Compiladores		
NGC: National ClearingHouse	Nacional Guidelines	http://www.guidelines.gov
CMA INFOBASE: Medical Association	Canadian	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
National e-library for Health		http://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
Cancer Care Ontario		http://www.cancercare.on.ca
ICS: Institute for Clinical Systems Improvement		http://www.icsi.org
NHMRC: National Health and Medical Research Council		http://www.nhmrc.gov.au
New Zealand Guidelines Group		http://nzzg.org.nz
RCP Guidelines: Royal College of Physicians		http://www.rcplondon.ac.uk/college/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/guia_s2/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
Redeguias (red MBE)		http://www.redeguias.org
Otras fuentes		
Sociedad Española de Cardiología.		http://www.secardiologia.es/
SEIMC: Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.		http://www.seimc.es/protocolos/clinicos/
Microbiología clínica en la www.		http://www.a018.infonegociocm/292/sindromes.htm
Guías de práctica clínica. Medicina de Familia.net.		http://www.medicinadefamilia.net/guias/guias.asp



4.2. Fase 2: Evaluación Técnica.

4.2.1. Evaluación de la eficacia y de la efectividad

4.2.1.1. Identificación de los resultados del estudio de interés para la evaluación

Debemos extraer de los resultados del ensayo clínico "pivotal" la máxima información útil para determinar las ventajas del nuevo fármaco. Además del resultado principal, deberemos identificar qué resultados secundarios y qué resultados del análisis de subgrupos nos pueden ser de utilidad.

a) *Resultados principales.* Son los que dan respuesta al objetivo previamente definido como tal en el método, y para el cual se ha diseñado el estudio y se ha calculado el tamaño muestral. En general, estos resultados son los que se mencionan en el resumen del ensayo publicado, y suelen presentarse como una variable final consistente (mortalidad, curación,...), aunque, en algunos casos, el resultado principal se presenta como una variable intermedia.

b) *Resultados secundarios.* Aportan información adicional en los casos siguientes:

b.1) 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 de impacto clínico.

b.2) 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 si alguna de éstas se relaciona mejor con la efectividad clínica.

c) *Datos de subgrupos.* De existir en el ensayo clínico subgrupos de pacientes con una relación de eficacia diferente, es importante extraer sus datos para estratificar y establecer un protocolo de indicación del fármaco. La estratificación de los pacientes según los resultados de eficacia de cada subgrupo, ayuda a definir las condiciones de uso en el hospital y a facilitar su posicionamiento

terapéutico. Es importante ver si los diferentes subgrupos están definidos previamente en el método y por tanto si existe una hipótesis que precede al análisis, si hay plausibilidad biológica, etc.

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

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 distinto al resultado global.

Los resultados secundarios de los análisis "post-hoc", es decir, no contemplados inicialmente en el apartado de 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. Es pues especialmente criticable esta práctica de ir "de pesca": es muy posible que si realizamos múltiples agrupaciones diferentes, en alguna de ellas aparecerán diferencias estadísticas significativas producidas por el azar.

4.2.1.2. Forma de presentar la magnitud del efecto.

En los ensayos clínicos los resultados pueden presentarse en forma de variables continuas (cuantitativas), de variables categóricas (binarias o dicotómicas), o de supervivencia (*time-to-event*) (ver tabla VIII). En la mayoría de los estudios pivotales se emplean variables categóricas, siendo las más frecuentes para la obtención de los resultados principales las variables binarias del tipo "sí" o "no", (ejemplos: % de mortalidad, % de curación, % de pacientes con determinada respuesta clínica,...). En la publicación original es habitual que se transformen las variables continuas y se presenten como variables binarias.

Tabla VIII. Tipo de variables y ejemplos

Continuas o cuantitativas

- Ejemplos: cambio en el diámetro del tumor (cm.), Duración mediana de la respuesta (meses), Presión arterial (mmHg), Niveles analíticos glucemia...
- Forma de expresión: Medias, Medianas

Binarias o dicotómicas

- Ejemplos: % de pacientes con respuesta total o parcial, % de curaciones.
- Forma de expresión: RR, OR, RRR, RAR

Time-to-Event (Supervivencia)

- Ejemplos: Curva de supervivencia libre de enfermedad en función del tiempo.
- Forma de expresión: Hazard Ratio (HR)

Existen varias formas de expresar los resultados, y es necesario manejar y familiarizarse con los distintos índices y con sus relaciones para interpretar correctamente los ensayos clínicos. Las formas habituales de presentación de resultados son las siguientes: (resumen y ejemplos de cálculo en tabla IX):

- Medidas absolutas:

- **RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencia de Riesgo o Riesgo atribuible):** Es la diferencia de proporciones de un suceso entre el grupo control y el grupo intervención. Es la forma más simple de expresar la magnitud de la diferencia de eficacia entre los grupos estudiados.

La RAR debe conocerse antes de tomar decisiones sobre la ventaja de un fármaco y sobre que pacientes deben tratarse.

- **NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar):** es el número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia. 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. Es útil para dimensionar la eficacia del fármaco 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. El NNT es el inverso de la reducción absoluta del riesgo ($1/RAR$) o si lo expresamos en % $100/RAR$.

- Medidas relativas:

- **RRR (Reducción Relativa del Riesgo):** es la diferencia de la proporción de acontecimientos entre el grupo control y el de tratamiento, dividido por la proporción de acontecimientos en el grupo control.

- **RR (Riesgo Relativo):** es una relación entre la proporción de eventos del grupo intervención y del grupo de referencia o control.

Toma valores entre 0 e infinito. El valor 1 es el valor neutro y significa que no hay diferencias entre los grupos comparados. Cuando nos acercamos al valor 0 o a un valor muy superior a 1, significa que la diferencia entre grupos es muy grande. Si toma un valor >1 significa que el grupo cuyo resultado hemos puesto en el numerador tiene una mayor proporción que el que hemos puesto en el denominador, y si el RR es < 1, lo contrario.

- **OR ("Odds Ratio")**: La medida del efecto más empleada en meta-análisis, tanto para expresar los datos de cada ensayo como el resultado global comparado es la OR. Estadísticamente se prefiere la OR a la RR debido fundamentalmente a sus propiedades matemáticas para el cálculo del resultado global. Permite, mediante la regresión logística, ajustar la relación en estudio por el efecto de otras variables. Actualmente en muchos ensayos clínicos los resultados se expresan en OR.

- *La Odds*. Es la razón en la que el numerador es la probabilidad de que ocurra un suceso y el denominador es la probabilidad que tal suceso no ocurra. En las apuestas de juego de pelota de los frontones se le llama "momio". Habitualmente se estima mediante el número de pacientes que cumplen los criterios de un objetivo dividido por el número de pacientes que no cumplen el objetivo.

- *La OR (Odds Ratio)*. La división de una odds por otra odds es una razón de odds u Odds Ratio.

Tabla IX. Forma de presentar los datos de eficacia de un ensayo clínico.

Ejemplo sobre resultados de curaciones en un ensayo clínico en que el Grupo A corresponde al grupo control y Grupo B al grupo intervención.		
Terminología	Fórmula	Cálculo y resultado
Riesgo (incidencia, proporción) grupo control o riesgo base	A	Ejemplo 15/100 = 15 % = 0,15
Riesgo (incidencia, proporción) grupo intervención	B	Ejemplo 20/100 = 20 % = 0,2
RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)	B - A	20%-15%= 5 % 0,2-0,15 = 0,05
NNT (Numero Necesario a Tratar). Es decir que es igual a 1/RAR o expresado en %: 100/RAR)	1 / (B-A) (100/RAR)	1/(0,2-0,15) = 1/0,05 = 20 100/(20%-15%)= 100/5%= 20
RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	B / A	0,20 / 0,15 = 1,33 20%/15%=1,33
OR (Odds ratio)	B/A'	20/80: 15/85 = 0,25/0,176 = 1,42
RRR (Reducción Relativa del Riesgo). Es decir que es igual a 1-RR	[(B-A) / A] x 100	[(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		

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. En algunos casos prácticos puede ser conveniente expresar el signo positivo o negativo, sobre todo cuando hay resultados parciales en sentidos divergentes.

Aunque en el ensayo clínico los resultados de eficacia suelen presentarse en forma de medidas relativas, ya que de esta forma se obtienen valores más espectaculares y aparentes, 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 (ejemplo en tabla X):

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

Tabla X. Ejemplo de presentación de resultados en el informe de evaluación de un ensayo clínico variables binarias.

Referencia del ensayo clínico					
<i>Breve descripción del ensayo y diseño; Nº de paciente; Criterios de inclusión; Criterios de exclusión; Pérdidas; Randomización Tratamiento grupo activo; Tratamiento grupo control.</i>					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado o N (nº pac)**	Trat control N (nºpac)**	RAR 95% (IC Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Breve descripción variable	%	%	% (IC95% : x% a x%)		X (x a x)
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable	%	%	% (IC95% : x% a x%)		X (x a x)
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable	%	%	% (IC95% : x% a x%)		X (x a x)

Instrucciones:
Se tabulan 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 sólo 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%.

Para variables continuas la presentación de resultados será la siguiente

Resultados variables continuas					
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Trat estudiado N (nº de pac)**	Trat control N (nº de pac)**	Diferencia de medias (IC 95%) *	p	---
Resultado principal -Breve descripción variable	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	---

(*)Calculadora para variables continuas: **R.Saracho**.
(**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

Análisis de supervivencia (time to event)

En análisis de supervivencia la medida relativa más utilizada es el Hazard Ratio:

Variable en análisis de supervivencia. Es el "Tiempo transcurrido hasta la aparición de un suceso" (time-to-event). El desenlace de interés no es una cantidad numérica ni una cualidad dicotómica sino la combinación de ambas cosas. La **cualidad** corresponde a si se ha producido o no el suceso y es una variable dicotómica (muerte, recidiva, etc.) y la **variable numérica** indica cuánto tiempo ha pasado en producirse ese desenlace

Métodos de análisis. Son específicos para los análisis de supervivencia, por varias razones fundamentales:

- Los pacientes no inician el tratamiento o entran en el estudio al mismo tiempo.
- Se analizan los datos antes de que todos los pacientes hayan sufrido el evento, ya que si no habría que esperar muchos años para realizar dichos estudios.
- Los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal (no podemos aplicar una t de Student)
- La existencia de información truncada o individuos censurados (censored)
- Pacientes que llegan al final del estudio sin sufrir el evento

-Pacientes que voluntariamente abandonan el estudio, pérdidas de seguimiento o retirados del estudio por los investigadores.

El problema está en cómo resumir en un solo dato la información contenida en una curva de supervivencia.

Se realizan:

- 1) Análisis puntuales de las curvas de supervivencia:
 - a-Resultados puntuales a un tiempo t
 - b-Tiempo mediano de supervivencia
- 2) Análisis del Hazard Ratio

- **HR (Hazard Ratio):** Es una expresión de la diferencia entre dos curvas de supervivencia, representando la reducción del riesgo del evento (por ejemplo muerte) del grupo tratamiento comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento. Expresa la relación de eventos entre los dos grupos comparados, no en un punto particular del estudio, sino como una medida final que sintetiza esta relación a través de los diferentes intervalos de seguimiento. Es pues una medida relativa que abarca todo el periodo de seguimiento, asumiendo que la relación es constante en el tiempo. Su fórmula consiste en una división de "hazards" (hazard del grupo A / hazard del grupo B), siendo un "hazard" el **riesgo instantáneo** de desarrollar un evento en un momento determinado, dado que el paciente no haya desarrollado el evento hasta este momento.

A partir de los HR de las curvas de supervivencia, es posible calcular el RAR para un tiempo de seguimiento determinado, por ejemplo a 3 ó 5 años. Este RAR será diferente para cada periodo de tiempo, pero permite, al igual que los casos anteriores, apreciar con mayor precisión la relevancia clínica de la diferencia de eficacia de los tratamientos estudiados, e incorporarlos a una tabla de forma similar a lo expuesto en la tabla XI.

Para análisis de supervivencia, los resultados se presentan según las tablas siguientes:

Para resultados de análisis de supervivencia: HR y RRR			
Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR (IC95%) instantáneo
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej: Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad.)	x (IC95 : x a x)	p	X% (x% a x%)

Para resultados de análisis de supervivencia: RAR y NNT a un tiempo determinado				
Variable evaluada en el	Trat estudiado	Trat control	RAR (IC 95%) *	NNT (IC
				p

estudio y tiempo	n (nº pac en el tiempo t)	N (nº pac en el tiempo t)	Diferencia Riesgo Absoluto *	95%*
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, ... a 1 año, 3 años)	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p X (x a x)

Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials whose the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319: 1492-5

La RRR instantáneo expresado en %, se calcula a partir del HR: $(1-HR) \times 100$. Se expresa como "reducción relativa del riesgo instantáneo".

Ejemplo: Si consideramos dos tratamientos: Tratamiento A frente a tratamiento estándar B y el resultado es un HR = 0,65 en la variable mortalidad

$$HR = 0,65 \text{ es decir } 1 - 0,65 = 0,35$$

$$RRR \text{ instantáneo} = 35 \%$$

Ello indica que el tratamiento experimental A "produce una reducción relativa del riesgo instantáneo" de fallecer del 35% con respecto al medicamento b (en cualquier instante del periodo de seguimiento).

Nota: El HR es muy similar al RR cuando: 1) Hay baja frecuencia de aparición del evento y 2) Pequeño porcentaje de datos censurados. En el cálculo del HR en cada momento se consideran los datos sobre pacientes que están en riesgo de sufrir el evento (es decir, se eliminan del denominador en cada momento los pacientes censurados y los que han sufrido el evento). En cambio, para el cálculo del RR el denominador es el total de pacientes que han entrado en el estudio.

Para el cálculo de NNT (IC95%) a partir de HR (IC95%) en base a probabilidades acumuladas (obtenidas de resultados finales o de resultados anualizados) se puede emplear la hoja de cálculo diseñada por Eduardo López Briz (2010) y modificada por Iziar Martínez-López (2012). Está basada en la ecuación 1 del artículo:

Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999; 319:1492-5

Enlace calculadora López-Briz-Iz:

Calculadora de Lopez-Briz-Iz (2012)

Los análisis de supervivencia son ahora muy frecuentes no solo en el area de oncología sino en cardiovascular y otras.

En los casos con baja incidencia de eventos (<5%) es

posible estimar el NNT (IC95%) calculado a partir de los HR y probabilidades acumuladas extraídas de los resultados del estudio, empleando la calculadora López Briz (basada en ecuación 1 del artículo de Altman del BMJ 1999).

En este caso los NNT se expresan en forma de "pacientes-año de tratamiento"

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

NNT Y TASA DE EVENTOS-TIEMPO

-Es muy frecuente que en los ensayos de cardiovascular se presenten los resultados en tasas de incidencia acumuladas por 100 pacientes-año, a partir del cual se puede calcular el NNT (IC95%) en función del HR (IC 95%). El NNT obtenido se refiere no al total de pacientes sino a "pacientes-año". Por ejemplo si el NNT es 300, quiere decir que por cada 300 pacientes-año tratados con el fármaco se consigue evitar un evento en un paciente.

El NNT se obtiene partir de los datos de tasa de incidencia anual (hazards) del evento por 100 pacientes, donde:

- Número de eventos/ suma de unidades de tiempo que los sujetos de la población han estado en riesgo
- La inversa de la diferencia entre las tasas de incidencia representa la tasa de incidencia de eventos prevenidos por paciente-tiempo

La "Anualización" del NNT es aplicable siempre que en el ensayo se presenten:

- Pocas pérdidas
- Riesgo constante a lo largo del tiempo
- NNT no depende del tiempo de seguimiento
- Beneficio del tratamiento constante a lo largo del tiempo
- Se asume que es lo mismo tratar a 12 pacientes durante 1 año que a 6 durante 2
- Seguimientos a largo plazo y/o tratamientos crónicos
- Incidencia absoluta del evento será mayor cuanto mayor sea el seguimiento

Ventajas: Estandarización → mejor interpretación y comparabilidad

Ref:

-Suissa D, Brassard P, Smiechowski B, Suissa S. Number needed to treat is incorrect without proper time-related considerations. *J Clin Epidemiol.* 2012 Jan;65 (1):42-6. Epub 2011 Aug 4.

-Mayne TJ, Whalen E, Vu A. Annualized was found better than absolute risk reduction in the calculation of number needed to treat in chronic conditions. *J Clin Epidemiol.* 2006 Mar; 59(3):217-23

MEDIAS Y MEDIANAS DE SLP Y DE SG

En oncología es frecuente presentar resultados de la mediana del tiempo de supervivencia global (SG)

o de la **mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP)**. Es el tiempo en que la probabilidad acumulada de supervivencia o de tener el evento (SG o SLP) es igual al 50 %. Se trata de proyectar la probabilidad de supervivencia del 0.5 sobre la curva de Kaplan-Meier y comprobar a qué tiempo le corresponde.

Desde una perspectiva clínica la **mediana del tiempo de SG o SLP** se considera la medida de resumen preferida de la distribución de los tiempos de supervivencia. La diferencia de **medianas de supervivencia** tiene la ventaja de evitar supuestos relativos a largo plazo de los patrones de supervivencia más allá del período de seguimiento del ensayo clínico. Sin embargo puede haber variabilidad en la diferencia de medianas justo en el punto elegido y no reflejar la diferencia en la supervivencia real entre los tratamientos.

En principio el beneficio de supervivencia entre dos curvas puede venir mejor expresado con la **diferencia media de supervivencia**. Esta puede ser estimada calculando las áreas bajo las curvas de supervivencia empírica. Sin embargo, las curvas de supervivencia suelen ser incompletas (parte derecha censurada) y la duración de los ensayos clínicos rara vez es suficiente para el seguimiento de todos los pacientes hasta la muerte. La parte final de la curva de supervivencia se puede extrapolar mediante el uso de diferentes modelos matemáticos, sin embargo un grado de error entre la curva ajustada y empírica es inevitable.

No puede recomendarse **"a priori" preferencia por ninguna (media o mediana)**. En la mayoría de los casos las medianas del tiempo de supervivencia del grupo control e intervención y su diferencia será el único dato publicado disponible. Si están disponibles también datos de las medias, ambos deben considerarse, y si existe mucha diferencia entre los valores obtenidos debemos analizar los factores que han provocado esta diferencia: seguimiento inadecuado, proporción de pacientes censurados, subgrupos con supervivencia prolongada.

MEDIANA: no se ve afectada por valores extremos, por lo que se recomienda en el caso de variables no normales si queremos eliminar la influencia de estos extremos. Solo recoge la información de la primera mitad de la curva de supervivencia, aunque esta parte de la curva es la menos afectada por factores de confusión, como p.ej. tratamientos de QT en líneas posteriores. Daría una estimación sesgada si la forma de la curva cambia de forma en la 2ª mitad.

MEDIA: Recoge información de todo el seguimiento por lo que no se ve afectada por la forma de la curva pero sí por valores extremos. En caso de un gran nº

de pacientes censurados también puede verse afectada.

En suma, cuando se utilizan datos de SG o SLP, lo más correcto **es su valoración conjunta con el HR**, estadístico que interpreta la globalidad de la curva como medida relativa de la relación de eventos.

Ref:

-EMA/CHMP. Appendix 1 to guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.

EMA/CHMP/27994/2008. Rev 1. 5 Dec 2011

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119965.pdf

- Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. European Journal of Cancer. 42 (2006) 2867-2875

-Ocana A, Tannock IF. When Are Positive Clinical Trials in Oncology Truly Positive? J Natl Cancer Inst 2010;103:1-5

Para resultados de análisis de supervivencia: Mediana del tiempo de supervivencia			
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida (Trat estudiado N (nº pac iniciales)	Trat control N (nº pac iniciales)	Diferencia de medianas
Resultado principal -Breve descripción variable (Ejs: Tiempo mediano de supervivencia)	mediana	mediana	Diferencia de medianas

4.2.1.3. Precisión con que se estima el efecto.

Valor de "p" y del Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

La decisión de si un tratamiento es o no más eficaz que el de referencia no debe basarse exclusivamente en el resultado de una prueba de significación estadística. Si sólo se conoce el valor de "p", se sabrá si el estudio ha demostrado que existe un efecto, pero no si éste es de importancia clínica. Es fundamental que el artículo proporcione una estimación de la precisión con sus intervalos de confianza.

- Grado de Significación estadística "p". Habitualmente se expresa como un valor de $p < 0,05$. Hay que tener en cuenta el tamaño de muestra de cada grupo para poder interpretar correctamente el resultado.

- IC 95% de RAR y NNT. El IC 95 %, es aquel intervalo entre cuyos límites se tiene el 95 % de confianza de que se encuentre la verdadera magnitud del efecto, y presenta grandes ventajas respecto al grado de significación estadística. 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 IC 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. Obviamente la precisión expresada por la amplitud de dicho intervalo está muy relacionada con el tamaño de la muestra. Cuanto mayor sea el número de sujetos, mayor será la precisión y más estrecho el IC.

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

Cuando el IC se aplica a la estimación de una *ratio* (como RR o OR), si el IC 95% incluye el valor 1 se concluirá que el resultado no es estadísticamente significativo. Si por el contrario el IC 95% excluye el valor 1, se concluirá que la diferencia es estadísticamente significativa.

La mayoría de las publicaciones incorporan actualmente los IC95%, pero no siempre. Para el cálculo de los IC 95% del NNT y de las otras medidas, hay aplicaciones disponibles en Internet (tabla XI).

Tabla XI. Aplicaciones disponibles en Internet para el cálculo de RAR, NNT, RR y OR con IC 95 %.

- "Calculador CASPe":
<http://www.redcaspe.org/herramientas/descargas/tratamientos.xls>
- "Risk Reduction Calculator" <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/nntcalc.pl>
- "EBM calculator"
<http://www.cebm.utoronto.ca/palm/ebmcalc/ebm.zip>. (Para PDA)
- "UBC Clinical Significance Calculator"
<http://www.healthcare.ubc.ca/calc/clinsig.html>
- "Calculador sisa" <http://home.clara.net/sisa/two2hjp.htm>

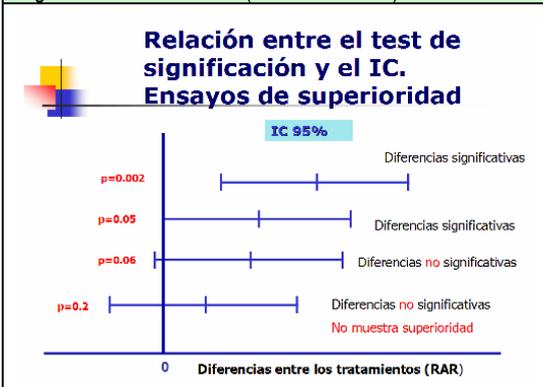
En la página de GENESIS, se han incorporado en 2012 nuevas calculadoras, tanto para variables continuas como para variables binarias. Ver en:

<http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

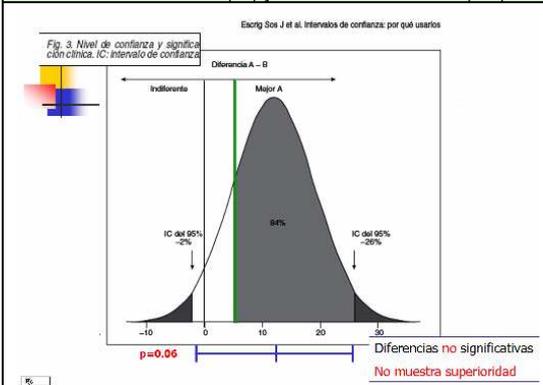
Intervalos de confianza (IC) y niveles de confianza (NC): Conceptos

Los NC aportan información adicional sobre los valores de p y de los IC. Los valores de NC son de gran interés para interpretar los resultados de los estudios y su relevancia clínica.

Representación gráfica de resultados y sus IC95%. Significación estadística. (Valores de RAR)



Intervalos de confianza (IC) y niveles de confianza (NC)



El valor de $p < 0,05$ es el valor límite de lo que se considera estadísticamente significativo. Cuando se representa gráficamente, el valor de p y los IC 95 %, se observa que cuando p es = 0,05 el límite del intervalo de confianza coincide con el valor neutro (valor 0 en el caso de RAR, valor 1 en caso de RR u OR)

Si el valor de p es 0,05, nos indica que la probabilidad de negar la hipótesis nula es del 95% y por tanto abrazamos la hipótesis alternativa. Pero, ¿como interpretar un valor de p cercano a 0,05?. Por ejemplo 0,06. En este caso la probabilidad de negar la hipótesis nula será menor del 95%, pero con un valor muy cercano al mismo. Si la variable que estamos considerando es de gran peso clínico (ejemplo mortalidad), es posible y conveniente determinar cual es exactamente este valor de probabilidad. Es lo que se llama "nivel de confianza", ver gráfica.

Un artículo de gran interés, donde se analizan las razones y el uso de los NC, entre las que se destaca su aproximación al conocimiento de la importancia real de un resultado, independientemente de la significación estadística es el siguiente:

Escrig J et al Intervalos de confianza: por qué usarlos. *Cir Esp* 2007; 81: 121 – 125. s http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&articuloId=13099760

Se dispone también de una calculadora de Intervalos de Confianza (IC) y de Niveles de Confianza (NC) (*Free statistical software: Dr. Shakespeare's Confidence Calculator*

http://www.theshakespeares.com/Free_statistical_software.html

En la página del Dr Thomas Philip Shakespeare, se explica como calcularlos y emplearlos. Publica una página excel que se puede descargar.

Sobre el concepto de NC se dispone de presentaciones PPT en la misma página web del Dr Shakespeare y el artículo: *-Shakespeare TP et al: J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet. 2001: 357: 1349-53.* <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/index.htm>

4.2.1.4. Decidir en la práctica. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. Hacia la efectividad.

Antes de aplicar los resultados de un ensayo clínico y sacar conclusiones sobre la utilidad práctica del nuevo fármaco, hay que analizar su fortaleza y calidad. Si un ensayo presenta defectos metodológicos graves, sus conclusiones pueden no ser válidas. Por ello hay que revisar de forma crítica tanto los aspectos de validez interna como los de validez externa o aplicabilidad.

4.2.1.4.1. Problemas de diseño y/o comentarios (validez interna)

Se deben exponer de forma crítica los aspectos más relevantes del ensayo en cuanto a validez interna. Evaluar de forma crítica si el ensayo contempla:

- 1-Asignación aleatoria
- 2-Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos
- 3-Análisis por intención de tratar (ITT): análisis que incluye a todos los pacientes en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados, independientemente de que cumplieran o no los criterios de inclusión, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo

Además, también existen una serie de características secundarias que orientan sobre la calidad del ensayo clínico: enmascaramiento, grupos comparables entre sí al inicio y a lo largo del ensayo, idoneidad y tipo de la variable empleada, y tamaño de la muestra.

Para facilitar de forma sistemática y estructurada la evaluación de la calidad de un ensayo, se han confeccionado listas-guía o check-list, que pueden ser de tipo cualitativo o mediante escalas cuantitativas. Se han publicado multitud de listas-

guía, más o menos complejas. La Guía CONSORT para ensayos clínicos (<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>) permite revisar de forma exhaustiva estos aspectos. Contiene un diagrama de flujo que sirve de modelo para que los autores de un ensayo expongan de forma ordenada el número de pacientes inicialmente incluidos en el estudio y las pérdidas ocurridas en cada fase junto a los motivos. No obstante, desde un punto de vista práctico, puede ser preferible emplear algunas escalas más simples, que al menos permiten descartar los ensayos de muy baja calidad. La escala de JADAD, que se muestra a continuación, es un buen ejemplo de check-list simple y práctica, aplicada par evaluar la calidad de ensayos clínicos (tabla XII).

Tabla XII. Escala de validación de ensayos clínicos de Jadad

CARACTERÍSTICA	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 randomización? (**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	
TOTAL	
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

La escala JADAD ha sido un referente para la evaluación de los ensayos clínicos, propuesto en la metodología de la Cochrane. Actualmente el manual metodológico Cochrane, edición 2009, desaconseja de forma expresa el empleo de la escala JADAD en sus estudios. Incide en aplicar unos criterios cualitativos, básicamente los siguientes, basados en determinar si en el ensayo clínico:

- 1.La secuencia de aleatorización ¿se generó adecuadamente?
- 2.¿Hay ocultación o encubrimiento de la secuencia de aleatorización? ("allocation concealment"). Ejemplos de mecanismos adecuados de ocultación:
 - 2.1.asignación centralizada desde una oficina central,
 - 2.2. utilización de envases idénticos numerados de antemano cuyo contenido viene determinado al azar, y administrados secuencialmente a los participantes,
 - 2.3.utilización de un sistema informatizado local combinado con asignaciones a los grupos mediante archivos electrónicos ilegibles y cerrados
 - 2.4.utilización de sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente.

3. Cegamiento: los que recibieron la medicación ¿desconocían el tratamiento que les había asignado?, aquellos que proporcionaron la atención, ¿desconocían el tratamiento asignado? Y los responsables de evaluar los resultados, desconocían el tratamiento asignado.

4. ¿se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes? (Análisis por intención de tratar). El estudio debe proporcionar una información completa y detallada acerca de:

4.1. ¿cuántas fueron las pérdidas en cada uno de los grupos de estudio?,

4.2. ¿cuáles fueron sus causas en cada uno de los grupos de estudio?

4.3. además, cuando el número de pérdidas ha sido dispar, debería también informar sobre el tratamiento estadístico de esos pacientes en el análisis de resultado (¿se han tenido en cuenta, o por el contrario han sido completamente ignorados?)

5. Sesgo de reporte. Hace referencia a la información selectiva de resultados en los que pueden omitirse resultados importantes ya sea por considerarse que no son interesantes (una razón común es que sus resultados no son estadísticamente significativos) o bien para evitar una información negativa sobre la intervención (como la falta de información sobre efectos adversos). Para evaluar este sesgo hay que disponer del protocolo del ensayo y compararlo con la publicación final. Otra posible estrategia es comparar los resultados expuestos en la sección de material y métodos con los finalmente reportados, para analizar si estos fueron analizados o no.

Ver información ampliada en el Manual Cochrane actualización 2009.

4.2.1.4.2. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital (validez externa)

Los ensayos clínicos dan resultados de eficacia, pero lo que interesa es conocer cual será su efectividad real cuando aplicamos sus conclusiones a nuestros pacientes. Es importante determinar, en primer lugar, si la población sobre la que se ha realizado el ensayo es similar a la que nosotros tenemos en nuestro medio y, por tanto, si podemos estimar que los resultados esperables serán similares. Los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes en el ensayo, y sus características basales, nos orientarán al respecto. Es importante tener en cuenta los análisis por intención de tratar (ITT), pues sus resultados serán más cercanos a los de efectividad. Las circunstancias en que se ha realizado el ensayo, como por ejemplo el nivel asistencial y de seguimiento del paciente, deben ser similares para poder generalizar los resultados.

Es importante contestar y exponer los puntos más relevantes con relación a las siguientes preguntas:

- ¿es el comparador el estándar adecuado?

- ¿es la pauta de tratamiento del comparador la habitual?

- ¿es la pauta de tratamiento del fármaco la finalmente aprobada?

- ¿son los pacientes similares a los que recibirán el fármaco en el hospital?

- ¿son el seguimiento clínico y los cuidados similares a los del hospital?

- ¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?

- ¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?

- ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?

- ¿es el tiempo de seguimiento el adecuado?

4.2.1.4.4. Ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad

Texto extraído principalmente del artículo:
Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P.
Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc) 2007; 129 (19): 736-45
Consultar publicación original para información completa

Los ensayos clínicos aleatorizados son el patrón oro para demostrar la eficacia de los medicamentos y para comparar diferentes regímenes de tratamiento entre sí. En fases iniciales del tratamiento de una patología los fármacos requieren mostrar su eficacia frente a placebo, pero cuando se dispone de alternativas terapéuticas eficaces, los nuevos fármacos se deben ensayar frente a los tratamientos activos disponibles, lo que permite valorar su acción de forma comparada. En ambos casos nos basamos en ensayos clínicos en los que se busca demostrar que el fármaco experimental es mejor que el grupo control, sea placebo o grupo activo, mediante los llamados *ensayos de superioridad*, que pueden ser de eficacia o de seguridad.

Pero, cada vez es más frecuente, que el objetivo del ensayo sea demostrar que el fármaco de estudio es *igual de eficaz* que el de referencia o, al menos, *no inferior*, para lo que se requiere otro tipo de ensayos clínicos denominados *ensayos de equivalencia* o *ensayos de no-inferioridad*, respectivamente, que son igualmente válidos para lograr la aprobación para su registro.

La razón por la que cada vez se dispone de más ensayos de Equivalencia y de No-inferioridad se debe por un lado a la dificultad de desarrollar nuevos fármacos que ofrezcan un valor terapéutico añadido a los ya disponibles y por otro a que la orientación de la industria farmacéutica, principal promotor de los ensayos clínicos, es el registro de nuevos fármacos que puedan tener un valor comercial. Además, con

los actuales criterios de las agencias, es suficiente demostrar una buena relación beneficio-riesgo, no siendo necesario para su aprobación, que presenten un valor terapéutico añadido sobre los fármacos ya disponibles.

Los términos de Equivalencia y de No-Inferioridad son diferentes, aunque se confunden fácilmente en la bibliografía. Un fármaco es equivalente a otro cuando la diferencia de sus efectos se considera irrelevante desde el punto de vista clínico. En este tipo de estudios no se pretende nunca establecer la igualdad, sino la equivalencia, por lo que se asume que existe una diferencia entre los tratamientos, pero se considera que esta diferencia es pequeña y que no tiene importancia clínica.

Los ensayos de No-inferioridad buscan demostrar que una intervención no es inferior a la de referencia en un margen preestablecido para la variable principal. El término *no inferioridad* no implica automáticamente *superioridad* como a veces se interpreta de forma errónea. Los estudios de No-inferioridad pueden demostrar equivalencia o superioridad.

Los ensayos de Equivalencia y de No-inferioridad están justificados y nos aportan información relevante en determinadas situaciones, como por ejemplo:

- Se espera que el nuevo fármaco sea igualmente eficaz que el existente, pero con un mejor perfil de seguridad.
- No se espera superar al tratamiento estándar, sino que se busca mejorar otros aspectos del fármaco, como una posología más cómoda, mejorar la tolerancia, mejorar la adherencia, disminuir la duración del tratamiento o realizar el tratamiento a menor coste.
- Se busca un tratamiento alternativo al estándar, o bien, segundas líneas de tratamiento.
- Se desea conocer mediante comparación directa el balance beneficio/riesgo de dos tratamientos.

Por el contrario, no estarían justificados los ensayos de Equivalencia o de No-inferioridad en los casos en que:

- El tratamiento estándar no ha demostrado de forma clara su eficacia frente a placebo (depresión, demencia, rinitis alérgica, no siendo, además, éticamente aceptable en oncología o en indicaciones huérfanas.
- Si se duda de que la magnitud del efecto frente a placebo sea importante clínicamente.

El objetivo de un estudio se define en base a su finalidad. En los estudios de Equivalencia o No-inferioridad este objetivo debe definirse al inicio del diseño y constar en el mismo explícitamente. Esto es de gran importancia ya que exige un planteamiento

distinto del ensayo, tanto en su diseño como en su interpretación.

Las variables de eficacia y seguridad de un fármaco son muchas e incluyen conceptos tan diversos como supervivencia, progresión de la enfermedad, toxicidad, etc., y es raro que un mismo tratamiento sea superior en todos los aspectos. Así podemos encontrar que el objetivo de un ensayo sea de Equivalencia o No-Inferioridad en una variable determinada y de superioridad para otra.

Por eso, cada vez será más frecuente que se combinen objetivos de equivalencia, no-inferioridad y superioridad en un mismo ensayo, pues es normal que una alternativa no sea superior en todo a la otra y se plantee superioridad o no-inferioridad es en un aspecto y no en todos. Un ejemplo de este tipo de estudio es el de fondaparinux frente a enoxaparina en síndromes coronarios agudos, en el que se plantean dos variables principales, una de eficacia y otra de seguridad (hemorragia mayor), planteando el estudio como de no inferioridad en eficacia de fondaparinux frente a enoxaparina al noveno día de tratamiento, con superioridad de fondaparinux en la seguridad.

Estos objetivos mixtos serán cada vez más frecuentes, pues lo que no se considera correcto por parte de algunos autores es la utilización exclusivamente de ensayos de Equivalencia o No-Inferioridad, poniendo en el mercado medicamentos que no presentan ninguna ventaja adicional a lo disponible, como los denominados "me too".

Valor delta

Uno de los aspectos metodológicos más importantes en los estudios de Equivalencia y de No-inferioridad es la definición del valor delta.

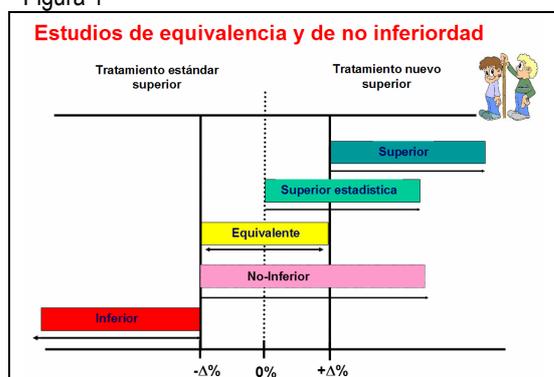
Cuando se estudia la equivalencia de dos o más tratamientos uno de los pasos más importantes es definir *qué* se considera equivalente clínicamente. Debido a que la equivalencia absoluta es imposible de demostrar, lo que se hace es definir el margen que se considera irrelevante.

Este margen de irrelevancia clínica se denomina *delta* (Δ), y se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante(15). El valor delta, por lo tanto, no viene definido por un valor fijo, sino un intervalo que queda definido entre dos límites que lo definen ($\Delta 1$; $\Delta 2$) (Ver Figura 1).

Uno de los puntos más debatidos en la literatura y en la normativa de la FDA y EMA es la elección de delta, tanto para ensayos de No-inferioridad como de Equivalencia. La elección de delta es complicada, y

no deriva de aplicar una regla matemática, sino que requiere debate, consenso clínico y acuerdo con las agencias para su aceptación para el registro.

Figura 1



El delta se debe definir al comienzo del estudio, y su valor es distinto para cada tipo de fármacos estudiado. En general, no existen criterios previamente establecidos de qué es importante clínicamente y qué no, si bien en algún casos las agencias reguladoras han orientado y establecido directrices sobre este aspecto.

En 1992, el Comité consejero para Cardio-Renal de la FDA recomendó el uso de la mitad del efecto del tratamiento estándar como margen de no inferioridad para los nuevos trombolíticos. Como ejemplo de estudios de Equivalencia de trombolíticos se dispone de estudios de reteplase frente a estreptoquinasa o de formas diferentes de administración de alteplasa, con un valor delta de 1% o 0,4% respectivamente en la variable de mortalidad a los 30 días, y en los que lo términos confusos de la interpretación de los datos de este tipo de estudio indujo la publicación de una editorial aclarando los términos de los estudios y sus implicaciones estadísticas.

En antifúngicos Rex y cols. evaluaron anfotericina B frente a fluconazol en candidemia en pacientes sin neutropenia y establecieron un 20% de diferencia como valor delta. Sin embargo, en los últimos ensayos publicados de posaconazol frente a fluconazol en profilaxis de infecciones fúngicas en enfermedad injerto contra el huésped la no inferioridad se estableció para una diferencia relativa inferior al 15%.

La EMA y la FDA han utilizado valores delta para antiinfecciosos de forma variable dependiendo de la tasa de respuestas observadas en el estudio. Así si la tasa de respuesta era >90% el valor delta propuesto era de un 10%, si 80-89%, delta era 15%, y si 70-79% era 20%. En estos casos el valor de delta se basa en los datos observados, y nos referimos a él como un límite de equivalencia adaptativo, pero estos límites no se consideraron apropiados y fueron retirados posteriormente

Actualmente se es más conservador, estimando una diferencia extraoficialmente de un 10%. Estudios recientes que han permitido el registro de tigeciclina frente a imipenem para la indicación de infecciones intraabdominales se ha realizando considerando un valor delta del 15%, que es el mismo valor que se ha considerado en los estudios de tigeciclina frente a vancomicina y aztreonam en piel y partes blandas, mientras que para esta misma indicación en la daptomicina se consideró un valor delta del 10% frente al tratamiento estándar(26).

En los ensayos clínicos de equivalencia y de no-inferioridad de antirretrovirales se han aceptado valores delta del 10 al 12% de la variable del porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 y 24 semanas, lo que ha permitido a la industria realizar estudios con un poder razonable y factibles para mostrar la equivalencia o no-inferioridad de dos antirretrovirales.

El valor delta también depende de la variable utilizada, por ejemplo en mortalidad deberá ser muy pequeña. Es muy difícil justificar un margen de No-inferioridad en cualquier caso si se utiliza la variable de muerte o morbilidad irreversible sin tratamiento de rescate(2).

Así, el valor delta requiere una aproximación estadística, pero también clínica, y en cualquier caso en los estudios para registro es necesario pactar antes el valor de equivalencia con la agencia reguladora.

Intervalo de confianza y valor de p en los estudios de equivalencia y no inferioridad

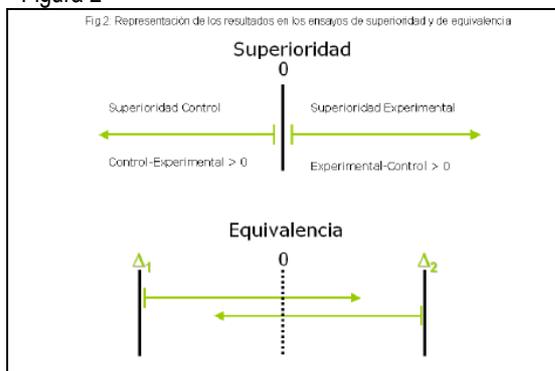
Como sabemos los resultados de las variables nos vienen dadas por un valor medio y por un IC. El IC es aquel intervalo de valores dentro del cual se encontraría el verdadero valor del resultado con una confianza dada de certeza, siendo la más habitual utilizada el 95% (Figura 2).

Pues bien, para que se establezca la Equivalencia Terapéutica tiene que ocurrir que todos los valores que engloba el IC95% de la diferencia deben estar por entero dentro de los límites de delta (Fig.3 ejemplo 3 y 4). Si alguno de los extremos del IC supera los valores de delta no podrá establecerse la equivalencia entre los tratamientos, y los ensayos serán no concluyentes (Fig.3 ejemplo 2 y 5).

En los ensayos de superioridad, al rechazar la Ho con un valor de $p < 0,05$, significa rechazarlo con un error del 5% (error alfa). Si $p > 0,05$ no se puede descartar la Ho, pero tampoco abrazarla, y nos quedamos en una zona de incertidumbre. Así, el valor de p es definitivo en la interpretación de los estudios de superioridad. Sin embargo, en los

estudios de equivalencia, el valor de p carece de importancia pues, si no se muestra una diferencia ($p > 0,05$), no indica que exista equivalencia.

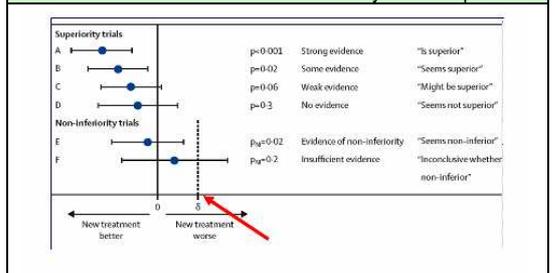
Figura 2



Como lo que se observa en los estudios de equivalencia es que los resultados queden dentro de un margen previamente establecido, no importa que sean significativos o no. Puede haber resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$), pero que queden dentro del margen establecido como clínicamente equivalente y, por lo tanto, se consideran equivalente (Fig.3 ejemplo 4). Así en los estudios de equivalencia el valor de p no tiene importancia, y lo que se debe valorar son los IC de los resultados obtenidos, sean o no significativos.

Como ejemplo de estudio de no inferioridad pero estadísticamente significativo tenemos el de AZT-3TC frente a tenofovir que es un estudio de No inferioridad que tiene una $p < 0,05$.

Estudios de superioridad y valor de p.
Estudios de no inferioridad. Valor delta y valor de p_{ni}



Análisis de las variables

El análisis de los resultados en los ensayos de superioridad se realiza en dos pasos, en primer lugar estadístico y en segundo lugar clínico, y en los ensayos de Equivalencia y de No-inferioridad debemos seguir los mismos pasos, pero la aproximación es diferente.

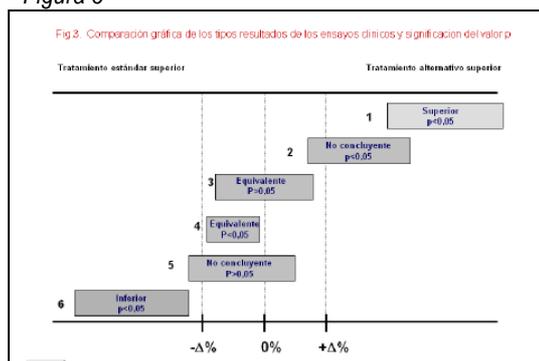
El análisis de resultados de un ensayo clínico de superioridad se recomienda que se realice por "intención de tratar" porque esta aproximación conlleva la homogenización de los grupos y

aumentar la dificultad para encontrar diferencias entre los grupos, por lo que se garantiza la posición más conservadora, que permitirá valorar los resultados en el caso más desfavorable.

Sin embargo en los ensayos clínicos de equivalencia, es necesario también realizar un análisis "per protocol", o de datos observados, es decir, que han sido asignados a un grupo, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento completo y que han sido seguidos hasta el final del estudio. Con este enfoque se pretende aumentar las diferencias entre tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados.

Si los resultados de los dos tipos de análisis no coinciden, es necesario investigar y analizar los subgrupos de pacientes que se han desviado del protocolo e investigar las causas antes de llegar a una conclusión definitiva de equivalencia o no-inferioridad.

Figura 3



Calidad de los estudios de Equivalencia y de No-inferioridad

Se han realizado varios estudios para valorar específicamente la calidad de los estudios de Equivalencia y de No-inferioridad. Los autores concluyen que este tipo de estudios tienen importantes deficiencias. Estos datos han llevado a algunos autores a publicar guías para la publicación de resultados de estudios de Equivalencia o No-inferioridad.

Las guías CONSORT inicialmente estaban enfocadas en valorar la calidad de estudios cuyo objetivo fuese encontrar la superioridad, pero dadas las diferencias en todos los aspectos y sutilezas en la interpretación de los ensayos de Equivalencia y de No-inferioridad, se han adaptado las normas CONSORT de forma específica para evaluar los ensayos de Equivalencia y de No-inferioridad, deteniéndose en cada uno de estos apartados diferenciales lo que permite valorar específicamente la calidad de los ensayos de este tipo.

4.2.1.4.4. Relevancia clínica de los resultados.

Desde el punto de vista de la compañía farmacéutica y de las expectativas de los investigadores que han llevado a cabo el estudio, lo deseable es encontrar evidencias de superioridad del nuevo medicamento. También desde el punto de vista del médico y de los que trabajamos para la salud, las esperanzas están en que el nuevo producto sea superior y permita un avance en la terapia de los pacientes. Desde el punto de vista de la selección de medicamentos, lo que nos interesa es determinar cuándo un medicamento puede ser clasificado como superior al de referencia y cuándo como equivalente terapéutico, bien porque se haya mostrado equivalencia terapéutica o porque las diferencias encontradas no sean importantes clínicamente.

a) Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El definir un valor como clínicamente relevante, debe considerarse desde el punto de vista clínico y estadístico. Desde el punto de vista clínico deben considerarse algunos criterios:

- Debe tenerse en cuenta la variabilidad propia de los resultados de la aplicación de la terapéutica en un medio asistencial determinado.

-Como ya se ha expuesto, en los estudios de equivalencia y en los de no-inferioridad, se define un margen de irrelevancia clínica, el llamado valor "delta", que se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante. En los estudios de equivalencia no viene definido por un valor fijo, sino por un intervalo que queda definido entre un límite inferior y uno superior, mientras que en los estudios de no-inferioridad sólo viene definido por el límite inferior.

-En los estudios de superioridad podemos orientarnos basándonos en la estimación de diferencias de eficacia mínimas para el que se ha calculado el tamaño muestral del ensayo.

-En todo caso, es importante la opinión del clínico y nuestro propio criterio y valoración de lo que es relevante en el contexto del tipo de variable (intermedia, final) y del proceso patológico determinado.

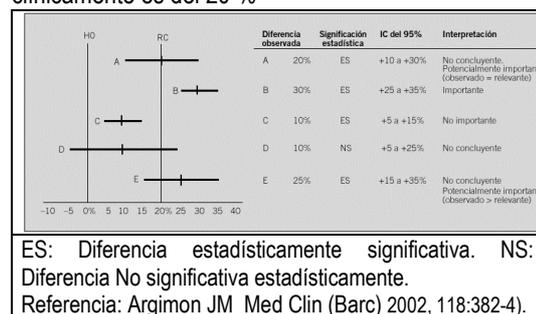
Una vez definida lo que se considera valor mínimo relevante desde el punto de vista clínico, podemos plantearlo desde el punto de vista estadístico (figura 2):

-Si el valor encontrado en el ensayo, y su IC95% de confianza están por encima y no incluyen dicho valor mínimo de relevancia clínica, podemos concluir que

el tratamiento en estudio es superior, independientemente de hay diferencias estadísticamente significativas, o no.

-Si el valor es inferior, y su IC95% no incluye el valor mínimo clínicamente relevante, podemos considerar que el medicamento es inferior, independientemente de hay diferencias estadísticamente significativas, o no.

Figura 2. Resultados hipotéticos de un estudio que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas la diferencia de eficacia (RAR). Se considera que la mínima RAR relevante clínicamente es del 20 %



b) La evidencia de equivalencia terapéutica.

Tal y como se ha comentado, idealmente la equivalencia terapéutica se debe definir basándose en ensayos clínicos de Equivalencia y de No-inferioridad, pero en la práctica no siempre se dispone de este tipo de ensayos, y es necesario establecer la equivalencia terapéutica mediante evidencias indirectas. Ello es importante, para la adecuada aplicación práctica de la evidencia de equivalencia terapéutica, en las decisiones clínicas y especialmente cuando se elaboran documentos de referencia como guías de práctica clínica y guías terapéuticas.

Los conceptos de niveles de evidencia (definidos por el tipo de diseño y metodología de los estudios) y de grados de evidencia (definidos por la calidad de los estudios) forman el eje central en la determinación práctica de la equivalencia terapéutica. Este proceso se inicia con la identificación de la evidencia disponible y, tras la selección de los estudios relevantes (ensayos clínicos controlados y aleatorizados, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados), se clasifican en función de su nivel de evidencia.

Desde un enfoque práctico, los estudios que permiten determinar Equivalencia Terapéutica pueden agruparse en dos grandes grupos: aquéllos que permiten *evidenciar* equivalencia y aquéllos que permiten *estimar* equivalencia. Sobre la base de la evidencia aportada por cada tipo de ensayo, pueden

clasificarse en cinco niveles de evidencia (Tabla XIII). En una última etapa, la evaluación de la calidad y validez de los estudios modula el nivel de evidencia para determinar el grado de evidencia disponible: elevado, moderado, bajo o muy bajo.

Tabla XIII. Niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica.

Tipo de estudio		Niveles de evidencia	Grado de evidencia
"Evidencia"	ECAs de equivalencia y de No-inferioridad	1	Elevado
"Estimación"	ECAs de superioridad sin relevancia clínica	2	Elevado
	ECAs de superioridad sin significación estadística	3	Moderado
	ECAs frente a comparador común	4	Moderado
	ECAs frente a comparadores diferentes	5	Bajo
	Estudios observacionales		
"Soporte"	Revisiones, GPC, recomendaciones, opinión expertos, juicio clínico	"soporte a niveles anteriores"	

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorizados.

A continuación se exponen de forma resumida los aspectos más importantes a considerar en función del tipo de ensayo clínico y ejemplos prácticos de los ensayos de Equivalencia, de No-inferioridad y de Superioridad.

Para ampliar información consultar referencias:

Ver información ampliada en este cuaderno tema 2 y en las referencias:
-Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El Comprimido.com 2006; n° 6: 14-18.
http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/EI%20Comprimido_n_6.pdf
-Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc) 2007; 129 (19): 736-45.

- Nivel 1: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de Equivalencia o de No-inferioridad.

La evidencia de equivalencia es máxima en el caso de que se disponga de estudios directos de Equivalencia o de No-inferioridad. En el caso de disponer de este tipo de estudio lo importante es determinar la importancia clínica de estos resultados, analizando la práctica asistencial en nuestro medio, si el grupo control es adecuado tanto cualitativamente como en dosificación y duración del tratamiento, así como la calidad del ensayo. En estos casos podemos decir que se dispone de Nivel 1 de

evidencia de equivalencia de eficacia y se puede pasar a valorar los datos de seguridad para confirmar que son equivalentes terapéuticos también en este aspecto.

- Nivel 2: Ensayos directos entre dos fármacos, con diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, que encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero que no se consideran importantes clínicamente.

La paradoja...:

- Un ensayo clínico de superioridad puede aportar evidencias de equivalencia:
 - Cuando un ensayo clínico de superioridad presenta resultados estadísticamente significativos pero de escasa relevancia clínica:
 - Aporta un nivel elevado de evidencia de equivalencia cuando los resultados muestran superioridad, pero de una relevancia clínica menor (teniendo en cuenta la magnitud y la variable empleada).
 - Además está refrendado por un valor de $p < 0,05$, que nos aporta un buen grado de certeza de esta relevancia clínica menor.

Desde el punto de vista de su evaluación y de la metodología, conviene definir cual es el valor que podríamos considerar relevante desde el punto de vista clínico, con consideraciones similares a las que se describen para el valor delta. Luego comprobar que ambos extremos del IC95% de la diferencia absoluta de riesgos este por debajo de lo definido como relevante, con el fin de asegurarnos que la equivalencia queda bien determinada.

- Nivel 3: Ensayos no significativos estadísticamente.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, pero que no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Hay que tener en cuenta que la ausencia de significación estadística no significa equivalencia terapéutica, ya que no se puede concluir que ambos tratamientos son equivalentes, sino que no hay suficientes pruebas para afirmar que sean diferentes (la falta de significación estadística puede deberse a que el tamaño de la muestra sea pequeño, la dispersión de los datos sea elevada y la magnitud de la diferencia sea más pequeña de la esperada), pero en la práctica asistencial estos resultados pueden llegar a establecer que no hay datos de superioridad entre los tratamientos ensayados.

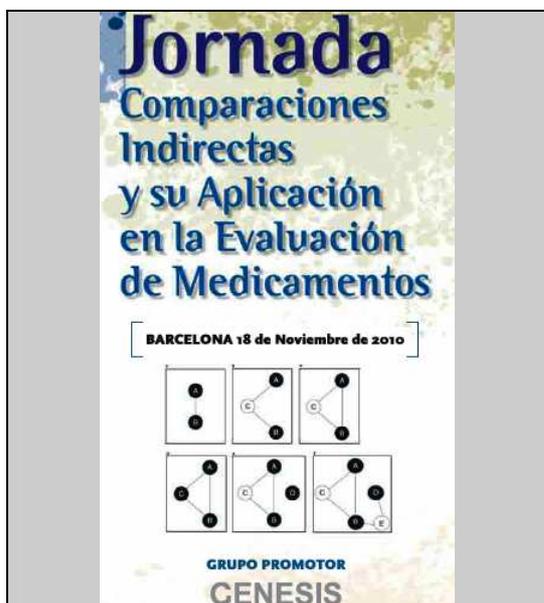
- Nivel 4: Ensayos diferentes frente a un tercer comparador común.

En la práctica pocas veces podemos aplicar los niveles de evidencia anteriores, ya que frecuentemente no se dispone de estudios comparativos directos de los dos medicamentos que

queremos valorar. En cambio podemos disponer de ensayos independientes de dichos medicamentos respecto a un tercer comparador común o a placebo. En estos casos se puede realizar la comparación por métodos indirectos ajustados, que nos proporcionan información útil de la eficacia comparativa de las intervenciones.

En primer lugar, es necesario valorar si las poblaciones objetivo de los estudios son comparables y si la indicación clínica del tratamiento es la misma. Para ello valorar si los resultados del grupo control de cada ensayo son homogéneos y superponibles, es decir comprobar que los IC95% se solapan. A continuación comparar los valores de la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) de ambos estudios y ver si son del mismo orden y si son superponibles los respectivos IC95%. Este es un requisito mínimo. También se pueden mirar las medidas relativas como la Reducción Relativa (RR) o la OR, ya que en general se mantienen más constantes que las absolutas, y ayudan a confirmar lo que se ha observado con ellas.

En caso de solapamiento de IC95% de los RAR, es indicativo de que no hay evidencias de superioridad y se puede valorar su equivalencia hasta no disponer de estudios más concluyentes. De forma estricta debe hacerse mediante métodos ajustados. Por el contrario, si en los estudios con un tercer comparador aparecen diferencias significativas entre los dos fármacos, hay que valorar si son relevantes y si hay alguna causa que lo explique.



Información adicional:

http://genesis.sefh.es/Enlaces/Portal_Proyecto_FIS_Avance_resultados.htm

Indirect Treatment Comparison Software Application (Nuevo 2010) Calculadora para comparaciones indirectas que sigue el método **Bucher**. Elaborada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies*
<http://www.cadth.ca/index.php/en/itc-user-guide>

También está disponible un manual de uso:
http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_ITC_User_Guide.pdf

Cálculo de NNT para comparaciones indirectas (Nuevo 2010)
<http://www.pmean.com/09/NntForIndirectComparisons.html>

COMPARACIONES INDIRECTAS 2012

Anexo 6

Ver en anexo 6 las bases y criterios para la realización e interpretación de las comparaciones indirectas

Ortega Eslava, M.D. Fraga Fuentes, E.J. Alegre Del Rey y P. Ventayol Bosch **Comparaciones indirectas**. *Farm Hosp.* 2012. doi:10.1016/j.farma.2011.06.007

- Nivel 5: Ensayos frente a comparadores diferentes y estudios observacionales.

Las evidencias que nos aportan este tipo de estudios es inferior a las anteriores, ya que en este caso estamos ante ensayos diferentes de cada tratamiento frente a comparadores diferentes, o bien resultados de estudios observacionales de cohortes o de casos-control. En este caso se valora igualmente que los resultados tengan un margen de respuesta con sentido clínico, la eficacia de cada uno de los comparadores en otros estudios y que los IC95% de los resultados se solapen para las mismas variables de los resultados.

- Documentación de apoyo: Revisiones, Guías clínicas, Recomendaciones, Opinión de expertos, Juicio clínico.

En general este tipo de estudios aportan un nivel de evidencia bajo, pero resultan de utilidad para apoyar las evidencias aportadas por los niveles 1 a 5, que son los que se basan en estudios primarios. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis se realizan con frecuencia, estudiando de forma global los ensayos de un determinado grupo terapéutico. La evidencia de equivalencia terapéutica puede derivarse de la de los resultados de la revisión.

En otros casos de revisiones, se llega a conclusiones o se realizan recomendaciones que engloban diferentes principios activos de un grupo terapéutico,

sin especificar preferencia por ninguno de ellos. Ello es una forma no explícita de asumir la equivalencia ente los mismos. Un caso similar es el de las GPC, que muchas veces realizan una recomendación, mencionando el grupo terapéutico y no específicamente un agente del grupo sobre otro, lo que implícitamente indica que no existe una preferencia por alguno. En estos casos se debe ser cauteloso y revisar bien las fuentes primarias sobre las que se basa el nivel de evidencia y grado de recomendación, para ver si realmente los diferentes medicamentos del grupo pueden considerarse equivalentes.

Finalmente no olvidar que para realizar recomendaciones prácticas basadas en los niveles de evidencia de equivalencia terapéutica, deben tenerse en cuenta tanto los resultados de eficacia, como los de seguridad. En este aspecto la base de criterios a aplicar son los mismos, pero teniendo en consideración que los datos de seguridad, siempre son más limitados, y precisan de más tiempo de uso del fármaco, para ser confirmados y valorados de forma adecuada.

c)- Guía ATE desarrollada por el grupo GHEMA para determinar si dos o más fármacos son alternativas terapéuticas equivalentes

Los criterios y metodología definida en la "Guía de Alternativas Terapéuticas Equivalentes" (Guía ATE) desarrollada por el grupo GHEMA que aporta las bases para determinar si dos o más fármacos son alternativas terapéuticas equivalentes.

Se consideran ATE a aquellos fármacos que se pueden utilizar indistintamente para el tratamiento de la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, sin que *a priori*, una vez consultada la mejor evidencia disponible, pueda esperarse un beneficio mayor y clínicamente relevante por la selección de uno u otro.

La declaración como ATE no siempre implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, *no existan resultados objetivos que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica*. En tal caso, entre dos tratamientos de similar beneficio esperado, es razonable utilizar el de menor coste, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

La validez del resultado de la aplicación de esta guía está directamente relacionada con la calidad de los estudios de partida. La Guía ATE empleada en publicaciones y en informes de evaluación facilita el

posicionamiento terapéutico en caso de medicamentos equivalentes

Guía ATE. POSICIONAMIENTO RECOMENDADO				
Interpretación (diferencia con significación estadística + relevancia clínica)	Diferencia estadística relevante	Diferencia clínicamente relevante	Posicionamiento Recomendado situación 1 Cuando un peor resultado en la variable estudiada NO supone un perjuicio grave/irreversible	Posicionamiento Recomendado situación 2 Cuando un peor resultado en la variable estudiada SI supone perjuicio grave/irreversible.
A. EQUIVALENTE (estadística y clínicamente)	NO	NO	ATE	ATE
B. CLÍNICAMENTE EQUIVALENTE (diferencia irrelevante)	SI	NO	ATE	ATE
C. PROBABLE EQUIVALENCIA CLÍNICA	NO	Probablemente NO (< 50% de probabilidad)	ATE	no ATE*
D. DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE	SI	Probablemente NO (< 50% de probabilidad)	ATE	no ATE
E. POSIBLE DIFERENCIA RELEVANTE	NO	Probablemente SI (> 50% de probabilidad)	ATE	no ATE
F. DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE	SI	Probablemente SI (> 50% de probabilidad)	no ATE	no ATE
G. DIFERENCIA RELEVANTE	SI	SI	no ATE	no ATE

Ref:
- Fénix S, Alegre EJ, Castaño R, Puigventós F, Borrero JM, López JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Apr 17. doi: 10.1111/jcpt.12045. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23590560.

Ref: Alegre EJ, Fénix S, Castaño R, Sierra F, Márquez E. Grupo GHEMA (Grupo hospitalario de evaluación de medicamentos de Andalucía). Guía ATE. Evaluación y

posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas. 2012. En prensa

d) La conclusión: ¿Superioridad o equivalencia?, ¿Para quién?

Como se ha dicho anteriormente, 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 con condiciones de uso estrictas.

Cuando un estudio presenta análisis de subgrupos hay que ser muy cauteloso, y evaluar si el subgrupo es grande, si responde a una hipótesis establecida previamente al inicio del estudio, si se han analizado pocos subgrupos y si se han observado los mismos resultados en otros estudios.

4.2.2. Evaluación de la seguridad.

Debe expresarse en el informe de forma similar a los datos de eficacia. Hay que identificar los datos de seguridad principales y secundarios por subgrupos, y presentarlos en una tabla orientada a la selección, calculando el RAR y el NNH (mismo concepto que NNT pero calculando el número necesario de pacientes tratados para obtener una unidad adicional del efecto indeseable o daño), ambos con sus IC 95% y evaluando la relación riesgo-beneficio.

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, y no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos. Muchas 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 se pueden extraer datos parciales sobre diferencias de seguridad.

Con relativa frecuencia, los datos iniciales de beneficio/riesgo aportados por un ensayo clínico son posteriormente modificados al obtenerse nueva información sobre reacciones adversas. En una revisión en la que se estudiaron los principios activos comercializados en Estados Unidos durante el periodo 1975-1999, se observó que un 2,9 % de los mismos fueron retirados del mercado por problemas de seguridad, y que en un 8,2 % debieron establecerse nuevas precauciones de uso. La probabilidad de que un medicamento sea retirado del

mercado o que se definan nuevas advertencias de seguridad es de un 20 % en 25 años. Las alertas de los sistemas de farmacovigilancia aportan información al respecto, y también pueden revisarse las fuentes secundarias mencionadas en el apartado de eficacia.

También hay que tener en cuenta:

Precauciones de empleo en casos especiales (pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal), interacciones y contraindicaciones. Describir si ello puede ser significativo en relación con los medicamentos para la misma indicación.

Prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco. La inclusión de un medicamento en la GFT representa una buena oportunidad para revisar la posibilidad de que cause 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 de que se utilice en el hospital

4.2.3. Evaluación económica.

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. A nivel del hospital, si hay suficiente evidencia para ser definidos como equivalentes terapéuticos, se pueden incorporar a la Guía Farmacoterapéutica como medicamentos homólogos, lo que indica que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Pero lo más habitual es que el nuevo medicamento sea más eficaz, más seguro o que presente algún tipo de ventaja sobre el medicamento de referencia, y que sea mucho más costoso. La incorporación de los fármacos atendiendo exclusivamente a criterios de la Medicina Basada en la Evidencia, tiene el riesgo de asumir costosas intervenciones que pueden recortar recursos necesarios para servicios con mejor relación de coste-efectividad, o que incluso pueden llegar a ser inabordables por el sistema o por la institución responsable de la atención sanitaria. Para determinar y priorizar debemos recurrir a la metodología aportada por los estudios de economía de la salud, que nos permite identificar la mejor alternativa posible con el fin de maximizar los beneficios alcanzables desde el punto de vista de la salud. El estudio económico irá orientado a estimar cual es el coste-eficacia incremental, es decir, cuantos recursos adicionales deberán aportarse 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.

4.2.3.1. Cálculo del coste del tratamiento. Coste del tratamiento/día y coste del tratamiento completo.

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. Deberá tenerse en cuenta si el empleo del fármaco implica un uso de recursos no farmacológicos importantes. En general para realizar las comparaciones se empleará el PVL. Sin embargo, dado que la decisión es a nivel del hospital, en este apartado se podrán incluir los datos de precios ofertados o negociados en el momento de redacción del informe, para que el estudio económico sea más real en la toma de decisiones en nuestro centro.

4.2.3.2. Coste eficacia incremental (CEI)

a) Datos propios

El Coste Eficacia Incremental (CEI) es el coste económico que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a la siguiente. En una primera aproximación, se calcula basándose en el coste de adquisición del medicamento y los datos de eficacia del ensayo clínico "pivotal" (NNT y sus IC 95%) (tabla XIV). Deberá tenerse en cuenta el análisis de sensibilidad y estimar entre qué límites son válidos o esperables los cálculos realizados.

Tabla XIV: Cálculo del Coste Eficacia Incremental (CEI)

$$\text{CEI} = (\text{Coste por paciente opción A} - \text{Coste por paciente opción B}) / (\text{Eficacia A} - \text{Eficacia B})$$

$$\text{CEI} = \text{NNT} \times (\text{Coste por paciente opción A} - \text{Coste por paciente opción B})$$

Una segunda aproximación es añadir al coste del medicamento los costes de las estancias hospitalarias generadas por cada opción. Dentro de los costes sanitarios directos, el coste por estancia en unidad de hospitalización 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 los 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 se dispone 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.

A pesar de las limitaciones existentes en el análisis de los resultados de los subgrupos, también puede calcularse el CEI 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 CEI aceptable. Esta estratificación es el primer paso para incorporar esos conceptos en las guías y protocolos terapéuticos.

También puede ser de interés aplicar diferentes costes del medicamento (precios negociados, costes monitorización, etc.) y de los demás costes sanitarios asociados al tratamiento, como por ejemplo costes derivados de los efectos secundarios. 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.

b) CEI y estudios publicados

En el caso de que existan estudios farmacoeconómicos publicados, se deben revisar para ver el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro hospital y para orientar la realización de nuestros propios estudios. Para poder comparar el CEI derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes, se usan los conceptos de "utilidad".

En nuestro medio no está establecido un umbral de CEI a partir de cual aceptar o rechazar una propuesta. Para poder comparar el coste-efectividad incremental derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes, se usa el concepto de "utilidad". Los índices más empleados son los **AVG** (años de vida ganados, LYG en inglés) y los **AVAC** (años de vida ganados de calidad, QUALY en inglés). El criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido.

El NICE establece un umbral de 20.000 libras por AVAC y desde enero de 2009 de forma limitada para procesos oncológicos y tratamientos en la fase terminal de la vida según condiciones definidas, el umbral es de 30.000 libras por AVAC. De hecho en la práctica se suelen aceptar (Inflexión A) los medicamentos con CEI del orden de 5.000-15.000 libras/AVAC, y se identifica una inflexión B de >25.000-35.000 libras/AVAC en que solo son aceptables en situaciones especiales.

En nuestro país, no hay una referencia, y se suele tener como tal la del NICE, con el problema añadido del cambio de divisa de libras a euros. En un revisión de los estudios publicados en España entre 1991 y 2001 realizada por Sacristán JA y col. se recomienda la adopción de la intervención cuando la cifra está por debajo de 30.000 euros por AVG. De Cock E y col revisan los estudios publicados en nuestro país entre 2001 y 2005. Identifican 7 estudios que contienen un total de 31 resultados en los que evalúan el coste/AVAC. Se recomienda la tecnología en los 26 resultados por debajo de 30.000 euros y los 5 resultados por encima de este umbral fueron considerados no coste-efectivos. Los autores sugieren que un umbral razonable estaría en el rango de 30.000 a 45.000 euros/AVAC. En artículos más recientes se sugieren los 30.000 euros/AVAC o un valor análogo como umbral de coste-efectividad.

Aunque no sepamos cuál es el umbral más apropiado para España (ello depende de nuestra preferencia como sociedad por la salud y de nuestros recursos), sí parece claro que si financiamos innovaciones con ratios incrementales de 80.000-100.000-200.000 euros/AVAC, nuestro sistema sanitario no será sostenible. Por tanto, es de gran interés realizar aproximaciones a su cálculo e identificar los tratamientos que lo superan ampliamente, para tenerlo en consideración cuando aplicamos los algoritmos de posicionamiento terapéutico.

La validez y sobre todo la aplicabilidad a nuestro medio de los estudios farmacoeconómicos suele ser limitada, 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, etc

c). Cálculo del impacto económico en el hospital y beneficios clínicos estimados

Debemos estimar el número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo de un año. Para ello se parte de la información y de los registros disponibles, estimación realizada e la solicitud de inclusión, junto con las indicaciones y condiciones de uso previstas del nuevo medicamento, etc. Así obtenemos el gasto adicional previsto en el centro 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 (tabla XV).

Tabla XV. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el centro, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual	Coste	NNT	Impacto	Unidades
----------	-------	-----	---------	----------

de pacientes	incremental por paciente		económico anual	de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C

d) Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria (AP).

La incorporación de un nuevo medicamento en el hospital puede tener repercusiones en la prescripción de AP, sobre todo a través de su prescripción en el momento del alta del hospital, o en la prescripción en los servicios de urgencias. En el informe debe reflejarse la estimación del impacto económico potencial en AP. En este caso hay que tener en cuenta el PVP y la presentación disponible en el medio ambulatorio. Se debe estimar qué medicamento puede ser potencialmente sustituido por el nuevo, y qué impacto económico puede representar, según los sistemas de información y los datos de consumo del área básica de referencia del hospital.

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

En el caso de tratamientos crónicos de tipo ambulatorio se calculará 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 más pequeño de sustitución, por ejemplo 25%, de las DDD totales (estimación de una pequeña inducción) (tabla XVI)

Tabla XVI. Estimación del impacto económico en el área

Medicamento	PVP ENVASE	Dosis día	Coste DDD	Diferencia coste DDD
A				
B				
Impacto económico de sustituir A por B				
Total de DDD opción B durante año: N				
Diferencia de coste por DDD: d				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: B x d				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 25%: (B x d) x 25 %				

4.2.3.3. Desinversión en lo que no añade salud

Ref: Documento de Debate Asociación de Economía de la Salud LA SANIDAD PÚBLICA ANTE LA CRISIS RECOMENDACIONES PARA UNA ACTUACIÓN PÚBLICA SENSATA Y RESPONSABLE Presentado 24-01-2012 http://www.aes.es/Publicaciones/DOCUMENTO_DEBATE_SNS_AES.pdf

Cuando el presupuesto disminuye o no aumenta, no sólo hay que prestar atención a que **lo nuevo sea útil** y asequible, sino a lo **que se va a eliminar** para financiar las innovaciones. Se requiere reorientar las prioridades de financiación, lo que comúnmente se etiqueta como “desinversión”.

Entendemos por **desinversión** el proceso explícito mediante el cual se dejan de financiar parcial o completamente medicamentos, dispositivos, aparatos, procedimientos o servicios con **escaso valor clínico**

- intervenciones **inefectivas**
- aquéllas en las que el **balance beneficio-riesgo** se desplaza netamente hacia el segundo
- las **prescindibles por innecesarias**
- las **potencialmente “cosméticas”**
- las **eficaces con alternativas más coste-efectivas** que deberían ser consideradas en primer lugar

Ref: Campillo C, Bernal-Delgado E: Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas. Gaceta sanitaria 2012 . doi:10.1016/j.gaceta.2012.01.010

Los análisis de **coste-efectividad (ACE)** son insuficientes para decidir la adopción de una nueva tecnología. Hay tecnologías con razón de coste-efectividad incremental favorable para priorizar su adopción, pero cuyo coste total es muy alto (porque también lo es, por ejemplo, el número de pacientes candidatos a beneficiarse de ellas) y supera con creces el siempre limitado presupuesto.

Por ello, los ACE han de complementarse,
-con **análisis de impacto presupuestario**, que estiman la variación que sobre el presupuesto del financiador público supondrían la adopción y la difusión de la nueva tecnología en un periodo concreto
-con un **análisis marginal**, que estima el coste de oportunidad de su incorporación, es decir, los beneficios en salud de las tecnologías que se desplazan para dar cabida presupuestaria a la nueva.

En suma, se trata de saber qué tecnologías deberían dejarse de sufragar para poder financiar las nuevas, maximizando la eficiencia global del sistema de salud; esto es, incorporando y desplazando tecnologías para que el conjunto de las financiadas maximice los resultados en salud con el presupuesto fijo disponible

La experiencia más avanzada en Europa la ofrece el **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)** de Reino Unido desde 200

En esta línea de trabajo, el NICE acumula años elaborando guías —tanto en intervenciones en salud pública como en servicios de salud— **para reducir el uso de tecnologías poco efectivas o menos coste-efectivas** que otras alternativas existentes.

El NICE ya ha identificado algo más de **420 tecnologías candidatas a reinversión**, ofrece recomendaciones y recordatorios a proveedores y pacientes sobre la priorización de la reinversión en aquellas tecnologías **cuyo coste no justifica su valor clínico**

Recomendaciones “**do not do**”, muchas de las cuales se refieren a uso inapropiado y menos a uso experimental fuera de indicaciones en ficha técnica, Señala **pautas para reinvertir**, datos de seguimiento, comparaciones entre diferentes áreas de salud, estándares de alto rendimiento e información de los costes y ahorros asociados con ella.

Reinversión en 2012

Ver en anexo 7

Los **análisis de coste-efectividad (ACE)** son insuficientes para decidir la adopción de una nueva tecnología. Han de complementarse
-con **análisis de impacto presupuestario**,
-con un **análisis marginal**, que estima el coste de oportunidad de su incorporación, es decir, los beneficios en salud de las tecnologías que **se desplazan** para dar cabida presupuestaria a la nueva

Ref

Campillo C, Bernal-Delgado E: Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas. Gaceta sanitaria 2012 . doi:10.1016/j.gaceta.2012.01.010

4.2.4 Evaluación de la conveniencia

El término **conveniencia** hace referencia a las características del medicamento relacionadas con la administración, posología, disponibilidad, la aceptabilidad por el paciente o incluso la aceptabilidad por el médico y el servicio de farmacia.

Se trata de un criterio multidimensional que abarca varios aspectos relativos a la utilización de los medicamentos por parte de los agentes implicados en ello: (Ref: Calvo C. Valoración de la adecuación o conveniencia. En 4ª Reunión de la Sociedad Castellano-Manchega de Farmacia Hospitalaria. 2008.)

Aceptabilidad del medicamento por parte del paciente: comprende características como la vía de

administración, la posología, la duración del tratamiento, los dispositivos de administración, etc. En último término se valora si las características de conveniencia del medicamento favorecen el cumplimiento del tratamiento y por tanto la adherencia.

Aceptabilidad del medicamento por parte del médico/enfermera: comprende características como la facilidad para la dosificación, la ausencia de necesidad de monitorización farmacocinética, la compatibilidad en mezclas de fármacos para administración parenteral, etc. En resumen, la facilidad para la prescripción o administración del medicamento.

Aceptabilidad del medicamento por parte del servicio de farmacia hospitalaria: comprende características como la presentación en dosis unitarias, la existencia de envases clínicos, la necesidad o no de reconstitución (inyectables), la presencia de dispositivos de bioseguridad, las condiciones de entrega del laboratorio, etc. En resumen, la facilidad para la gestión y dispensación del medicamento.

Contribución de la conveniencia a la utilidad terapéutica:

Aunque algunas ventajas en conveniencia puedan influir sobre la efectividad del fármaco (por ejemplo, al facilitar la adherencia), éstas no deben sobreestimarse, desconsiderando cuestiones relevantes en cuanto a los criterios primarios de eficacia o seguridad. Las ventajas en conveniencia contribuyen a incrementar la utilidad terapéutica de un medicamento siempre que se traduzcan en beneficios en efectividad (adherencia) o seguridad, o en caso de que aporten beneficios extra a un subgrupo de pacientes. Ante la igualdad en el balance beneficio-riesgo de las diversas opciones, un ejemplo claro de ventaja en conveniencia es la posología en dosis única diaria, que mediante una mejora de la adherencia al tratamiento –supuesta o demostrada–, podría aumentar la efectividad del fármaco. Sin embargo, parece prudente sopesar si dicha comodidad que aporta al paciente, se efectúa a un coste razonable para el sistema sanitario. Si no es así, el fármaco puede reservarse a pacientes con dificultades objetivas para una buena adherencia al tratamiento..

Ref: Puigventos F, Calderón B, Gorgas MQ: Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Monografía SEFH. Ediciones Mayo 2009.

4.3. Fase 3: Elaboración de conclusiones y posicionamiento terapéutico

4.3.1. Resumen de beneficio/riesgo y de coste/efectividad

Deben considerarse todas las evidencias e información expuesta en los puntos anteriores y plasmarlas en una decisión final o propuesta: incluir, incluir con condiciones de uso, no incluir, definirlo como equivalente terapéutico:

- 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

En base a ello se debe realizar la propuesta y, en el caso de su inclusión, se pasa a establecer el lugar que ocupa en terapéutica y a definir sus condiciones de uso.

4.3.2. Condiciones de uso y posicionamiento terapéutico

El posicionamiento terapéutico es la toma de decisiones sobre qué lugar debe ocupar un medicamento dentro de un esquema terapéutico para una indicación clínica o un problema de salud específico, sustentado en criterios de evidencia científica y de eficiencia. La aplicación de estos criterios es especialmente importante cuando se redactan guías y protocolos de referencia. Se trata de orientar y facilitar la utilización de aquellos medicamentos que más evidencia científica han demostrado a favor de su utilización y que más ventajas van a proporcionar a los pacientes y a la sociedad de manera global.

En muchas ocasiones, las Guías de Práctica Clínica y las Guías Terapéuticas publicadas formulan una recomendación en la que se indica la idoneidad de realizar un tratamiento con un medicamento de una clase o grupo terapéutico determinado, sin especificar un principio activo en concreto, lo que implícitamente indica que no existe una preferencia por ninguno dentro del grupo. Si aplicamos los criterios de evidencia y de eficiencia de una forma racional, casi siempre es posible llegar a la recomendación de la alternativa más idónea a nivel de principio activo.

Para el posicionamiento terapéutico deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- **Identificar los fármacos disponibles para el tratamiento de una situación clínica determinada.** Para ello revisaremos cuál es el esquema terapéutico previo y qué evidencias dan soporte a dicho esquema terapéutico. Nos basaremos en GPC, revisiones sistemáticas y metanálisis, estudios primarios relevantes, protocolos terapéuticos

internos, guías clínicas y evaluaciones de consensos de expertos. Se revisará información adicional, para ver si es posible encontrar evidencias para proponer un fármaco específico, como estudios primarios relevantes que dan soporte a los puntos anteriores, fuentes secundarias de tipo independiente (boletines, informes independientes de centros de documentación autonómicos e internacionales), editoriales, revisiones, etc...

- **Ver qué aporta el nuevo fármaco en la indicación estudiada**, evaluando el balance beneficio-riesgo, adecuación-coste y coste-efectividad. Para situar el fármaco en un esquema terapéutico, hay que analizar qué tipo de ventajas aporta el fármaco:

- Mayor Eficacia
- Mayor Seguridad
- Conveniencia: Facilidad de administración, simplificación posológica, sobre todo en los fármacos de uso preferente en el ámbito ambulatorio.

- **Ver a quién aporta ventajas (subgrupos)**. Por último se aconseja ver en qué grupos de pacientes se obtiene un mayor beneficio. En esta línea, el posicionamiento de un fármaco debe tener en cuenta su posible indicación como fármaco de segunda línea, en aquellos casos específicos en que no esté indicado el de primera línea. Basándose en toda la información revisada en el informe de evaluación, definir en qué tipo de pacientes puede tener una indicación:

- en base a contraindicaciones, interacciones, alergias: Puede ser que el fármaco sea 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).

- en base a falta de respuesta al fármaco de primera elección. Observar si hay evidencias directas o indirectas que muestren utilidad en la indicación de refractariedad al tratamiento de elección.

- en base a beneficio-riesgo por subgrupos. Definir si está indicado en algún subgrupo específico, y establecer condiciones de uso.

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

Ver qué cuesta la incorporación del nuevo fármaco. Para la toma de decisiones deben tenerse en cuenta los conceptos de coste-oportunidad y de CEI aceptable. Cuando el CEI es muy elevado puede que no sea asumible para el hospital realizar el tratamiento, sobre todo si el número de pacientes candidatos potenciales a tratar es elevado.

4.3.2.1. Criterios para el posicionamiento terapéutico

a) Criterios primarios: Eficacia/Efectividad y Seguridad

b) Criterios secundarios: Conveniencia y Coste

4.3.2.2. Forma de priorizar los criterios primarios y secundarios

NOTA: LA SECCION DE POSICIONAMIENTO TERAPEUTICO SE HA REDACTADO DE NUEVO EN 2008, VER MAS ADELANTE EN ESTE MISMO CUADERNO, tema 2 .

Puede ampliar información en

-1er Curso de "Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos". Programa InForMed. 8 de Abril de 2008. Acceso a 11 presentaciones PPT y al documento base versión 1.0 en versión pdf y en versión htm con hipervínculos activos

Página y acceso a presentaciones PPT:

<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DocenPortalCursoPosicTerapeuticoAbril2008.htm>

-Monografía SEFH

Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Mayo ed. 2009

http://www.elcomprimido.com/FARHSD/MP_Monografia2009_SEFH_PosicionamientoTerapeutico.pdf



5. GRUPO DE EVALUACIÓN DE NOVEDADES, ESTANDARIZACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS (GENESIS)

El proceso de selección de medicamentos se ha venido realizando en cada hospital de forma independiente, con escasas experiencias de colaboración y coordinación entre centros. En la actualidad, es necesario avanzar en una metodología común de evaluación de medicamentos, que garantice la toma de decisiones de calidad en el marco del sistema de salud. Se trata de facilitar la utilización de aquellos medicamentos que más ventajas van a proporcionar a los pacientes y a la sociedad de manera global. Por ello se plantea la necesidad de una mayor coordinación y colaboración horizontal entre los hospitales. Este fin impulsó la formación del grupo de trabajo **GENESIS** (Grupo de Evaluación de Novedades, EStandarización e Investigación en Selección de Medicamentos), dentro de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). El grupo coordinador inicial lo formaron 12 hospitales (y su presentación oficial tuvo lugar en el congreso nacional de la SEFH en Septiembre de 2005).

Los objetivos principales del grupo Génesis son desarrollar **una metodología** específica para facilitar la realización de informes de evaluación de nuevos medicamentos mediante la aplicación de procedimientos normalizados y **ofrecer información** para la realización de evaluaciones de calidad, con la finalidad de que los informes se anticipen a la solicitud de los clínicos y sean de utilidad en el proceso de selección de los hospitales españoles ⁴.

Los principios básicos que orientan la actividad de Génesis son **independencia** del entorno promocional; **rigor científico** en la evaluación de los aspectos técnicos de eficacia, seguridad y económico; **transparencia** en el procedimiento de evaluación y **difusión** de las decisiones. Son los principios básicos para garantizar la **calidad** del proceso de selección y para disponer de credibilidad y prestigio entre los profesionales que participan en el mismo ⁴.

Además Génesis tiene objetivos en el **área docente** y de **investigación**, con varios proyectos en marcha orientados a estudiar la estructura, el proceso y los resultados del sistema de selección de medicamentos en los hospitales españoles y para desarrollar y validar la metodología empleada.

5.1 Antecedentes

Existen multitud de referencias en libros de texto y en publicaciones científicas sobre sistemas de evaluación de medicamentos y sobre experiencias

prácticas, en la que los servicios de farmacia han participado activamente tanto a nivel nacional ⁵⁻³⁸ como internacional.

En los hospitales se dispone de las bases legales y normativas para poder realizar una selección de medicamentos con criterios basados en la evidencia y en la eficiencia.

Como resultado de su aplicación, actualmente en todos los hospitales de nuestro país se han implantado procesos de selección de medicamentos y se dispone del sistema "Guía Farmacoterapéutica", en que se especifican los medicamentos disponibles en este nivel asistencial.

Desde hace años, **la experiencia de evaluación de medicamentos en los hospitales españoles es muy amplia, y los servicios de farmacia hospitalaria han tenido un papel clave** en el desarrollo de las bases conceptuales, los procedimientos, la metodología de evaluación y selección y su aplicación, la elaboración de informes y el proceso de la toma de decisiones y su seguimiento.

Como aspectos clave cabe mencionar:

1-La disponibilidad en el hospital, sólo de los medicamentos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica, lo que implica en la práctica una "financiación selectiva".

2-La evaluación y selección de los medicamentos, llevada a cabo por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, realizada en base al "valor terapéutico del medicamento y el beneficio clínico incremental"

3-La incorporación de los criterios de coste-efectividad y de impacto presupuestario en la selección de medicamentos.

4-La definición e identificación de los fármacos equivalentes terapéuticos y fármacos homólogos, que de manera explícita genera una agrupación homogénea.

5-La definición de las bases metodológicas para realizar el intercambio terapéutico y la elaboración de "Guías y Programas de Intercambio terapéutico"

6- El posicionamiento del medicamento no se limita a su inclusión en un formulario, sino a definir su lugar en las Guías y "Protocolos terapéuticos asistenciales"

(Ref SEFH: La farmacia hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España. La experiencia acumulada al servicio de toda la sociedad. Octubre 2011)

Como antecedentes más inmediatos del proyecto Génesis, se encuentran los cursos anuales de evaluación y selección de medicamentos organizados por los servicios de farmacia de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla y Son Dureta de Palma de Mallorca. En el mismo participan especialistas en farmacia hospitalaria, la

mayor parte de los cuales son miembros de las comisiones de farmacia y terapéutica de sus hospitales. En las conclusiones del primer curso, se planteó la necesidad de: "...mayor colaboración entre hospitales. Se considera conveniente el establecimiento de grupos de trabajo para tener datos científicos de la situación actual de los procesos de selección en los hospitales, para avanzar en el desarrollo de herramientas metodológicas y para publicar y difundir los informes, los criterios finales y las conclusiones de la evaluación".

Desde el punto de vista metodológico, los antecedentes del presente proyecto son la *Guía GINF* o "*Guía para la valoración de Inclusión de Nuevos Fármacos*" desarrollada por la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en colaboración con el Hospital Virgen del Rocío, el "*Manual para la Redacción de Informes de evaluación de nuevos medicamentos en el hospital*" del servicio de farmacia del Hospital Son Dureta y las recomendaciones del comité mixto de los centros de documentación autonómicos y sus "*Procedimientos normalizados de trabajo*" para la redacción de informes y evaluación del valor terapéutico añadido de los nuevos medicamentos.

El grupo coordinador de Génesis ha desarrollado unos procedimientos de trabajo y un modelo metodológico que se plasman en :

- 1- Informe modelo de evaluación de nuevos medicamentos (Anexo).
- 2- Manual de procedimientos y programa de ayuda a la redacción de informes
- 3- Lista-guía para la evaluación formal de los informes de evaluación.
- 4- Guía para la redacción de Programas de Intercambio Terapéutico.
- 5- Página web en internet, donde se publican los informes de evaluación y los documentos elaborados por el grupo de trabajo.

Actualmente (año 2007-2008) participan en Génesis, 51 farmacéuticos de 39 hospitales. Mediante la página web se puede acceder a los informes de evaluación remitidos por los miembros del grupo de trabajo o publicadas en las páginas de internet propias de cada hospital. En la página web están disponibles aproximadamente 1000 informes (2012) de medicamentos de uso preferentemente hospitalario, número que va aumentando, con la incorporación de nuevos informes siguiendo el procedimiento de trabajo establecido. Se pueden además consultar unos 600 informes elaborados por centros de documentación autonómicos y 16 Programas y Guías de Intercambio Terapéutico.

2010-2012: Nuevo sistema GENESIS de evaluación colaborativa

La progresiva difusión de la metodología GENESIS ha permitido estandarizar y aumentar la calidad de los informes realizados en los hospitales,

Para avanzar en la cooperación transversal, el grupo GENESIS se planteó la redacción de informes de referencia, mediante un sistema colaborativo. Este procedimiento se ha iniciado el año 2010, en el que de forma coordinada intervienen evaluadores de diferentes centros hospitalarios, siguiendo el modelo del grupo GHEMA de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria (SAFH).

En una primera fase se redacta el un informe con metodología Genesis, realizado por expertos de diferentes hospitales, con la participación de un tutor experto en la materia. Este documento es sometido a exposición pública con acceso libre en la página web del grupo, comunicando a las sociedades científicas relacionadas y a las compañías farmacéuticas, la posibilidad de realizar alegaciones. Las alegaciones y propuestas recibidas, tanto aceptadas como rechazadas, son incluidas en la versión definitiva del informe que se publica finalmente en la web del grupo. El informe definitivo junto con el posicionamiento del fármaco decidida se publica finalmente en la web del grupo.

Los informes redactados por el nuevo sistema colaborativo se pueden consultar en la web de GENESIS, y los primeros resultados de su aplicación se presentaron en las XXXI Jornadas de Economía de la Salud en mayo de 2011.

(ref: Puigventós F, Asensi R, Alegre E, Galán N, Fraga MD, López-Briz E, Ventayol P, Ortega A: Estandarización de la evaluación económica y la selección de medicamentos en los hospitales. Situación actual y perspectivas. XXXI Jornadas de Economía de la Salud. Mayo de 2011 <http://www.aes.es/Jornadas/admin/uploads/presentacions/20110530131554.pdf>)

2011-2012

Actualización del sistema MADRE para la redacción de informes de evaluación de nuevos medicamentos

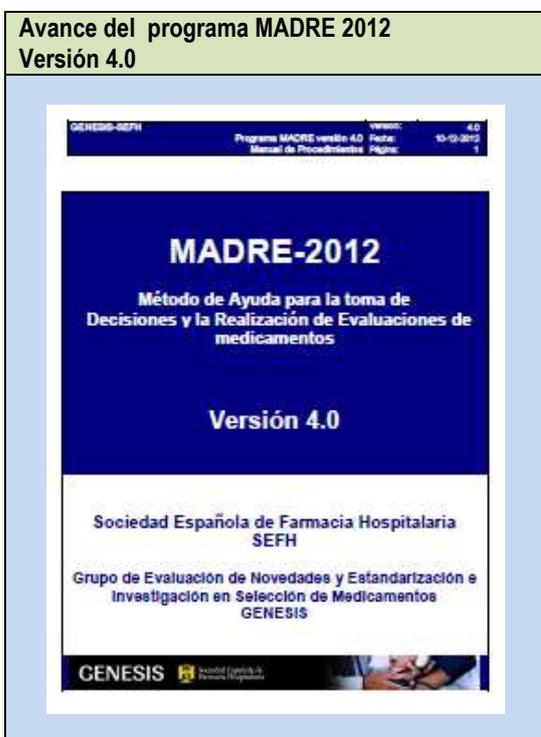
PROYECTO SEFH. Grupo GENESIS

MADRE: Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos

Se ha llevado a cabo una actualización del sistema MADRE mediante un proyecto de investigación. con: Incorporación de nuevas secciones al modelo de informe actual, incorporación de nuevos productos y supresión, modificación e incorporación de temas específicos.

Se ha publicado el AVANCE DEL PROGRAMA MADRE Versión 4.0 en Octubre 2012. Se puede acceder al mismo en la página web del grupo:

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/bases/metodologicas/programamadre/index.html>



Ref:

Marín R, Puigventós F, Fraga D, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo GENESIS de la SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012.

Se tiene previsto publicar a finales del año 2013, la versión soporte informático avanzado.

La perspectiva de los informes GENESIS se basa en la realización de las evaluaciones de un nuevo medicamento con la información disponibles **en el momento de su comercialización o en el periodo previo a la misma**, con el objetivo de definir si debe incluirse en el hospital, rechazarse o considerarse como un equivalente terapéutico, posicionando el medicamento en base a los datos disponibles de evidencia científica, y con criterios de eficiencia.

El modelo GENESIS responde a que la evaluación pueda realizarse en el momento oportuno y con los datos disponibles. Es un **modelo de extensión limitada y orientación práctica similar** al que se plantean para la evolución de tecnologías sanitarias del modelo MINI-HTA.

La evaluación y posicionamiento en terapéutica del fármaco **debe realizarse en un plazo breve**, a ser

posible en las fechas previas o el periodo inicial de comercialización, y en respuesta a una demanda de posicionamiento sobre las ventajas e inconvenientes del mismo, generada en las áreas asistenciales.

Se trata de una evaluación **fundamentalmente cualitativa**, basada en los criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y económicos, que se concretan en una propuesta final de recomendación según la clasificación adoptada de la guía **GINF**. Ello marca la diferencia con otros métodos de evaluación en que la propuesta final se expresa de forma de una escala numérica cuantitativa de puntuaciones, como por ejemplo los métodos EVITA , EVIDEM, SOJA, Corman SL .

El método tener en cuenta la asunción de algunas limitaciones, como por ejemplo:

-La **limitada disponibilidad inicial de información sobre la eficacia y seguridad** del fármaco, que muchas veces solo puede basarse en el ensayo pivotal publicado en revista o en los contenidos de los informes de las agencias reguladoras (EMA y FDA).

-El hecho de que el medicamento con el que se compara en los ensayos clínicos realizados, **no es** muchas veces el considerado **estándar** para la indicación estudiada, y en ocasiones se trata de ensayos comparativos con placebo.

-En este periodo suelen ser muy **limitados los estudios farmacoeconómicos** disponibles y en ocasiones todavía no se conoce el **precio** de comercialización en nuestro país

6. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

6.1. 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). *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). *Farmacia Hospitalaria 2ª ed*, pp 269-288. Editorial Medica Internacional. Madrid 1992.
4. Martínez MJ, Viniegra 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.
4. Martínez-Bengochea MJ, Ibáñez JC, Arizabalaga MJ. Computer program for pharmacy and therapeutics committee drug evaluations. *PWS* 1996;18:A25.
5. Llopis P, Tortajada JJ, Jiménez NV. Sistema de Guía Farmacoterapéutica: criterios para su aplicación. *Farm Hosp* 1997; 21,1:123-26.
6. Castro I, Farré R, Bonal J. Selección de medicamentos. Estrategias de mejora y valoración. *Rev calidad asistencial* 1998;13:102-6.
7. Jiménez NV, Climente M, Juna J, Pérez C. Metodologías para la selección de medicamentos en el hospital. *Farm Hosp* 2000; 24,1:1-11.
8. Sanz Granda A. Análisis críticos de los estudios, repercusión en la guía farmacológica. *El Farmacéutico de Hospitales*. 2000;117:29-30.
9. Puigventós F. Novedades terapéuticas del año 2000, los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc)* 2001;116:465-68.
10. Ordoñas 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 (2002). Ed.SCM IM (Doyma).
11. 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 Hospitalario*. 2002;131:14-21.
12. 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.
13. Otero MJ, Martín R, Santos B, Puigventós F, Delgado O. Seguridad de medicamentos. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación. *Farm Hosp*. 2003; 27,4: 264-70.
14. Delgado O: Puntos de reflexión e inflexión en la selección de medicamentos en el hospital. *Aten Farm* 2003; 5, 6:331-3
15. Puigventós F, Martínez-López I, Ventayol P, Delgado O. Manual para la redacción de informes de evaluación de nuevos fármacos en el hospital. 6ª versión marzo 2006. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Publicado en internet. Último acceso comprobado 10 de octubre 2007. Dirección: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>
16. Pinteño M, Puigventós F, Ventayol P, Campoamor F, Delgado O, Serra J. Selección de Medicamentos en el Hospital. Curso de Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital III. Fundación Promedic. Abril 2005.
17. Puigventós F, Ventayol P, Martínez-López I, Requena T. Proyecto Génesis: aproximación a una metodología uniforme de evaluación de medicamentos. Capítulo 8 de Bases para una Evaluación y Selección de Medicamentos Basada en la Evidencia. López E, Poveda J.L. eds. 2007 (en prensa).
18. Agencia para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía: GUIA GINF <http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/docum ento.asp?id=herra3>
19. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH: "Informe técnico para la evaluación de medicamentos". (Ver en http://www.sefh.es/normas/normas_actualizadas/evaluacion_medicamentos.htm).
20. Balu S, O'Connor P, Vogenberg FR. Contemporary issues affecting P&T Committees. Part 1 Evolution. *P&T*, 2004; 29,11:709-11.
21. 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.
22. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP Guidelines on Formulary System Management. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49:648-52.
23. Principles of a Sound Drug Formulary System. 2000. Formulary Management-Endorset document 2000:139-42. Disponible en www.ashp.org.
24. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on drug formularies. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40:1385-5.
25. 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.
26. 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
27. Anónimo. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS; 2002,5:1-6.
28. Calderón B, Puigventós F. El posicionamiento terapéutico de los medicamentos. El comprimido nº 10, julio 2007. Publicación electrónica (http://www.elcomprimido.com/elcomprimido_posicionamiento_oterapeutico.htm)
29. GENESIS Grupo de trabajo de la SEFH. Programa Madre de ayuda a la redacción de informes de evaluación de un nuevo medicamento. Manual de procedimientos. Versión 3.0 Septiembre 2005. Publicación electrónica (<http://genesis.sefh.es>)
30. Alegre EJ. Evaluación de nuevos fármacos. *Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital*. *Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital* 2005;1(2):26-34
31. J.Bautista. Posicionamiento terapéutico, presentado en el "curso de Evaluación y Selección de Medicamentos" Curso organizado por los Servicios de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca. <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DocPortalCurso2007.htm>

6.2.a Programas de Intercambio Terapéutico

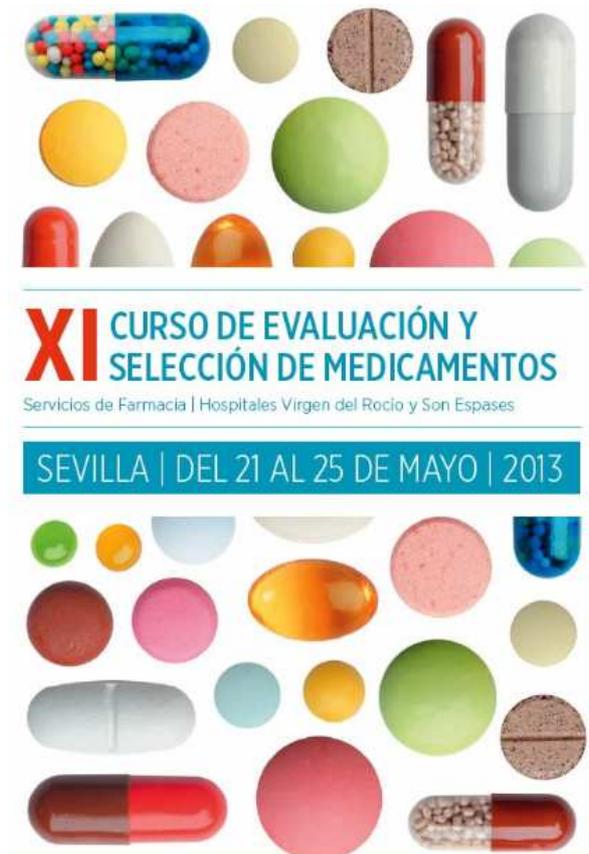
32. Delgado O, Puigventós F, LLodrà V, Comas F, Cervera M,
33. Sánchez A, Penalva JS, Martínez AI, Pallarés L, Serra J. Programa de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp* 2000; 200:261-270.
34. Puigventós F, Ventayol P, Delgado O. Intercambio Terapéutico. En *Farmacia Hospitalaria*. 3 ed (2002). Ed Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde. Pp 101-111 E.SCM IM (Doyma).
35. Ventayol P, Puigventós F, Delgado O, Martínez I, Maroto A, Comas F, Crespi M, Serna J. Programas de intercambio terapéutico en el hospital, la evidencia a favor del paciente. *El Farmacéutico Hospitalario* 2002;131:42-48.

36. Navarro S, Font I, Lerma E, Lopez E, Matinez MJ Poveda JL. Programa de calidad aplicado a la sustitución de medicamentos no incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. *Farm Hosp* 2004; 28,4:266-74.
37. Porta B, Borrás C, Jimenez NV. Normalización del intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II para el tratamiento de la hipertensión en el medio hospitalario *Farm Hosp*. 2005 Mar;29(2):104-12
38. Peris JF, Faus VJ, de la Vega A, Martínez G, Martínez MA. Intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II en pacientes ancianos institucionalizados. Aplicación de un protocolo. *Farm Hosp*. 2003 Sep-Oct;27(5):290-7
39. Crespi M, Delgado O, Ventayol P, Lafuente A, Pintero M, Escrivá A, Puigventós F, Martínez-López I Estudio prospectivo y aleatorizado de intercambio terapéutico de sulfonilureas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 *Farm Hosp*. 2004 Nov-Dec;28(6):426-32.
40. Cholvi M., Climente M. Evaluación de un algoritmo para el intercambio terapéutico de antagonistas del calcio *Farm Hosp*. 2002 26(5):283-6
41. Martínez, FJ. Fernández, MB. Pinto, AI. Gómez, JM. Bernal, CM. et al. Pharmaceutical intervention in the prescription of medication not included in the pharmacotherapeutic guidelines. *Atención Farmacéutica*. 6(6): p 418-422. 2004.
42. Font I, López Briz E: Guía para el intercambio terapéutico. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario La Fe. 2ª ed. 2006. Valencia
43. Servei Càtala de la Salut. Guia Farmacoterapèutica d'Intercanvi Terapèutic. Atenció Especialitzada - Atenció Primària. Lleida 1ª ed Nov 2005.
44. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario de Alicante Guía de Intercambio Terapéutico. Junio 2006
45. 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.
- 6.2.b Equivalencia Terapéutica y Medicamentos Homólogos**
46. Mc Alister et al. Drug class effects in Users Guide to the medical literature. 2B3 pp 415-31. AMA ed 2002.
47. Greene WL et al. Claims of equivalence in medical research. Are they supported by the evidence?. *Ann Intern Med* 2000;132:715-22.
48. Jones B et al. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313:36-39.
49. Zhou Z R, E , Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomised trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* 2006;151:273-81
50. Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. *El Comprimido.com* nº 6. Abril 2006. Publicación electrónica (http://www.elcomprimido.com/elcomprimido_CITALOPRAM_3.htm)
51. Delgado O, Puigventós F: Diseño y evaluación de los ensayos de equivalencia. *Noticias farmacoterapéuticas*. 2005, 41: 5-9
52. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia Terapéutica: Concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 2007 (en prensa).
- 6.3. Estudios de Economía de la salud aplicados a la evaluación y selección**
53. Grupo de farmacoeconomía de la zona II de la SEFH (AFEPI). Elección y ponderación de criterios de selección de medicamentos. Aplicación a la selección de antibióticos y antidepresivos para la Guía Farmacoterapéutica. *Farm Hosp* 2000;24(1):12-19
54. Martínez-Bengochea MJ, Santos A, Illaro A, Iglesias A, García M, Ibarra O, Ajuria A. Farmacoeconomía, introducción de nuevos medicamentos en la guía farmacoterapéutica. Informe farmacoeconómico usando el NNT con su intervalo de confianza del 95 % y el coste del tratamiento farmacológico. En Domínguez-Gil A. Fundamentos de farmacoeconomía, pp 140-159 Ed. Instituto de Estudios Médico-Científicos. Madrid 2001.
55. Ortega A. La evaluación económica de medicamentos como apoyo a la decisión clínica. En Domínguez-Gil A: Fundamentos de farmacoeconomía. pp 31-55 .Ed. Instituto de Estudios Médico-Científicos. Madrid 2001.
56. Ferriols R, Sanz M, Alós M. Aplicación de la evaluación económica a la selección de fármacos. *Boletín informativo SEFH*. 2003;27, sup 103 (Ene-Mar).
57. Odedina FT, Sullivan J, Nash R, Clemmons CD Use of pharmacoeconomic data in making hospital formulary decisions. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:1441-4.
58. Ortega A. Posibilidad de generalizar los resultados de una evaluación económica. *Farm Hosp* 2003; 7(4):205-9
59. Sacristán JA et al. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit* 2002;16(4):334-43
60. Clemente S et al. Marco actual de los productos biotecnológicos según los estudios farmacoeconómicos disponibles. *Med Clin (Barc)* 2003;120:498-504.
61. Rawlins MD, Culyer AJ: National Institute for Clinical Excellence, and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224-7.
62. Donaldson C et al. Cost effectiveness analysis in health care: contraindications. *BMJ* 2002;325:891-4.
63. Puigventós F, Comas F, Delgado O, Martínez-López I. Utilización de evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias: el caso Palivizumab. *Med Clin (Barc)* 2004; 123,19:758.
64. Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ* 2004;329:972-5.
65. Soto J. Estudios de farmacoeconomía en asistencia especializada: principios métodos y aplicaciones prácticas. *An Med Interna (Madrid)* 1999;16:41-46.
66. Soto J. Metodología y estandarización de los análisis de evaluación económica de medicamentos. En Domínguez-Gil A: Fundamentos de farmacoeconomía, pp 109-137. Ed. Instituto de Estudios Médico-Científicos. Madrid 2001.
67. Eccles M, Mason J: How develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001;5(16). <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk>
68. Sanz Granda A: El análisis coste-efectividad y su aplicación en el hospital. *El Farmacéutico de Hospitales*. 2000;114:34-35.
69. Domínguez-Gil A, Soto J. Farmacoeconomía e investigación de resultados en la salud. Principios y Práctica. Ed Real Academia de Farmacia 2ed 2002.
70. 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.
71. Prieto L, Sacristan SA, Pinto J, Badia J, Antoñanzas D, del Llano J por el grupo ECOMED: Análisis de costes y resultado en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004;122(11):423-9.
- 6.4. Procedimientos de registro y opiniones críticas**
72. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (ver en http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf).
73. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (ver en http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf).
74. "Por un uso racional del medicamento". Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español. Ministerio de Sanidad y Consumo. 23 noviembre 2004. (<http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/PlanEstrategicoPoliticaFarmaceutica.pdf>).

75. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (ver en http://www.sefh.es/carpeta/secretario/Ley_garantias_URMPS_29_2006.pdf)
76. Europe et médicament: les succès obtenus par les citoyens. La Revue Prescrire 2004;24,252:542-48 (ver en la dirección <http://www.prescrire.org>).
77. Montpart E et al: Procedimiento de registro centralizado de medicamentos de uso humano. Offarm 2001;20,5:140-148.
78. Montpart E et al. Procedimiento de registro de mutuo reconocimiento de medicamentos de uso humano. Offarm 2001;20,7:93-100.
79. Garattini S, Bertele V. The role of the EMEA in regulating pharmaceutical products in Mossialos E, Mraceck M, Walley T Regulating Pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. Open University Press. WHO 2004.
80. Poquet JE. ¿Quo vadis, EMEA?. Aten Farm 2003;5(2):67-8.
81. Fundació Institut Català de Farmacologia. Unas pinceladas sobre la nueva legislación europea de los medicamentos. Butlletí Groc, 2002;15:17-20.
82. La Revue Prescrire nº 229 y nº 230 año 2002 (ver en la dirección <http://www.prescrire.org>). Artículos:
- 1- Aujourd'hui , la politique du médicament se conçoit à l'échelon européen. Rev Prescr 2002;22,229:461-3.
 - 2- En pratique, la politique du médicament tourne le dos à la santé publique. Rev Prescr 2002;22,229:464-6.
 - 3- La politique du médicament au service de l'industrie. Rev Prescr 2002;22,230:541-43.
 - 4- Pour une réglementation qui réponde aux besoins élémentaires de santé publique. Rev Prescr 2002;22,230:544-45.
 - 5- Il faut redresser le cap de la politique du médicament à usage humain. Rev Prescr 2002;22,230:546-4
83. Garattini S et al. Adjusting Europe's drug regulation to public health needs. Lancet 2001;358:64-7.
84. Abraham J. Making regulation responsive to commercial interests: streamlining drug industry witch-dogs. BMJ 2002;325:1164-9.
85. Anónimo. Redresser le cap de la politique du médicament: l'action porte ses fruits. La Revue Prescrire 2003;23,242:623-5.
86. Anónimo. Gasto de medicamentos e innovación terapéutica. Butlletí Groc 2004;17,(4 y 5):13-18.
87. Serna JL. Después de lo que ha llovido. Suplemento de El Mundo Salud. 29 de enero 2005 (ver en <http://www.elmundo.es/salud/2005/603/1106953215.html>).
88. Conclusiones del 1er Curso de evaluación y selección de medicamentos. 21-23 Abril 2004. Palma de Mallorca. (<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOCCURSOAbr2004.htm>)
89. Bonafont X. El coste de la innovación farmacéutica. Aten Farm 2003;5(3):131-2.
90. Cervera R, Ruiz V, Peiró S, Gosalbe V. La promoción farmacéutica entre la confusión y la tergiversación. A propósito de la promoción de doxazosina en el tratamiento combinado de la hipertensión. Farmacia de Atención Primaria 2004;2,2:40-6.
91. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 1999;319:1492-1495.
92. Guyatt G, Rennie D, Haywart RSA. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. AMA ed 2002 (<http://pubs.ama-assn.org/misc/usersguides.dtl>)
93. Argimon JM. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. Med Clin (Barc) 2002;118(18):701-3.
94. Argimon JM. El intervalo de confianza, algo más que un valor de significación estadística. Med Clin (Barc) 2002;118(10):382-4.
95. Altimiras J et al. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En Bonal J. et al, Farmacia Hospitalaria, 3 edición (2002).
96. Guyatt G et al: Therapy and understanding results. in Users Guides to the medical literature. AMA ed. 2002.
97. Bucher H et al. Therapy and applying the results. In Users Guides to the medical literature. AMA ed 2002.
98. Oxman A et al. Summarizing the evidence. In Users Guides to the medical literature. AMA ed 2002.
99. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento: Reducción absoluta del riesgo, reducción relativa del riesgo y riesgo relativo. SEMERGEN 2000;26:535-6.
100. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento: odds ratio y numero necesario para tratar. SEMERGEN 2001, 27:418-20.
101. Abraira V. Estimación: intervalos de confianza. SEMERGEN 2002;28(2):84-5.
102. Abraira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? SEMERGEN 2000;26:393-4.
103. Rodríguez JL et al. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos, contradicciones, insuficiencias e implicaciones. Med Clin (Barc) 2002;118:192-5.
104. Martínez-González MA et al: ¿Qué es una odds ratio?. Med Clin (Barc) 1999; 112:416-22.
105. Jiménez Villa J. Lectura crítica de la literatura científica (I) validez del estudio. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2000;7,4:209-20.
106. Jiménez Villa J. Lectura crítica de la literatura científica II. Evaluación de los resultados. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2000;7,5:283-296.
107. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD: Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995;105:740-43.
108. Granados A. La evaluación de las tecnologías médicas. Med Clin(Barc) 1995;104:581-585.
109. Ioannidis JPA, Lau J: Can quality of clinical trials and meta-analysis be quantified?. Lancet 1998;352:590-91.
110. Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials. The quality of quality scales. JAMA 1999;282(11):1083-84.
111. Juni P et al. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 1999;282:1054-60.
112. Barton S: Which clinical studies provide the best evidence. BMJ 2000;321:255-56.
113. Jiménez Villa J: Lectura crítica de un ensayo clínico. Cuadernos de gestión: 1997;3, 2:76-89.
114. Garcia López FJ, Gutiérrez S, Galende I, Avendaño C. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos: justificación , utilidad e inconvenientes. Med Clin (Barc) 1999; 112(supl 1):35-42.
115. The Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature: Checklist of information for inclusion in reports of clinical trials; Ann Inter Med 1996;124(8):741-43.
116. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: User's guides to the medical literature. II How to use and article about therapy and prevention. A: Are the results of the study valid?. JAMA 1993;270(21):2598-601.
117. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: User's guides to the medical literature. II How to use and article about therapy and prevention . B. What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994;271,1:59-63.
118. Mora R. Como mejorar la calidad estadística de los artículos presentados a revistas biomédicas: lista de comprobación para los autores. Med Clin (Barc) 1999;113:138-149.
119. Grupo MBE Galicia Cómo hacer una Revisión Clínica con fuentes MBE?. Fisterra. 16-01-2005 (http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/revClinica/revisiónClinica.pdf).

6.5. Metodología básica para la interpretación de ensayos clínicos y evaluación de la evidencia

120. Song F et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from publisher meta analyses. *BMJ* 2003;326:427-7.
121. Altman DG; Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-694. (<http://www.consort-statement.org/revisedstatement.htm>).
122. Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.



**CUADERNO DE APUNTES.
TEMA 2**

**1-CRITERIOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LOS
MEDICAMENTOS**

2-PROCEDIMIENTOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El texto ha sido adaptado de las siguientes publicaciones:

Posicionamiento terapéutico de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos.

Documento base versión 1.0. Abril 2008

Puigventós F, Calderón B, Calvo C, Fraga M^ªD

http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Posicionamiento_Terapeutico/Versio_1_0_PosTer_DocumentoCompleto.pdf

Documento completo. Monografía SEFH 2009

El Farmacéutico Hospitales. Ediciones Mayo SA. Barcelona. 2009

Puigventós F, Calderón B, Gorgas MQ:

http://www.elcomprimido.com/FARHSD/MP_Monografia2009_SEFH_PosicionamientoTerapeutico.pdf

1-CRITERIOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LOS MEDICAMENTOS

*Adaptado de Calderón B, Puigventós F.
El comprimido 2007, 10 :6-10*

El **posicionamiento terapéutico** es la toma de decisiones sobre qué lugar debe ocupar un medicamento dentro del esquema terapéutico de una indicación clínica o de un problema de salud específico.

El **posicionamiento terapéutico** debe estar sustentado en criterios de **evidencia científica** y de **eficiencia**. La aplicación de estos criterios es especialmente importante cuando se redactan Guías y Protocolos de referencia. Se trata de orientar y facilitar la utilización de aquellos medicamentos que más evidencia científica han demostrado a favor de su utilización y que más ventajas van a proporcionar a los pacientes y a la sociedad de manera global.

En muchas ocasiones, las Guías de Práctica Clínica (GPC) y las Guías Terapéuticas publicadas formulan una recomendación en la que se indica la idoneidad de realizar un tratamiento con un medicamento de una clase o grupo terapéutico determinado, sin especificar un principio activo en concreto, lo que implícitamente indica que no existe una preferencia por ninguno dentro del grupo. Si aplicamos los criterios de evidencia y de eficiencia de una forma racional, casi siempre es posible llegar a la recomendación de la alternativa más idónea a nivel de principio activo. En este artículo se presentan los procedimientos básicos y los fundamentos metodológicos a tener en cuenta para alcanzar este objetivo.

En primer lugar se deben **identificar los fármacos disponibles para el tratamiento de una situación clínica determinada**. Para ello revisaremos cuál es

el esquema terapéutico previo y qué evidencias dan soporte a dicho esquema terapéutico.

Nos basaremos en las “sinopsis de referencia” (GPC, Guías terapéuticas, fuentes secundarias de MBE elaboradas por expertos), las revisiones sistemáticas y metanálisis y las “sinopsis propias” (Protocolos terapéuticos internos, guías elaboradas en nuestro ámbito, etc). Se revisará información adicional, para ver si es posible encontrar evidencias para proponer un fármaco específico, como estudios primarios relevantes que dan soporte a los puntos anteriores, fuentes secundarias de tipo independiente (boletines, informes independientes de centros de documentación autonómicos e internacionales), editoriales, revisiones, etc.... Para ello se tendrán en cuenta los diferentes procedimientos y fuentes de información que se explican con detalle en los temas 3 y 4.

En segundo lugar veremos **qué aporta el fármaco que queremos posicionar** respecto al resto de medicamentos disponibles para la indicación estudiada, evaluando el balance beneficio-riesgo, coste-conveniencia y coste-efectividad.

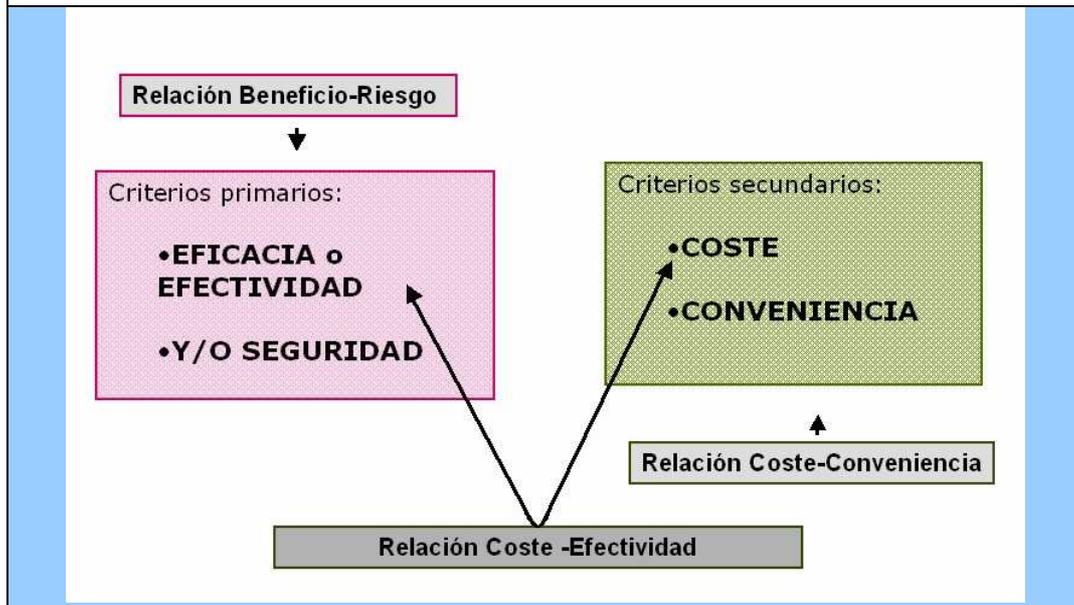
En tercer lugar se deben **definir cuáles son los subgrupos de pacientes** a los que un determinado fármaco puede aportar ventajas.

LOS CRITERIOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La selección de los medicamentos tendrá en cuenta en un primer nivel, la eficacia o efectividad y la seguridad y en un segundo nivel, la conveniencia y el coste (Gráfico 1).

Gráfico 1. Criterios de selección de medicamentos

Demostrar **superioridad de relevancia clínica** sobre las mejores alternativas terapéuticas en los criterios primarios y secundarios de selección.



Las fuentes de dónde obtener la información relativa a cada uno de los criterios de selección quedan resumidas en la tabla 1.

Criterios primarios: Eficacia / Efectividad y Seguridad

En el momento de elegir un fármaco, o de recomendar su uso en un grupo de pacientes, eficacia / efectividad y seguridad deben ser sopesadas, de tal forma que se aprecie un beneficio neto favorable al fármaco frente a otras opciones. Se trata de determinar qué fármaco presenta una mejor relación **beneficio-riesgo** para una indicación o problema de salud específico. También es necesario tener en cuenta el grado de certeza o nivel de evidencia con el que conocemos el balance beneficio-riesgo del medicamento.

La eficacia y la seguridad son criterios fundamentales, centrados en la capacidad de los fármacos para conseguir una mejora de salud y definir su relación beneficio-riesgo.

La elección de un fármaco para una indicación se basará en identificar el que demuestre, **comparativamente**, un balance beneficio-riesgo superior al del resto de alternativas terapéuticas o, en caso de que no haya ensayos clínicos comparativos directos, el que disponga de una mayor evidencia en el balance eficacia-riesgo, habiendo medido la eficacia en forma de variables de valoración de relevancia clínica y que hagan referencia a la morbilidad.

La mejor evidencia científica disponible sobre estos criterios debe estar fundamentada en ensayos clínicos, con la adecuada validez externa e interna. Para ello se recomienda consultar el siguiente apartado de este dossier sobre "procedimientos" en el que se expone como interpretar los resultados y evaluar la validez interna y externa según el método desarrollado por Génesis y el SORT

Criterios secundarios: Conveniencia y Coste

Si no se constatan diferencias claras en el balance beneficio-riesgo entre las diversas opciones, empiezan a cobrar importancia los criterios secundarios de selección. Entonces, se debe valorar el **balance coste-conveniencia**

Conveniencia. El criterio "**Conveniencia**" engloba las características del medicamento relacionadas con la administración, posología, aceptabilidad por el paciente. Aunque algunas ventajas en adecuación puedan influir sobre la efectividad del fármaco (por ejemplo, al facilitar la adherencia), éstas no deben sobreestimarse, desconsiderando cuestiones relevantes en cuanto a los criterios primarios de eficacia o seguridad.

Ante la igualdad en el balance beneficio-riesgo de las diversas opciones, un ejemplo claro de ventaja en conveniencia es la posología en dosis única diaria, que mediante una mejora de la adherencia al tratamiento –supuesta o demostrada-, podría

umentar la efectividad del fármaco. Sin embargo, parece prudente sopesar si dicha comodidad que aporta al paciente, se efectúa a un coste razonable para el sistema sanitario. Si no es así, el fármaco puede reservarse a pacientes con dificultades objetivas para una buena adherencia al tratamiento

[Error! Marcador no definido..

En tercer lugar se evalúa la relación **coste-efectividad**.

Coste. Son numerosos los fármacos que ni siquiera presentan ventajas demostradas en la relación beneficio-riesgo y son más costosos que sus alternativas, generando costes innecesarios y superfluos. Este es el caso de numerosos estereoisómeros, lanzados al mercado como estrategia para prolongar la patente. Una prescripción eficiente no es compatible con tales opciones.

En el caso de que haya fármacos que presenten una relación beneficio-riesgo favorable frente a su comparador, el estudio económico irá orientado a estimar cuál es el **Coste-eficacia incremental (CEI)**, 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 sistema de salud y aporta un dato mucho más relevante para la decisión que la simple comparación de costes de los tratamientos.

Tabla 1. Fuentes para obtener la información relativa a cada uno de los criterios de selección *.

EFICACIA

- Se mide en los ensayos clínicos
- Datos de efectividad provenientes de estudios observacionales (resultados en salud)

SEGURIDAD

- Estudios preclínicos (pruebas toxicológicas en animales)
- Ensayos clínicos (efectos adversos como variables secundarias)
- Seguimiento post-comercialización (importancia de la Farmacovigilancia)

ADECUACIÓN

- Datos que aseguren una mejora de la adherencia, de relevancia clínica

COSTE

- Información sobre precios de adquisición
- Estudios farmacoeconómicos publicados y propios

(*) Ver información ampliada en procedimientos y anexos.

FORMA DE PRIORIZAR LOS CRITERIOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Se presentan cuatro esquemas o algoritmos de decisión, con los que se cubren la mayor parte de las situaciones planteadas cuando debemos posicionar un fármaco en terapéutica. Sin embargo se trata sólo de una guía y su aplicación debe ser flexible y adaptada a cada caso particular.

Los tres primeros algoritmos (1, 2 y 3), plantean cuál debe ser el lugar en terapéutica del nuevo fármaco en relación a los considerados de elección o indicados en primera línea hasta el momento.

Una vez aplicado alguno de los tres primeros algoritmos, se puede pasar al algoritmo nº4, que se ha diseñado para ayuda a decidir si el nuevo fármaco tiene algún papel como terapia de segunda línea o en subgrupos de pacientes con características especiales.

Es importante distinguir entre ambas situaciones. La introducción de un nuevo medicamento puede estar justificado para el tratamiento de un problema de salud en primera elección, sustituyendo al tratamiento estándar o bien puede estar justificado su posicionamiento en un segundo o tercer nivel de indicación. Sin perder de vista que en ocasiones los nuevos medicamentos no aportan ningún valor terapéutico añadido en ninguna de las anteriores situaciones.

El posicionamiento terapéutico de un medicamento conviene realizarlo cuando se introduce en el mercado. Cuando se disponga de nuevas indicaciones o de nuevas evidencias, se debe volver a plantear su lugar en al terapéutica mediante la aplicación de los algoritmos.

Algoritmo 1. El medicamento presenta una mejora importante de la eficacia

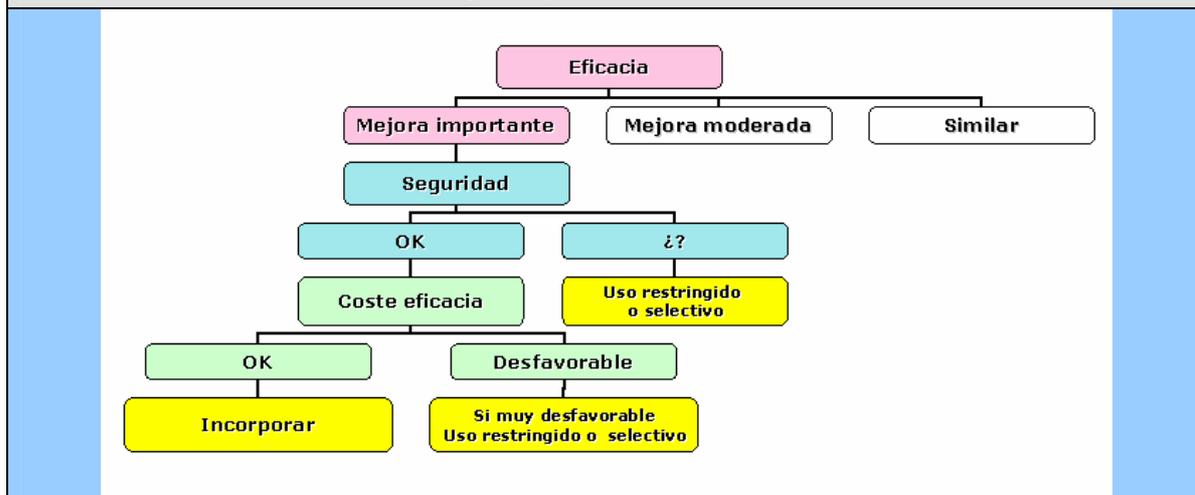
En base a las evidencias de eficacia y seguridad hay que preguntarse: ¿hay más de un posible fármaco de elección?

Si la respuesta es que sólo hay uno, debido a una diferencia substancial de eficacia, se recomendará dicho fármaco siempre y cuando la diferencia de beneficio-riesgo sea relevante, y esté bien documentada. En caso de que el Coste eficacia incremental e impacto económico sea muy alto aunque el medicamento tenga mejor balance beneficio-riesgo, resulta adecuado asegurar su máxima eficiencia, utilizándolo en el subgrupo de pacientes que sabemos se va a beneficiar de los efectos positivos del fármaco y que no obtienen el mismo efecto con otras alternativas terapéuticas. (Algoritmo 1)

En la práctica, son muy pocas las ocasiones que un nuevo fármaco aporta una mejora importante de la eficacia. Cuando se presenta, el coste eficacia incremental es muy probable que sea favorable y por tanto los casos en que se deba plantear ser selectivos en su uso serán excepcionales.

Algoritmo 1. Posicionamiento Terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios

Mejora importante de la eficacia



Algoritmo 2. El medicamento presenta una eficacia similar

Si hay más de un posible fármaco de elección, es decir, con criterios primarios de relación beneficio-riesgo a priori similares, se aplicarán los pasos recogidos en el algoritmo 2. Con los criterios actuales de aprobación de nuevos fármacos por parte de las agencias reguladoras, en la práctica se nos presentarán bastantes casos en que debamos aplicar este algoritmo.

La aplicación clínica del posicionamiento terapéutico de los medicamentos, requiere determinar cuándo un medicamento puede ser clasificado como *superior* al de referencia y cuándo como *equivalente terapéutico*. La metodología para determinar la equivalencia terapéutica entre dos fármacos puede ser consultada en número de abril del 2006 de *El Comprimido*, así como en el artículo de *Medicina Clínica* de Delgado y colaboradores, entre otros.

Cuando las diferencias encontradas en la relación beneficio-riesgo de dos medicamentos son clínicamente irrelevantes, es decir que ambos medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos, se deberá elegir como medicamento de elección el de menor coste para el sistema de salud. De igual manera la definición de dos medicamentos

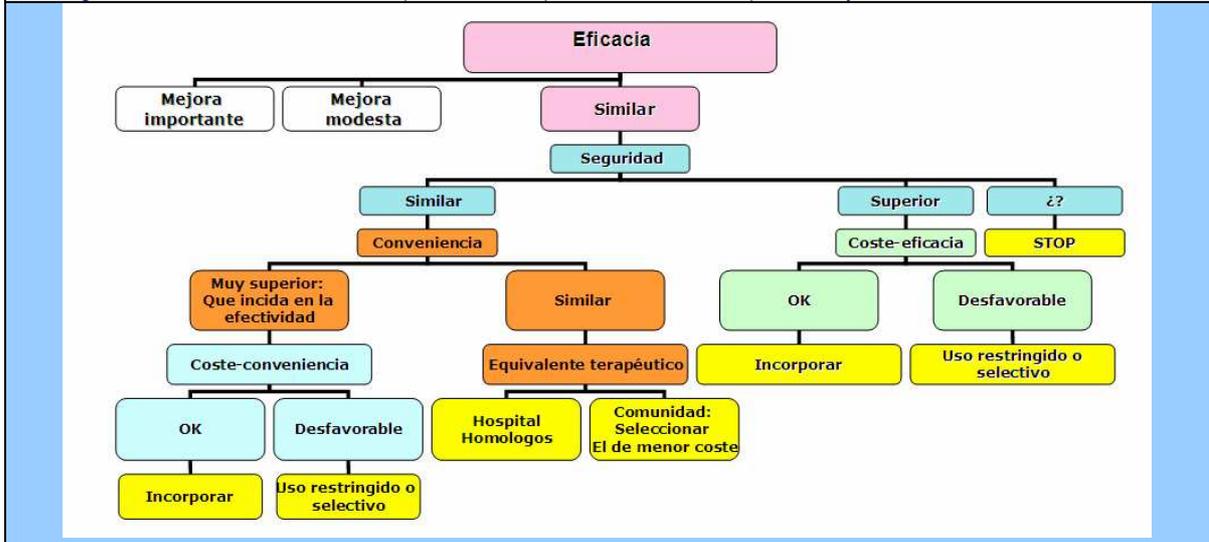
como equivalentes terapéuticos o medicamentos homólogos por parte de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales facilita su gestión eficiente.

Ante la igualdad en el balance beneficio-riesgo de las diversas opciones, se puede valorar la **conveniencia**. Conviene valorar si la mejora de conveniencia se traduce en mejora objetiva de la efectividad del tratamiento. Debemos averiguar si se dispone de evidencias documentadas de esta mayor efectividad y si esta se presenta en todos los pacientes o en un subgrupo de los mismos. Si con estos criterios, una de las opciones presenta una conveniencia mejor, se calculará la relación coste-conveniencia, y si dicha relación resulta muy elevada el fármaco podrá reservarse a pacientes con dificultades objetivas en que la conveniencia pueda ser importante (ejemplo una mejor adherencia al tratamiento).

Ahora bien, si las diferencias encontradas en la relación beneficio-riesgo de dos medicamentos son importantes, debido a una mayor seguridad en el tratamiento, volveremos a aplicar los criterios de coste-efectividad mencionado anteriormente tal como se muestra en la parte derecha del algoritmo. Sin embargo cuando no se tenga la certeza de que la seguridad es superior, no se deben aplicar los criterios secundarios, ya que se debe rechazar directamente dicho medicamento.

En la práctica, esta situación se presentará en bastantes ocasiones.

Algoritmo 2. Posicionamiento Terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios: **Eficacia similar**

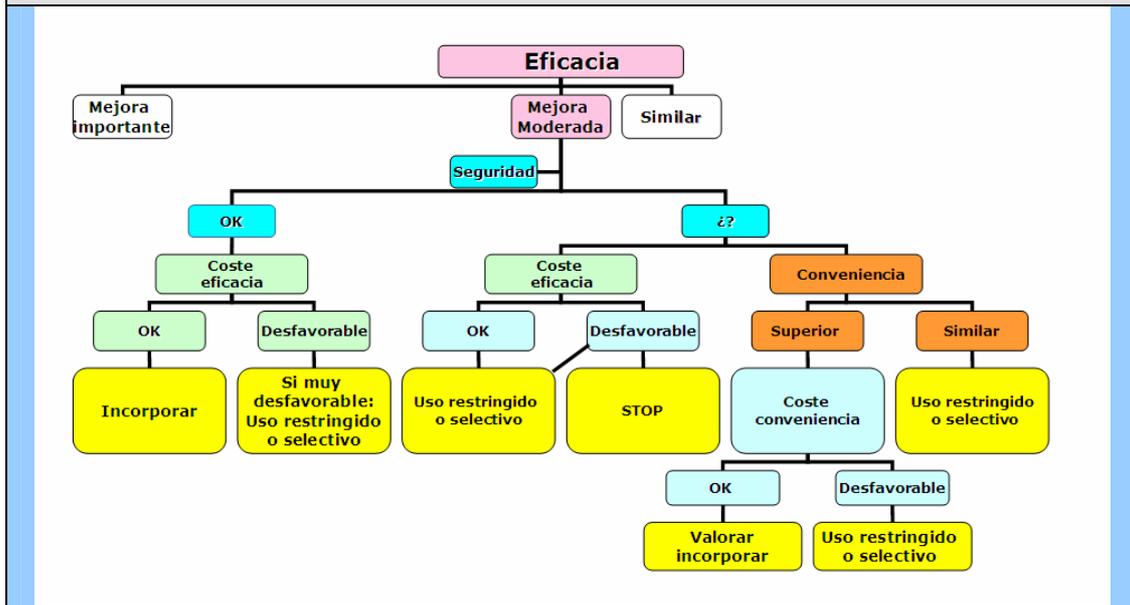


Algoritmo 3. Fármaco que presenta una mejora modesta de eficacia respecto al resto de opciones

Una última situación que se puede encontrar es que haya un fármaco que presente una mejora modesta o moderada en eficacia respecto al resto de opciones. Para posicionarlo terapéuticamente, se deben seguir los pasos recogidos en el algoritmo 3.

Si la seguridad es adecuada (lado izquierdo del algoritmo), se tendrá en cuenta el coste eficacia incremental. Si es favorable se propone incorporar el nuevo fármaco para la indicación estudiada y si es desfavorable valorar su uso restringido o selectivo al subgrupo de pacientes que sabemos se va a beneficiar de los efectos positivos del fármaco y que no obtienen el mismo efecto con otras alternativas terapéuticas

Algoritmo 3. Posicionamiento Terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios. Mejora moderada de la eficacia



Si la seguridad es dudosa (en general se trata de fármacos nuevos con menos experiencia de uso que

los de referencia, en los que su perfil de seguridad es por ello menos conocido), podemos valorar si el

fármaco estudiado presenta o no alguna ventaja en los criterios secundarios (lado derecho del algoritmo). Si presenta alguna ventaja en conveniencia o en coste eficacia, valorar su uso selectivo en algunos grupos de pacientes, los que más pueden beneficiarse de la mejora moderada de eficacia que ofrece o de su superior conveniencia (con impacto comprobado en efectividad), siempre valorando esta indicación en grupos específicos de pacientes y posicionándolo en base a los riesgos conocidos y a los asociados a las incertidumbres de seguridad.

Algoritmo 4. Jerarquización de criterios primarios y secundarios en segundas líneas de tratamiento y subgrupos de pacientes

Tener en cuenta su posible indicación como fármaco de segunda o tercera línea, en aquellos casos específicos en que no esté indicado el de primera línea: Para ello se tendrán en cuenta, las condiciones especificadas en el algoritmo nº 4:

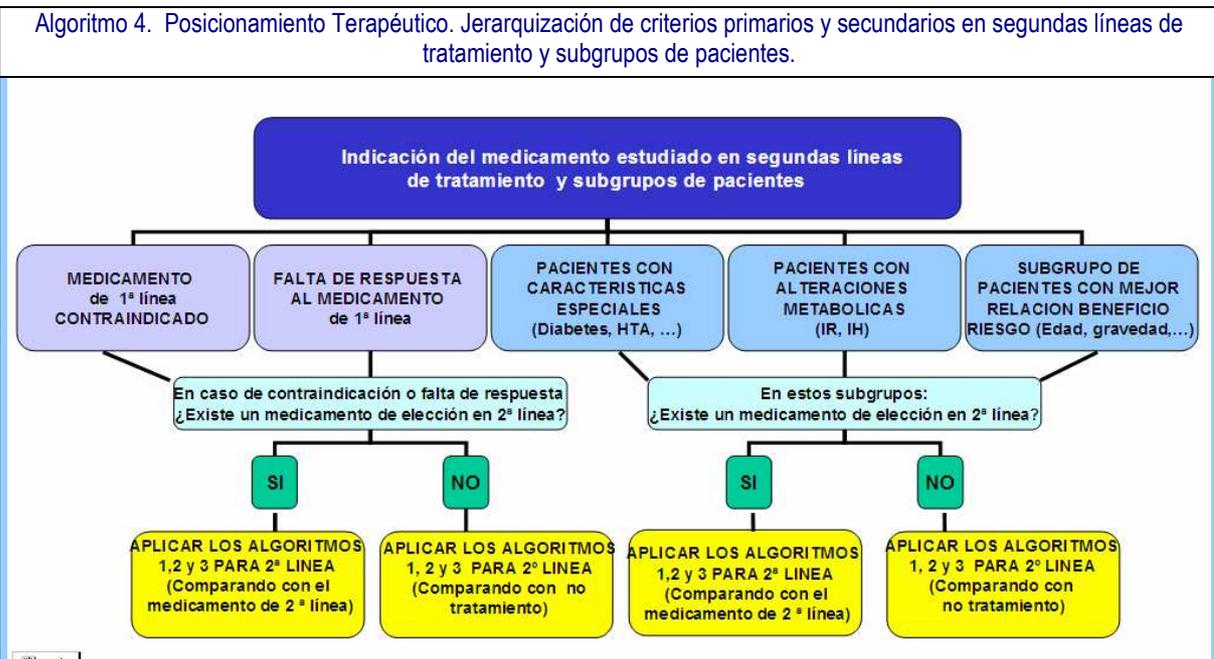
-a) Contraindicaciones y/o alergias a los medicamentos. Puede ser que el fármaco pueda ser

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.

-b) Considerar su indicación en caso de refractariedad o la falta de respuesta al fármaco de primera elección. Observar si hay evidencias directas o indirectas que muestren utilidad en la indicación de refractariedad al tratamiento de elección.

-c) En pacientes con características especiales, que puedan inducir modificaciones del metabolismo de los fármacos (ejemplo Insuficiencia renal o hepática), u otras situaciones especiales, como por ejemplo durante el embarazo. Definir si puede estar indicado en estos casos.

-d) Valorar si el fármaco estudiado ha demostrado una mejor relación beneficio-riesgo en un subgrupo concreto de pacientes con unas determinadas características, por ejemplo niveles de gravedad, edad, etc.



En general las evidencias que apoyan las indicaciones en segundo nivel o en subgrupos de pacientes, son más débiles. La aplicación del algoritmo debe realizarse con cautela.

BIBLIOGRAFÍA

Calderón B, Puigventós F: El posicionamiento terapéutico de los medicamentos. El Comprimido. 2007, 10: 6-10
http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n10.pdf

Puigventós F, Martínez-López I, Delgado O: La relación beneficio/riesgo: un punto clave en la evaluación de nuevos fármacos. Noticias Farmacoterapéuticas. 2002; 32: 2-4.
http://www.esteve.es/EsteveArchivos/1_8/Ar_1_8_32_APR_32.pdf

GENESIS Grupo de trabajo de la SEFH. Programa Madre de ayuda a la redacción de informes de evaluación de un nuevo medicamento. Manual de procedimientos. Versión 3.0 Septiembre 2005. Publicación electrónica.
<http://genesis.sefh.es/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

Ebell MH et al Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004, 69: 548-56

Alegre EJ. Evaluación de nuevos fármacos. Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital. Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital 2005;1(2):26-34

Bautista J. Posicionamiento terapéutico, presentado en el "5º Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos". Curso organizado por los Servicios de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca. 2007 <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DocPortalCurso2007.htm>

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. (1ª versión set 2005). Aten Farm 2006; 4(extra): 19-29

Puigventós F, Martínez I, Ventayol P Delgado O : Definir el lugar del fármaco en terapéutica y las condiciones de uso. Capítulo 3D. En: Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital. Versión nº 6. Marzo 2006. Publicación electrónica:
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>

Calderon B. Posicionamiento de los medicamentos en guías y protocolos clínicos. Mesa del grupo de trabajo Genesis. Congreso de la SEFH. Tenerife 2007.
http://www.elcomprimido.com/FARHSD/SeminarioGENESIS_CongresoSEFH07_BCalderson3.ppt

Puigventós F. Novedades terapéuticas del año 2000, los retos del médico y del gestor. Med Clin (Barc) 2001; 116: 465-68

Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El Comprimido.com 2006; nº 6: 14-18. http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/EI%20Comprimido_n_6.pdf

Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc) 2007; 129 (19): 736-45.

Delgado O, Puigventós F Equivalencia terapéutica. Capítulo del Libro Bases para una evaluación y selección de medicamentos basada en la evidencia E. López Briz, J.L. Poveda Andrés eds. (en prensa 2008)



XI CURSO DE EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Servicios de Farmacia | Hospitales Virgen del Rocío y Son Espases

SEVILLA | DEL 21 AL 25 DE MAYO | 2013



2-POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO: PROCEDIMIENTOS

Esta parte del documento se ha estructurado con el objeto de facilitar el posicionamiento terapéutico de los medicamentos en la práctica.

Teniendo siempre como referencia los cuatro criterios o pilares de la selección de medicamentos, efectividad, seguridad, conveniencia y coste, el procedimiento de posicionar los fármacos dentro de un esquema terapéutico incluye tres pasos que se resumen a continuación.

Paso 1.

Identificar las fuentes de información base para elaborar el esquema terapéutico inicial.

Paso 2.

Comprobar la consistencia de las propuestas terapéuticas de las publicaciones anteriores

Paso 3.

Adoptar un esquema terapéutico. Para ello se aplicarán los criterios primarios y secundarios, que hemos comentado previamente: eficacia, seguridad, conveniencia y coste

Paso 1.

Identificar las fuentes de información base para elaborar el esquema terapéutico inicial.

Según el esquema explicado en la introducción, se localizarán y revisarán:

- 1- "SINOPSIS PROPIAS": Guías y Protocolos terapéuticos redactados por facultativos pertenecientes al Servicio de Salud, tanto del nivel asistencial de especializada como de primaria.
- 2- "SINOPSIS DE REFERENCIA":
 - Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.
 - Guías Terapéuticas y Guías clínicas.
 - Fuentes secundarias elaboradas por expertos.
- 3-REVISIONES SISTEMATICAS. Incluyendo metanálisis (Ej: Cochrane, ...).

Ver anexo 1: Información ampliada sobre el paso 1.

Paso 2.

Comprobar la consistencia de las propuestas terapéuticas de las publicaciones anteriores.

Se revisará la siguiente información,

- 1- Fuentes secundarias de tipo independiente
 - a-Boletines publicados por centros de documentación de comunidades autónomas y revisiones de referencia internacional
 - b- Informes y evaluaciones de centros de documentación independiente
 - c- Informes de otros centros de referencia internacional
 - d- Editoriales de revistas
 - e- Opiniones de expertos, cartas al editor

Si hay divergencias substanciales en las publicaciones anteriores y con respecto a las Sinopsis del paso 1, o bien si las propuestas de las fuentes anteriores solo llegan a nivel de grupo terapéutico y no especifican un principio activo, se revisarán:

- 2- Ensayos clínicos originales de referencia publicados (ó metanálisis)

Ver anexo 2 información ampliada del paso 2.

Paso 3.

Adoptar un esquema terapéutico, definiendo el lugar en el mismo del fármaco estudiado. Para ello se aplicarán los criterios primarios y secundarios, que hemos comentado previamente: eficacia, seguridad, adecuación y coste

Paso 3.1: Evaluar eficacia

Partiendo del/los ensayo/s clínico/s (o metanálisis) Para cada fármaco que comparamos evaluar:

Evidencias de mayor eficacia:

- Magnitud del resultado de eficacia y relevancia
- Aplicabilidad a nuestros pacientes
- Nivel de evidencia SORT

En anexo 3.1.a: Información ampliada

Evidencias de equivalencia de eficacia:

- Aplicar niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica

En anexo 3.1.b: Información ampliada

Paso 3.2: Evaluar Seguridad. Evaluar Beneficio riesgo comparado

En anexo 3.2: Información ampliada

Paso 3.3 Conveniencia

En anexo 3.3: Información ampliada

Paso 3.4 Coste

Medicamentos Equivalentes de eficacia y seguridad.

Hacer estudio de minimización. Medir impacto económico

Medicamentos con diferencias pequeñas de eficacia y grandes de coste de adquisición

CEI publicados y CEI datos propios. Medir impacto económico

En anexo 3.4: Información ampliada

Paso 3.5 Posicionamiento en 1ª línea y alternativas.

Aplicar los algoritmos y criterios presentados anteriormente:

a-Si uno de los fármacos presenta diferencias contrastadas de su relación beneficio riesgo sobre los demás.

-Si las diferencias son sustanciales: Adoptar dicho fármaco como de elección.

-En caso de que la diferencia de coste sea muy elevada, valorar bien la relevancia clínica de la diferencia del beneficio riesgo entre los fármacos para la misma indicación y calcular el CEI. En base a relevancia de resultados y CEI, ajustar indicaciones al subgrupo de pacientes que más pueden beneficiarse.

Aplicar algoritmo 1 del capítulo anterior

-Si las diferencias son modestas. Adoptar dicho fármaco como de elección siempre y cuando la seguridad y los criterios secundarios sean favorables.

Aplicar algoritmo 3 del capítulo anterior

b-Si hay más de un fármaco con una relación beneficio riesgo similar, ver en segundo nivel conveniencia y coste para elegir

Si los fármacos presentan relaciones similares de beneficio riesgo y uno de ellos presenta ventajas sustanciales de conveniencia con impacto en la efectividad, adoptar dicho fármaco como de elección.

En caso de coste comparado muy elevado valorar bien la relevancia clínica de la diferencia del nivel de conveniencia entre los fármacos para la misma indicación y calcular el CEI. En base relevancia de la conveniencia y CEI, ajustar indicaciones al subgrupo de pacientes que más pueden beneficiarse

Aplicar algoritmo 2 del capítulo anterior.

c-Definir el **fármaco de segunda línea**, en casos específicos en que no esta indicado el de primera línea:

- a) en base a contraindicaciones, interacciones, alergias
- b) en base a falta de respuesta al fármaco de primera elección.
- c) pacientes con características especiales que modifican el metabolismo
- d) en base a beneficio-riesgo por subgrupos.

Aplicar el algoritmo 4 del capítulo anterior

Algoritmos y criterios para realizar el posicionamiento, ver capítulo anterior ()

ANEXOS

Anexo 1:

Identificar las fuentes de información base para elaborar el esquema terapéutico inicial.

En general toda la información se basará preferentemente en las publicaciones de los últimos 5 años. Se localizarán y revisarán:

1-Guías y Protocolos terapéuticos redactados por facultativos pertenecientes al Servicio Público de Salud, en función del ámbito sobre el que se esté trabajando:

-Consultar publicaciones de Atención Primaria

-Consultar protocolos y Guías Hospitales, especialmente las vigentes en el centro donde se redacta el documento

2-Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia

-De referencia a nivel internacional, redactadas por las sociedades científicas o por organismos independientes y de referencia para el tema estudiado.

Se priorizarán las GPC que tengan en cuenta no sólo los aspectos de medicina basada en la evidencia, con grados de recomendación derivados de la calidad de la evidencia científica aportada por los estudios, sino también las GPC que tengan en cuenta los aspectos de eficiencia, como estudios farmacoeconómicos de coste utilidad o de coste efectividad incremental.

En este sentido pueden ser de interés las GPC elaborados o compiladas por

► **NICE**. National Institute for Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/>

► **SIGN** The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk>

► **PRODIGY. NHS.**

http://www.cks.library.nhs.uk/clinical_knowledge/clinical_topics

► **CANADA**. CMA

<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>

► **NUEVA ZELANDA** <http://www.nzgg.org.nz/>

-Producidas por sociedades científicas y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias del estado español:

► **GUIA SALUD**. GPC del sistema nacional de salud <http://www.guiasalud.es/newCatalogo.asp>

-Producidas por sociedades científicas del nuestro país, consultando las publicaciones de las mismas en la página web de la sociedad científica o en otras fuentes Algunos ejemplos:

Fisterra-e, Sociedad Española de Cardiología, SEIM, etc .

-Considerar otras fuentes de búsqueda de GPC de referencia internacional basadas en la MBE

COMPILADORES O BUSCADORES de GPC

► **NGC** (National Guideline Clearinghouse)

<http://www.guidelines.gov>

► **GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK**

<http://www.g-i-n.net/>

► **GPC Rafa Bravo**

<http://infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm>

METABUSCADORES Y BUSCADORES:

-**TRIP** database

<http://www.tripdatabase.com/index.html>

-**Scholar** google.

<http://www.scholar.google.com/>

-**Pubgle** <http://www.pubgle.com/quees.htm>

-**Sum** Search

<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>

-**Drug information portal** NLM USA

<http://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/drugportal.jsp>

-BASES DE DATOS

-**Medline** (ver en anexo x estrategia de búsqueda GPC)

-**Embase.com** (ver en anexo x estrategia de búsqueda PC)

-PLATAFORMAS:

-Las disponibles en la Biblioteca virtual

3-Fuentes secundarias elaboradas por expertos: Recursos basados en MBE, compendios y sinopsis basados en revisiones realizadas de forma sistemática.

Libros, manuales, Guías terapéutica y bases de información biomédica actualizados y de referencia

-**Up to date.** Teniendo en cuenta que es una fuente de consulta frecuente y de referencia para muchos profesionales, y que está incorporada a la biblioteca virtual de les Illes Balears de acceso corporativo.
<http://www.bibliosalut.com>

-**Guía Terapéutica en Atención Primaria.** Basada en la Evidencia. 3ª ed. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. SemFYC. Barcelona 2007
<http://www.guiaterapeutica.net/3edicion/>

-**Medimecum,** Para aspectos específicos, se considera una fuente de información cuyos contenidos son redactados con independencia y criterio

<http://www.medimecum.com/login.aspx?ReturnUrl=%2fDefault.aspx>

-**BNF.** Y su versión en español disponible en la página de la AGEMED como "Guía de Prescripción Terapéutica

<http://www.agemed.es/profHumana/gpt/home.htm>

Los libros o manuales de referencia para cada tema de terapéutica

4-Revisiones sistemáticas y metanálisis (Cochrane, ...)

BIBLIOTECA COCHRANE: versiones	
A las diferentes bases de datos contenidas en la biblioteca Cochrane, puede accederse desde diferentes plataformas	
OID-SP Plataforma Cochrane "Completo":	-CDSR (Systematic Reviews) -DARE (Database Abstracts Reviews Effectiveness) -CCRCT (Central Register of Controlled Trials)-CMR (Metodology Registe HTA (Health Technology Assessment - NHS EED (Economic Evaluation Database)
COCHRANE-PLUS	• Cochrane CDSR en español y otros recursos

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA EN LAS PLATAFORMAS Y BASES DE DATOS ANTERIORES

Referencias de interés:

Carlos González Guitián Recursos de información útiles para la toma de decisiones. Guías Clínica 2008; 8 sup1: 1 (12-02-2008)
http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/14/recursos_mbe.asp

Grupo MBE Galicia: ¿Cómo hacer unan revisión clínica con fuentes MBE? (7-01-2005).
http://www.fisterra.com/mbe/mbe_temas/revClinica/revisionClinica.pdf

Anexo 2:

Se comprobará la consistencia de las propuestas terapéuticas de las publicaciones anteriores, revisando:

Rigor, validez y fiabilidad de las mismas.

Para ello se determinará el grado de coincidencia en los temas sustanciales de posicionamiento farmacoterapéutico entre las diferentes propuestas presentes en dichos documentos y en caso necesario se contrastarán sus conclusiones con las propuestas de posicionamiento terapéutico de las fuentes de tipo independiente que se citan más adelante.

Si existe una coincidencia de propuestas en cuanto a la selección del fármaco para la indicación estudiada, se adoptará esa para su posicionamiento terapéutico en la Guía o Protocolo Terapéutico que estamos elaborando.

- Si hay divergencias sustanciales, o bien
- Si el fármaco que estamos estudiando por su novedad no está todavía incorporada a dichas guías, o bien
- Si las propuestas de las fuentes anteriores solo llegan a nivel de grupo terapéutico y no especifican un principio activo,

Se revisará información adicional:

- 1- Fuentes secundarias de tipo independiente
- 2- Ensayos clínicos originales de referencia publicados (ó metanálisis)

1-Fuentes secundarias de tipo independiente

a) Boletines publicados por centros de documentación de comunidades autónomas y revisiones de referencia internacional

-Boletines de referencia publicados en España ver en: Web elcomprimido.com:

http://www.elcomprimido.com/elcomprimido_links.htm

Web Génesis:

<http://genesis.sefh.es/Enlaces/Boletines.htm>

b) Informes y evaluaciones de centros de documentación independiente

Centros de documentación de las comunidades autónomas de nuestro país

- Informes evaluación de centros de documentación de nuestro país (CADIME, CEVIME, CANM, AEMPA, etc) enlace

<http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesCentrosAuton.htm>

- Informes evaluación hospitales españoles GENESIS enlace:

<http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm>

c) Informes de otros centros de referencia internacional,...

- Revisiones y evaluaciones de medicamentos publicadas por expertos en evaluación como los del NHS británico:

Ver en <http://www.nelm.nhs.uk>

MTRAC (Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee)

<http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/prdrecm.htm>

UKMi, (UK Medicines Information Pharmacists Group)

<http://www.ukmi.nhs.uk/>

MeReC

http://www.npc.co.uk/merec_bulletins.htm#

Regional Drug & Therapeutic Centre

http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/Eval_rpts/eval_rpts.php

Centre for Reviews and Dissemination:

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

Scottish Medicine Consortium:

http://www.scottishmedicines.org/smc/CCC_FirstPage.jsp

SIGN

<http://www.sign.ac.uk/>

NICE <http://www.nice.org.uk/>

Canadá

<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search?&type=22>

EuroScan:

<http://www.euroscan.bham.ac.uk/index.htm>

RADAR:

<http://www.npsradar.org.au/site.php?page=1&content=/npsradar/content/index.html>

Drug Dex Micromedex

<http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>

Revista Prescrire.

<http://www.prescrire.org/>

d) Editoriales de revistas

e) Opiniones de expertos, cartas al editor, ...

Metabuscadores personales

Para localizar los documentos las fuentes secundarias de tipo independiente, pueden ser de utilidad los Metabuscadores. Entre los metabuscadores personales específicos de fuentes independientes:

► **Ernesto Barrera**

http://www.google.com/coop/cse?cx=017503224239761697087%3AkI-ly1ji8_a

► **Andrew Both**

<http://www.google.com/coop/cse?cx=004326897958477606950:djcbstrkatm>

► **Marcus Tolentino**

<http://www.google.com/coop/cse?cx=015151609256227371949:odk1sr9rtis>

► **Fernando do Pazo**

<http://www.google.com/coop/cse?cx=004681290781776855341%3A1tprgcbkskcu&hl=es>

2- Ensayos clínicos originales de referencia publicados (ó metanálisis)

En caso de duda después de revisar la documentación anterior, podemos acceder al ensayo clínico (o a los metanálisis) originales.

En primer lugar y en las fuentes anteriores, identificar los ensayos clínicos relevantes de las opciones estudiadas.

Mediante su lectura crítica tratar de posicionar el fármaco idóneo entre los estudiados. Valorar para la aplicación de los criterios de elección del principio activo con los definidos como idóneos en los algoritmos.

En general con toda la información anterior podemos centrar la comparación en unos pocos fármacos, muchas veces sólo en dos.

Posicionamiento terapéutico: Resumen pasos 1 y 2

- Revisar cuál es el esquema terapéutico y qué evidencias dan soporte a dicho esquema terapéutico.
 - Fuentes de información:
 - Guías de Práctica Clínica de referencia
 - Guías y Protocolos terapéuticos del hospital y de atención primaria en el ámbito de Baleares
 - Revisiones sistemáticas y metanálisis.
- Si hay divergencias sustanciales, o bien:
 - Si las propuestas de las fuentes anteriores solo llegan a nivel de grupo terapéutico y no especifican un principio activo,
 - Se revisará información adicional, para ver si es posible encontrar evidencias para proponer un fármaco específico
 - Estudios primarios relevantes que dan soporte a los puntos anteriores.
 - Las Fuentes secundarias de tipo independiente: Boletines, Informes independientes de centros de documentación (autonómicos e internacionales), Editoriales, Revisiones....

Posicionamiento terapéutico: evidencias de eficacia

Cuando hay varios fármacos duferentes que compiten para la misma indicación y partiendo del/los ensayo/s clínico/s (o metanálisis) disponibles, determinar:

- 1-Magnitud del resultado de eficacia y relevancia
- 2-Aplicabilidad a nuestros pacientes
- 3-Nivel de evidencia (SORT)

Paso 3.
Adoptar un esquema terapéutico, definiendo el lugar en el mismo del fármaco estudiado. Para ello se aplicarán los criterios primarios y secundarios, que hemos comentado previamente: eficacia, seguridad, conveniencia y coste

-Para valorar la magnitud y relevancia clínica de los resultados de eficacia:

Puede ser útil, el extraer y expresar los resultados en forma de RAR y NNT, según el esquema Génesis (<http://genesis.sefh.es>). En general el basarnos en la diferencia absoluta de riesgos (RAR) y el NNT facilita interpretar la relevancia clínica de los resultados de eficacia. (tabla 1)

Anexo 3.1.a
a) Evaluar eficacia.

Criterios primarios
Eficacia

- Determinar si hay evidencias de mayor eficacia o evidencias de equivalencia terapéutica

Tabla. 1
Forma de presentar los resultados de un ensayo clínico. Resultados en variables binarias

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**	RAR (IC 95%) * Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)	P	X (x a x)

Para variables no binarias y para cálculo de IC95%, consultar el programa Madre de Génesis (<http://genesis.sefh.es>)

Ver si hay ensayos clínicos comparativos directos entre los dos medicamentos que se quieren comparar.

Ver si hay ensayos indirectos de cada medicamento con un tercer comparador común (ensayos o metanálisis) para comparaciones indirectas.

A partir de ellos evaluar:

- si hay evidencias de mayor eficacia de alguno de los fármacos.
- si hay evidencias de equivalencia terapéutica entre ambos

En caso de falta de estudios directos, ver si se dispone de estudios con un tercer comparador común. En este caso valorar el RAR, el RR, el NNT y sus IC95%. Tabular para facilitar la comparación, comprobando previamente si son similares las características de los pacientes en ambos estudios. Mediante la comparación indirecta podemos estimar una aproximación a la magnitud y relevancia clínica de la diferencia de eficacia entre los medicamentos evaluados. Ver esquema de la tabla 2.

a) Evidencias de mayor eficacia:

Partiendo del/los ensayo/s clínico/s (o metanálisis) Para cada fármaco que comparamos evaluar:

- Magnitud del resultado de eficacia y relevancia
- Aplicabilidad a nuestros pacientes
- Nivel de evidencia SORT

Tabla 2
Eficacia comparada entre los distintos fármacos. Estudios independientes frente a un tercer comparador común

Variable	Resultado	Resultado	RAR (IC)	NNT (IC)	RR (IC95%)

	Fármaco	Control	95%)	95%)	
Ensayo a	A (IC 95%)	B(IC95%)	A-B (IC95 %)	X (IC 95%)	X (IC 95%)
Ensayo b	A (IC 95%)	B'(IC95%)	A-B (IC95 %)	X (IC 95%)	X (IC 95%)

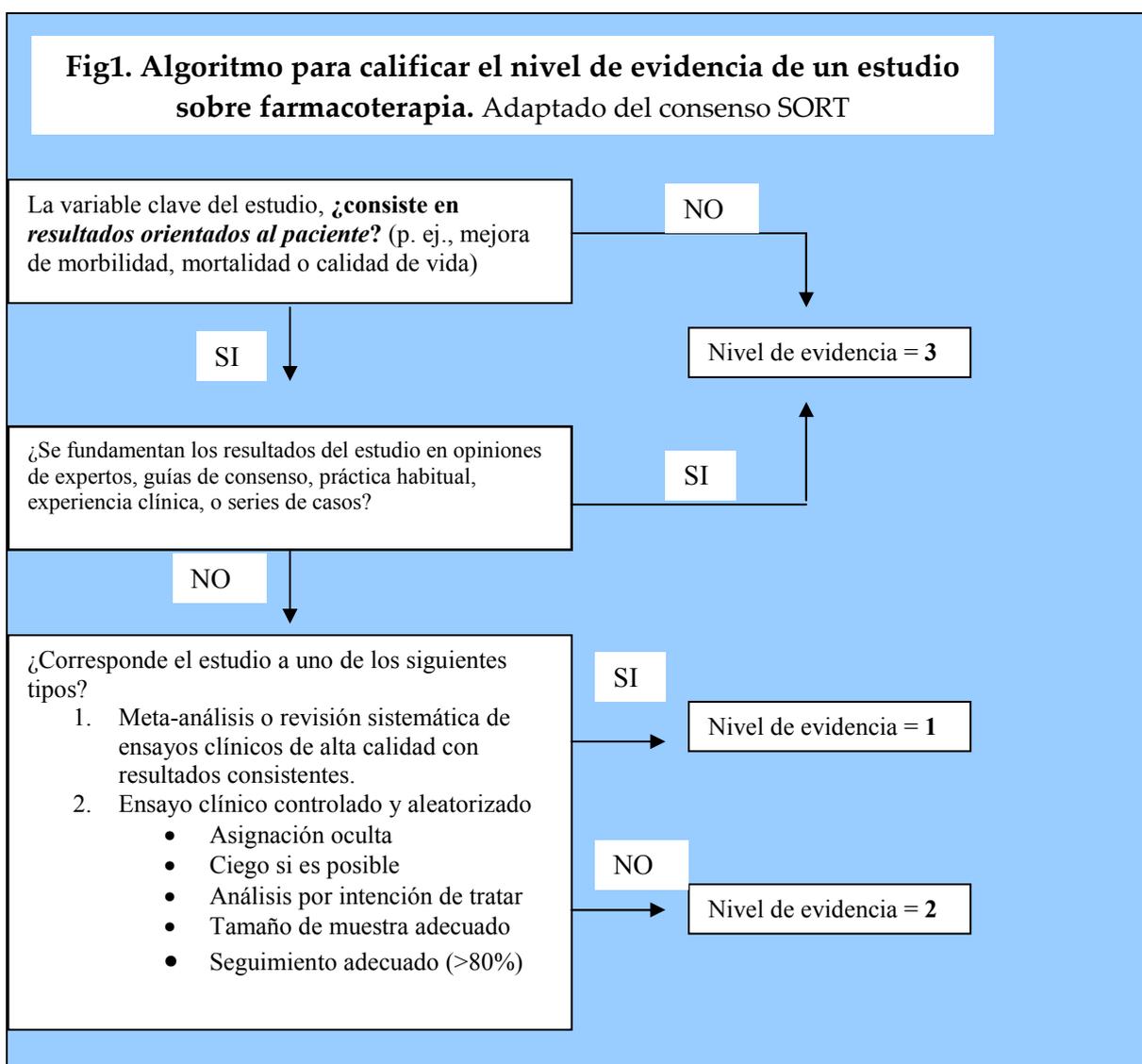
-Para valorar el nivel de evidencia

Tomar como referencia el esquema del consenso SORT de 2004 (Ver figura 1) (*Ebell MH Am Fam Physician 2004*), que ha revisado la evaluación de los grados de evidencia, otorgando una calificación de 1 ó 2 exclusivamente a estudios que se centren

en variables clínicas finales, u “orientadas al paciente”, p. ej., morbilidad o mortalidad.

Si, por el contrario, el estudio se centra exclusivamente en variables intermedias, subrogadas u “orientadas a la enfermedad”, no se le otorga una calificación superior a 3, aunque sea un gran ensayo clínico o un meta-análisis.

Se considera que los ensayos deben aportar un nivel de evidencia de tipo 1. Soló si no hay estudios de dicho nivel se podrán considerar también los de nivel 2 del esquema de SORT.



Ref: Ebell MH et al Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004, 69: 548-56

-Para valorar la aplicabilidad repasar las siguientes preguntas (tabla 3):

Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		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 utilizada?		¿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?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

Los resultados de este cuestionario nos ayudan a determinar la validez externa y aplicabilidad de los resultados del ensayo.

-Con los tres criterios anteriores (Magnitud, Nivel de evidencia y Aplicabilidad):

Definir si los dos o más fármacos que comparamos presentan una diferencia que puede considerar como:

- mejora importante de eficacia
- mejora modesta de eficacia

con su valoración de aplicabilidad y nivel de evidencia SORT.

Si no queda claramente definido uno de los fármacos evaluados como más eficaz o superior, pasar a determinar si entre ambos fármacos hay **Evidencias de equivalencia de eficacia**

Anexo 3.1. b

b) Evidencias de equivalencia de eficacia:

Son varios los tipos de estudios que nos permiten definir dos fármacos como equivalentes terapéuticos.

En primer lugar es importante determinar si hay ensayos clínicos comparativos directos entre las dos opciones comparadas. En dicho caso los estudios pueden plantearse para determinar si una de las opciones es superior a la otra (*estudios de superioridad*), o bien puede tratarse de *estudios de equivalencia* o de *estudios de no inferioridad*. En los últimos años este último tipo de estudios es cada vez más frecuente.

Los estudios comparativos directos de equivalencia o de no inferioridad permiten **evidenciar** la equivalencia terapéutica.

Existen otros tipos de ensayos en los que no se puede evidenciar la equivalencia pero si **estimar**. Se trata por ejemplo de los ensayos comparativos directos de superioridad con resultados negativos (sean o no significativos) y los ensayos independientes de los fármacos estudiados que los comparan con un tercer comparador común..

Para la interpretación de los ensayos directos de superioridad debe tenerse en cuenta que se considera relevante y los IC 95%.

Consultar las referencias:

-Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. *Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El Comprimido.com* 2006; nº 6: 14-18. http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/EI%20Comprimido_n_6.pdf

-Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. *Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc)* 2007; 129 (19): 736-45.

-Delgado O, Puigventós F *Equivalencia terapéutica. Capítulo del Libro Bases para una evaluación y selección de medicamentos basada en la evidencia E. López Briz, J.L. Poveda Andrés eds. (en prensa 2008)*

De todas maneras, lo más habitual es no tener ensayos comparativos directos entre los dos fármacos que comparamos, pero si disponer de estudios de cada uno de ellos con un tercer comparador común. En este caso valorar el RAR, el RR, el NNT y sus IC95%. Tabular para facilitar la comparación, comprobando previamente si son similares las características de los pacientes en ambos estudios. (tabla 4)

Tabla. 4
Eficacia comparada entre los distintos fármacos. Estudios independientes frente a un tercer comparador común

Variable				
Resultado Fármaco	Resultado Control	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	RR (IC95 %)
Ensayo a	A (IC 95%)	B(IC95%)	A-B (IC95%)	X (IC 95%)

Ensayo b	C (IC 95%)	B(IC95%)	C-B (IC95%)	X (IC 95%)	X (IC 95%)
----------	------------	----------	-------------	------------	------------

En base al tipo de estudios, la equivalencia terapéutica se clasifica en 5 niveles y grados de evidencia (ver tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de niveles y grados de evidencia

Niveles de evidencia (NE)					Grados de Evidencia (GE)	
	NE	Tipos de estudio			Calidad elevada	Calidad moderada
Evidencia	1	Ensayos Clínicos directos de equivalencia y de No-inferioridad			Muy elevada	Elevada
Estimación	2	Ensayos Clínicos directos de superioridad con significación estadística y sin relevancia clínica			Elevada	Moderada
	3	Ensayos Clínicos directos de superioridad sin significación estadística			Elevada	Moderada
	4	Ensayos Clínicos indirectos. Comparación indirecta frente a un comparador común			Moderada	Baja
	5	Ensayos Clínicos indirectos frente a comparadores diferentes			Baja	Muy baja
	5	Estudios observacionales. Programas concretos con evaluación de resultados clínicos			Baja	Muy baja
Soporte a niveles anteriores (Niveles de Evidencia y Grados de Evidencia) a aplicar						
Soporte	2-4	Metanálisis que incluye varios principios activos de la misma clase y que presenta resultados específicos por principio activo y no muestra diferencias			Pasar a nivel 2 si se basa en estudios comparativos directos y a nivel 4 si indirectos (aplicar calidad elevada)	
	2-4	Revisiones sistemáticas			Pasar a nivel 2 si se basa en estudios directos y a nivel 4 si indirectos (aplicar calidad moderada)	
	1-5	Revisiones de fuentes independientes			Pasar al nivel en que se basa. Si no se explicita nivel 5	
	1-5	Fuentes elaboradas tipo DrugDex de Micromedex, UptoDate			Pasar al nivel en que se basa. Si no se explicita nivel 5	
	1-5	PIT y Guías de Intercambio de otros centros			Pasar al nivel en que se basa. Si no se explicita nivel 5	
	1-5	Editoriales (opinión de expertos)			Pasar al nivel en que se basa. Si no se explicita nivel 5. Util para aplicar grado basado en calidad	
	5	Metanálisis que incluye varios principios activos de la misma clase y con test heterogeneidad pasado			Pasar a nivel 5	
5	GPC en que no se explicita preferencia por un principio activo			Pasar a nivel 5		

Ejemplos; ver tabla 6

TABLA 6. EJEMPLOS

	Nº de estudios de cada nivel					NIVEL DE EVIDENCIA (GRADO DE EVIDENCIA)
	1	2	3	4	5	
Tenecteplase/Alteplase (infarto agudo de miocardio)	1					1 (Muy elevado)

Darbopoetina/Eritropoyetina (anemia por IRC)	2				1 (Muy elevado)
Peginterferón alfa 2a/alfa 2b (VHC g1)				2	4 (Moderado)
Azitromicina/Clarithromicina (infección respiratoria)		1		1	2 (Elevado)
Fondaparinux/Enoxaparina (profilaxis tromboembolismo)			4		3 (Elevado)
Darbopoetina/Eritropoyetina (anemia por quimioterapia)				2	4 (Moderado)
Pegfilgrastim/Filgrastim (neutropenia)	2				1 (Muy elevado)
Ganciclovir/Valganciclovir (prevención inf. CMV trasplante)	1				1 (Muy elevado)
Adalimumab/Etanercept (artritis reumatoide adulto)				3	4 (Moderado)
Escitalopram/Citalopram (Depresión Mayor)	1	1	1		1 (Muy elevado)
Doxo liposomal/Doxo liposomal pegilada (c mama metast)				2	5 (Bajo)
Emtricitabina/Lamivudina (Infección HIV)	2				1 (Muy elevado)

Anexo 3.2 Evaluar Seguridad

Para evaluar la seguridad y compararla se ha de tener en cuenta:

a-Frecuencia de la Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM),

-Ensayos clínicos directos entre los fármacos estudiados o ensayos indirectos con un tercer comparador.

Si se dispone de ensayos clínicos que evalúan este aspecto se determina, 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 ó NND).

-Centros de Farmacovigilancia y Agencias
Revisar datos provenientes de comunicación de RAM.

Revisar datos de estudios fase IV.

-Otras fuentes
Informe EMEA.

Fuentes secundarias. Boletines.

b-Relevancia o gravedad de la RAM

-Aumento de mortalidad

-Amenaza vital

.Aumento de ingresos hospitalarios,

prolongación de los mismos, enfermedad

incapacitante

-RAM moderada

-RAM leve

c-Tiempo desde comercialización (experiencia de uso)

La experiencia de uso es un elemento importante. Se priorizará el fármaco con más años de uso.

Criterios primarios Seguridad

- Frecuencia de la RAM
- Relevancia o gravedad de la RAM
- Tiempo desde comercialización (experiencia de uso)

Con toda la información anterior, definir si alguno de los dos fármacos estudiados presenta una mejor relación beneficio riesgo y ello es clínicamente relevante y con evidencias adecuadas.

Definir en segunda opción si hay información suficiente para poder ser considerados equivalentes en relación al beneficio riesgo comparado

Beneficio riesgo comparado

- Con toda la información anterior, definir si alguno de los dos fármacos estudiados presenta una mejor relación beneficio riesgo y ello es clínicamente relevante y con evidencias adecuadas.
- Definir en segunda opción si hay información suficiente para poder ser considerados equivalentes en relación al beneficio riesgo comparado

Anexo 3.3 Conveniencia

Este criterio engloba otras posibles características del medicamento relacionadas con la administración, posología, disponibilidad, aceptabilidad por el paciente, o incluso aceptabilidad por el clínico.

Dependiendo de su relevancia, resulta adecuado sopesar estas ventajas frente al coste.

Cuando un medicamento aporta ventajas de conveniencia relevantes, debe comprobarse si existen datos objetivos, de que estas ventajas se traducen en una mejora de la efectividad en resultados de salud. Como mínimo podemos determinar si hay evidencias de que la mejor conveniencia produce alguna mejora en alguna variable intermedia, como es por ejemplo la adherencia al tratamiento.

En el caso de que produzcan mejoras de la efectividad, ello es un punto objetivo a favor de incorporar el fármaco. Cuando disponemos de estudios, en que se demuestra mejora de la adherencia al tratamiento, podemos calcular el coste-conveniencia incremental. Es decir cuantos recursos son necesarios para conseguir un valor adicional de adherencia al tratamiento. Su cálculo es similar al de CEI. De hecho incluso podría considerarse una forma más de expresar el CEI.

El papel de la conveniencia como criterio secundario para el posicionamiento terapéutico, se expresa en los algoritmos de ayuda la decisión del apartado anterior de este documento.

Criterios secundarios: conveniencia

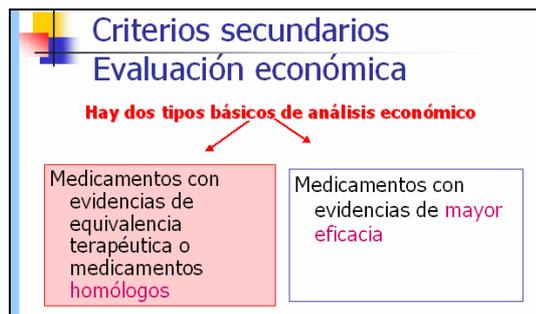
- Características del medicamento relacionadas con la administración, posología, disponibilidad o aceptabilidad por el paciente o por el clínico
- Aunque algunas ventajas en adecuación puedan influir sobre la efectividad del fármaco (por ejemplo, facilitar la adherencia), éstas no deben sobreestimarse, desconsiderando los criterios primarios de eficacia y seguridad
- Se debe valorar si la comodidad que aporta la adecuación del medicamento al paciente se efectúa a un coste razonable para el sistema sanitario; si no es así, el fármaco puede reservarse a pacientes con dificultades objetivas para una buena adherencia al tratamiento



¿Una dosis mensual proporciona un mejor cumplimiento que una semanal?

Anexo 3.4 Coste y Coste eficacia incremental

El análisis económico se realizará de manera diferente según las dos opciones que se pueden presentar



A-Medicamentos Equivalentes en eficacia y seguridad:

Calcular costes directos comparados. En general será el coste de adquisición en los centros hospitalarios o el coste para el sistema de salud en los medicamentos de prescripción en receta y uso ambulatorio. Ver tabla 7.

Tabla 7
Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	Medicamento		
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario PVP o (PVL+IVA)*			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año			
Costes asociados a**			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			

* Para informes de un hospital, valorar tb precio del medicamento según ofertas
 **Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. En caso necesario añadir más filas.
 ***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.
 ****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo y global. 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.

-Estimación del Impacto económico de medicamentos equivalentes

En el caso de hospitales los medicamentos con eficacia y seguridad equivalente se definen como medicamentos homólogos, sujetos a negociación de precios y a selección del de menor coste. En base al número de candidatos potenciales a recibir el tratamiento se puede realizar una estimación del impacto económico que representa la consideración de equivalencia terapéutica.

En el caso de medicamentos de prescripción preferente en el paciente ambulatorio, elegir el menos costoso, haciendo un pequeño estudio de minimización de costes, según la tabla anterior.

En este caso se hará también un cálculo o estimación del impacto económico en el área, en función de los datos conocidos de consumo del medicamento en el área. De esta forma se puede dimensionar el impacto económico global, que puede tener el elegir uno u otro fármaco. Tabla 8

Tabla 8. ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA				
Medicamento	Pvp envase	Dosis día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
A				d
B				
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR 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 sustitución de un X %: (Nxd) x X % (Ej: un 10% , un 50% o un 90%)				

Ref: Santolaya R. Problemas éticos en la interpretación del balance beneficio riesgo. En Requena T. Problemas éticos en la práctica del farmacéutico de hospital. Monografías de la SEFH

1-Medicamentos equivalentes en eficacia y seguridad

- Si varios medicamentos presentan evidencias de que su relación beneficio riesgo es equivalente, elegir como medicamento de elección el de menor coste para el sistema de salud
- En caso de que alguno presente ventajas de adecuación, ponderar la magnitud de esta ventaja con el impacto económico estimado en su caso posicionario de forma más o menos selectiva.

B-Medicamentos con diferencias pequeñas de eficacia y grandes de coste de adquisición: Se calculará el coste eficacia incremental

El estudio económico irá orientado a estimar cuál es el **Coste-eficacia incremental (CEI)**, 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 sistema de salud y aporta un dato mucho más relevante para la decisión que la simple comparación de costes de los tratamientos.

-CEI datos publicados

-Estudios farmacoeconómicos publicados se revisarán para ver el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro ámbito 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. Priorizar los estudios de CEI o coste utilidad publicados por organismos independientes.

2- Medicamentos con evidencia de mayor eficacia

- Revisar literatura de estudios farmaco-económicos publicados, sobre todo de fuentes independientes (ej NICE) y ver si es adaptable.
- Hacer nuestra propia estimación farmacoeconómica del CEI y del impacto en nuestro ámbito
- En base a ello considerar posicionar el fármaco de forma selectiva en subgrupos de pacientes o para casos especiales

-CEI datos propios

Realizar **nuestra propia evaluación del Coste eficacia incremental** : **Estimar el Coste eficacia incremental**, teniendo en cuenta sólo el coste del tratamiento en base a coste de adquisición del medicamento por un lado y a los datos de eficacia aportados por el ensayo clínico

pivotal por el otro. **CEI = NNT x (Diferencia de costes)** . Ver tabla 9.

Tabla 9. Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
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

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT datos ensayo clínico

Si el CEI es muy alto, valorar en este caso el ser selectivo en las indicaciones (tratamiento de 2ª línea,...)

2- Medicamentos con evidencia de mayor eficacia

- Realizar **nuestra propia evaluación** del Coste eficacia incremental :
 - A) **Estimar el Coste eficacia incremental**, teniendo en cuenta sólo el coste del tratamiento en base a **coste de adquisición** del medicamento por un lado y a los datos de **eficacia** aportados por el **ensayo clínico pivotal** por el otro.

CEI = NNT x (Diferencia de costes)

-Estimación del Impacto económico

Se trata de estimar el número (n) de pacientes candidatos a recibir el tratamiento más eficaz y más caro en un ámbito determinado (hospital o área de salud) durante un tiempo definido (ejemplo 1 año).

En base a ello podemos calcular el coste económico derivado de tratar n pacientes, y estimar que beneficios clínicos obtendrán dichos pacientes, si se consideran los resultados de eficacia de los ensayos.

Estimar el impacto económico en el hospital o en la comunidad por un lado y los resultados sobre la salud por otros, nos ayuda a dimensionar cuales serán los costes y beneficios en un ámbito concreto y en un tiempo concreto y nos ayuda a dimensionar lo que aporta el nuevo medicamento.

Para dicho cálculo se puede emplear la fórmula: Coste incremental x NNT. Ver tabla 10.

Tabla 10 Coste Eficacia Incremental (CEI). Variables binarias						
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	(A-B) Euros	(A-B) x N

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

Umbral de coste eficacia incremental

En nuestro medio no hay establecido un umbral de CEI a partir de cual aceptar o rechazar una propuesta.

Para poder 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 los **AVG** (años de vida ganados, LYG en inglés) y **AVAC** (años de vida ganados de calidad, QALY en inglés). El criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido.

-En publicaciones de origen EEUU se suelen establecer del orden medio de 50.000 dolares/ AVAC.

-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*),

-El Nice establece: 25.000-35.000 libras por Año de Vida Ganado Ajustado por Calidad (AVAC)

-Inflexión A: 5.000-15.000

£/AVAC. Usualmente aceptables

-Inflexión B: > 25.000-35.000

£/AVAC. Solo aceptables en condiciones especiales

(*Rawlins MD, Culyer AJ: National Institute for Clinical Excellence, and its value judgments. BMJ 2004, 329: 224-7*).

-De Cock E et al *Pharmacoeconomics* 2007. Revisa los valores empleados en 334 estudios publicados en España. Concluye que-Umbral razonable; **30.000€ a 45.000 €/AVAC**

Para nuestro propósito, y para valorar de forma comparativa las distintas alternativas, puede ser útil construir una tabla comparativa de impacto económico y beneficio en salud. La propuesta se desarrolla en la metodología del grupo Génesis (<http://genesis.sefh.es/basesmetodologicas/programamadre/index.html>) y en el artículo de Puigventós F (Med Clin (Barc) 2001, 116:465-68)

Referencias

Vilaseca J, Espinàs J coordinadores: Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la Evidencia. 2ª ed. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. SemFYC. Barcelona 2004

Diogéne E, Rodríguez D: Prólogo en: Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la Evidencia. 2ª ed. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. SemFYC. Barcelona 2004

Alegre EJ : Evaluación de nuevos fármacos. Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmaceuticos de Hospital. 2005; 1, 2: 26-34

Ebell MH et al Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004, 69: 548-56.

Puigventós F, Delgado O, Ventayol P, Martínez-López I: Definir el lugar del fármaco en terapéutica y las condiciones de uso. Manual para la evaluación de nuevos medicamentos en el hospital. Versión nº 6. Marzo 2006. Internet: Publicación electrónica: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>

Comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos: Procedimiento normalizado de trabajo del comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra (CMENM). 7ª versión, septiembre 2005. Internet:

Puigventós F, Ventayol P, Pinteño M, Delgado O, Campoamor F, Serra J: Futuro de la selección de medicamentos en el hospital. Todo Hospital nov 2005: 634-638.

Soto J; Valor terapéutico añadido de los medicamentos, ¿qué es, cómo se evalúa y cual

debería ser su papel en política farmacéutica?. Anales de Medicina Interna 2005, 22: 1: 39-42

Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISBD) sobre avances en terapéutica con medicamentos, 2002

Moreno-González A y grupo de trabajo FUINSA sobre Guías terapéuticas: Guías terapéuticas. ¿Qué puede esperarse de ellas? Med Clin (Barc) 2005, 125(11):421-2

Grupo de trabajo GENESIS de la SEFH: Programa Madre de ayuda a la redacción de informes de evaluación de un nuevo medicamento. Manual de procedimientos. Versión 3.0 Septiembre 2005. Publicación electrónica: <http://genesis.sefh.es>

Puigventós F Novedades terapéuticas del año 2000, los retos del médico y del gestor. Med Clin (Barc) 2001: 116: 465-68

Puigventós F, Martínez-López I, Delgado O: La relación beneficio/riesgo: un punto clave en la evaluación de nuevos fármacos. Noticias Farmacoterapéuticas. 2002; 32: 2-4.

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

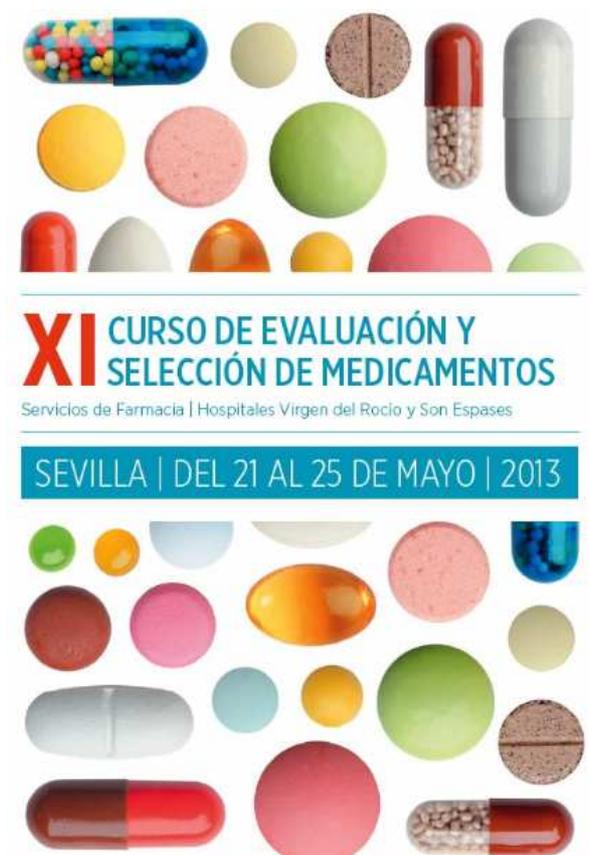
Moreno A y grupo de trabajo Fuinsa sobre Guías Terapéuticas: Directrices para el desarrollo y la evaluación de guías terapéuticas: elementos y recomendaciones para su diseño y elaboración" Med Clin (Barc) 2007) 128,3: 100-110.,

Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O: equivalentes terapéuticos: concepto y niveles de evidencia. El Farmacéutico Hospitales. 2006; 178:

Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O: Area de formación: Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El comprimido 2006, 6: 14-20.

Bosch M, Diogene E, Laporte JR: Index Farmacològic Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Sed 2000

O Delgado , F Puigventós M Pinteño y P Ventayol Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia Med Clin (Barc). 2007;129(19):736-45



CUADERNO DE APUNTES TEMA 3

ORGANISMOS QUE PRODUCEN INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS

Revisión de la oferta en España
Francesc Puigventós, Cecilia Calvo, Fernando do Pazo
01-10-2008

- Organismos que producen información y evaluación de medicamentos

Revisión de la oferta en España

Francesc Puigventós, Cecilia Calvo, Fernando do Pazo

01-10-2008

Listado de direcciones para "AlquimiA"

<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm>

(* actualización 2010)

Organismos evaluadores en España

En España existen diferentes tipos de organismos financiados con fondos públicos, que producen información objetiva e independiente de los intereses promocionales. Su finalidad es contribuir a la mejora de los procesos de toma de decisiones en los distintos niveles del sistema sanitario: planificación sanitaria, gestión y asistencia sanitaria.

La mayor parte de estas iniciativas se han desarrollado en los servicios de salud y en las consejerías de salud de las comunidades autónomas y ha dado lugar a una diversidad de estructuras, organización y dependencia funcional (ver en detalle más adelante).

Esta multitud de iniciativas ha producido una importante difusión de la cultura de la evaluación crítica de la evidencia científica sobre los medicamentos.

Al mismo tiempo se han desarrollado iniciativas de coordinación entre estos centros. Entre ellas cabe mencionar el ejemplo del *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENN)* en el ámbito de los medicamentos de indicación prioritaria en atención primaria, o la experiencia del *Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)*, de referencia en hospitales.

Las principales organismos que evalúan medicamentos de forma independiente se pueden agrupar en los siguientes apartados:

- 1-Centros de documentación y evaluación de medicamentos de Comunidades Autónomas
- 2-Comités de evaluación de nuevos medicamentos (CENM)
- 3-Comisiones de Farmacia y Terapéutica de Hospitales (CFT) y especializada
- 4-Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)
- 5-Otros centros

1-Centros de documentación y evaluación de medicamentos de Comunidades Autónomas

Con estructura propia y dependencia funcional diversa, son organismos con amplia experiencia de evaluación de medicamentos independiente (El CADIME, por ejemplo, fue creado en 1982). Evalúan los nuevos medicamentos con respecto a las alternativas existentes en el mercado y proporcionan a los profesionales sanitarios recomendaciones específicas del uso de estos nuevos medicamentos. Los medicamentos evaluados son preferentemente del ámbito de atención primaria.

CADIME (Andalucía), CANM (Cataluña) y CEVIME (País Vasco), junto con los comités de evaluación de medicamentos de Aragón y de Navarra integran el *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENN)*. La evaluación se realiza de forma conjunta con técnicos del medicamento de estas cinco comunidades autónomas. La realización de los informes se efectúa de acuerdo con un protocolo, en el que se consideran los aspectos de eficacia, seguridad, relación entre beneficio y riesgo del fármaco, coste económico y lugar en la terapéutica.

Tabla 1.
Listado Centros de documentación y evaluación de medicamentos de Comunidades Autónomas y direcciones URL

Comunidad Autónoma	organismo evaluador	Publicaciones
ANDALUCÍA	CADIME: Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Escuela Andaluza de Salud Pública)	-Ficha de Novedad Terapéutica -Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) -Monografías BTA
Ficha de Novedad Terapéutica http://www.juntadeandalucia.es/ep-esuelasaludpublica/web/cadime/cadime_fnt.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303 Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) http://www.juntadeandalucia.es/ep-esuelasaludpublica/web/cadime/cadime_bta.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303 Monografías BTA http://www.juntadeandalucia.es/ep-esuelasaludpublica/web/cadime/cadime_bta_monografias.asp?idCab=303&idSub=378&idSec=303		
CATALUÑA	CANM: Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (Institut Català de la Salut. Unitat de Farmàcia de la Divisió d'Atenció Primària)	Informes evaluació

	CEDIMCAT Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (Departament de Salut)	<i>Butlletí d'Informació Terapèutica</i>
	CAEIP Comissió d'avaluació econòmica i impacte pressupostari de medicaments	<i>Informes farmacoeconòmics y dictàmenes sobre medicaments</i>
	CAMUH: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (* actualización 2010)	<i>Teràpies farmacològiques orfes Medicaments de teràpia avançada</i>
CANM <i>Informes evaluación</i> http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm		
CEDIMCAT <i>Butlletí d'Informació Terapèutica</i> http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm		
CEDIMCAT http://www.cedimcat.info/		
<i>Butlletí e-farma Regió Sanitària Barcelona</i> http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/		
<i>Butlletí Groc</i> http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex_e.asp		
<i>Butlletí de farmacovigilancia de Catalunya</i> http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1847/butfarma.htm		
CAEIP http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_caeip.htm		
CAMUH: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/dir214/doc13582.html		
GALICIA	Centro de Información de Farmacoterapéutica (Subdirección Xeral de Farmacia e Produtos Sanitarios. Consellería de Sanidad)	<i>Boletín de avaliación farmacoterapéutica de Novos Medicamentos</i>
<i>Boletín de avaliación farmacoterapéutica de Novos Medicamentos</i> http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61839		
<i>Boletines de Farmacovixilancia</i> http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=61712		
MURCIA	Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia (Consejería de Salud)	<i>Evaluación Farmacoterapéutica</i>
<i>Boletín de evaluación farmacoterapéutica</i> http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=104110&idsec=3075		
<i>Boletín de farmacovigilancia de la región de Murcia</i> http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=103336&idsec=3074		
PAÍS VASCO	CEVIME: Centro Vasco de Información de	<i>Nuevo Medicamento a Examen</i>

	Medicamentos	Boletín INFAC
Nuevo Medicamento a Examen http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/innovaciones_therap/es_1221/innter_c.html		
Crítica a la publicidad http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/critica_publicidad/es_9911/critica_publicidad_c.html		
Notas de seguridad http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/notas_seg_cevime/es_1676/notas_eq.html		
Información farmacoterapéutica de la comarca INFAC http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/infac_c.html		
Comité de evaluación de nuevos medicamentos de hospital http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/comite.html		
PRINCIPAD O DE ASTURIAS	AEMPA: Área de Evaluación de Medicamentos, Servicio de Farmacia de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios (el grupo se ha disuelto y ya no existe)	<i>Evaluación de Nuevos Medicamentos</i> <i>Revisiones Breves de Medicamentos</i>
Evaluación de Nuevos Medicamentos http://www.princast.es/servlet/page?_pageid=3308&_dad=portal301&_schema=PORTAL30		
LA RIOJA	CERISME. Centro Riojano de Información y seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (Consejería de Salud. Subdirección General de Farmacia y Uso racional del medicamento)	<i>Informes de evaluación de nuevos medicamentos</i> <i>Boletín Farmacoterapéutico de la Rioja</i> <i>Boletín de Farmacovigilancia de la Rioja</i>
<i>Informes de evaluación de nuevos medicamentos</i> http://www.riojasalud.es/content/view/1262/694/		
<i>Boletín Farmacoterapéutico de la Rioja</i> http://www.riojasalud.es/content/view/1259/694/		
<i>Boletín de Farmacovigilancia de la Rioja</i> http://www.riojasalud.es/content/view/1261/694/		

2-Comités de evaluación de nuevos medicamentos (CENM)

Constituidos por profesionales de los Servicios de Salud y de Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas, con diverso grados de coordinación y soporte. Los informes son redactados por profesionales de los Servicios de Salud. La mayoría publican informes de medicamentos de uso prioritario en Atención Primaria.

Su dotación y dependencia es variable (ver tabla). Los que publican sus documentos en internet son los siguientes:

Tabla 2 Listado de Comités de evaluación de nuevos medicamentos (CENM) y direcciones URL		
Comunidad Autónoma	organismo evaluador	Publicaciones
ARAGÓN	Comité de redacción de hojas de evaluación (Servicio Aragonés de Salud)	<i>Pharmakon</i> : hojas de evaluación de medicamentos <i>Boletín de Información Terapéutica</i>
<i>Da error, en todas las direcciones, comprobar más adelante</i>		
CANTABRIA	Red centinela de evaluación de nuevos principios activos (Servicio Cántabro de Salud) Servicios de Farmacia de Atención Primaria	<i>Hoja de Evaluación de Medicamentos</i> <i>Boletín de uso racional del medicamento</i>
Hoja de Evaluación de Medicamentos http://www.scsalud.es/publicaciones/ver.php?Id=3&W=4&Q=1 Boletín de uso racional del medicamento http://www.scsalud.es/publicaciones/ver.php?Id=4&W=4&Q=1		
BALEARES	Comisión de Evaluación de Medicamentos (Servei de Salut de les Illes Balears)	<i>Informe de Evaluación de medicamento</i>
	Servei de Salut de les Illes Balears	GFIB <i>El Comprido</i>
Informes evaluación medicamentos http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm GFIB http://www.elcomprimido.com/GFIB/quia_portada.htm elcomprimido.com http://www.elcomprimido.com/elcomprimido_numerosanteriores.htm		
CASTILLA LEÓN	Comité Editorial de Sacylme (Gerencia Regional de Salud del Sacyl)	<i>Sacylime</i> <i>Sacylite</i> <i>Ojo de Markov</i>
Sacylime http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1187767493124&idContent=98986&locale=es_ES&textOnly=false Sacylite http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1218530944844&idContent=34638&locale=es_ES&textOnly=false Ojo de Markov http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1218530944846&idContent=34640&locale=es_ES&textOnly=false		
CASTILLA LA MANCHA	Comité de Redacción del SESCAM. Área de Farmacia (Servicio de Salud de Castilla La Mancha)	<i>Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha</i> <i>Boletines farmacoterapéuticos de Castilla La Mancha</i>
Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha http://sescam.jccm.es/web1/proffHome.do?main=profesionales/farmacia/usoRacional/hojasEvaluacion.html Boletines farmacoterapéuticos de Castilla La Mancha http://sescam.jccm.es/web/farmacia/home.jsp?main=farmacia/boletines/Boletines.html		

COMUNIDAD DE MADRID	-Áreas de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. (Notas Farmacot.)- Consejería de Sanidad (Boletín RAM)-Hospital Puerta de Hierro (Boletín Inf Terap.)-Dirección General Farmacia (Inf. Novedades)	<i>Notas farmacoterapéuticas</i> <i>Boletín RAM</i> <i>Boletín Información Terapéutica</i> <i>Informe Novedades</i>
Notas farmacoterapéuticas http://www.infodoctor.org/notas/ Boletín RAM http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142339619774&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FPPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156827010240 Boletín Información terapéutica http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142388185953&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FPPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156827010240 Informe de novedades terapéuticas http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142394780110&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FPPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156827010240		
COMUNIDAD VALENCIANA	Grupo formado por Farmacéuticos de AP de diferentes áreas sanitarias.	<i>Hemos leído</i>
Hemos leído http://www.hemosleido.es/?page_id=8 <i>índice todos los temas</i>		
NAVARRA	Servicio de Prestaciones Farmacéuticas (Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea)	<i>Ficha de Evaluación Terapéutica</i> <i>Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra</i>
Ficha de Evaluación Terapéutica http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm		
PAÍS VASCO	Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos Hospital (Resolución 2007)	<i>Informes de Evaluación</i>
	Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos AP (Resolución 2007)	<i>Pendiente</i>
<i>Ya incluidos en tabla anterior</i>		

3. Comisiones de Farmacia y Terapéutica de Hospitales (CFT) y especializada.

-En los hospitales, existen un procedimientos para la evaluación de los nuevos medicamentos y su incorporación a las Guías Farmacoterapéuticas. Esta actividad es realizada por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, en las que participan facultativos de diferentes especialidades en el proceso de selección.

-En Andalucía desde hace años se dispone de un grupo de evaluación de medicamentos de hospitales, el *Grupo hospitalario de evaluación de medicamentos de Andalucía (GHEMA)*, constituido gracias a un convenio del SAS y la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital (SAFH), que elabora y actualiza la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (GFTHA).

-Recientemente, el Servicio Andaluz de Salud (2008) ha creado la *“Comisión Asesora Central para armonizar los criterios de utilización de medicamentos en el hospital”*, que deberá evaluar en determinadas circunstancias los medicamentos de atención especializada.

-En el País Vasco, se publicó en 2007 una resolución para la constitución del *“Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de hospital”*, que ha iniciado la publicación de informes a finales del año pasado.

-El grupo *GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos)* –un grupo de trabajo de la SEFH (*Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*)- fue creado en 2005, como una colaboración entre Servicios de Farmacia hospitalaria de todo el estado español. Actualmente cuenta con colaboraciones de unos 40 centros hospitalarios. El grupo Génesis ha desarrollado unos procedimientos de trabajo y un modelo metodológico. Los informes que publica son un referente para la mayoría de los hospitales españoles.

Comunidad Autónoma	organismo evaluador	Publicaciones
DIVERSAS	Grupo Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS). Grupo de la SEFH	<i>Informes de Evaluación</i> <i>Manuales metodológicos</i>
Informes evaluación hospitales http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm		
Informes evaluación centros de comunidades autónomas http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesCentrosAuton.htm		
ANDALUCIA	Grupo hospitalario de evaluación de medicamentos de Andalucía (GHEMA). Grupo de la SAFH	<i>Informes de Evaluación</i> <i>Guía FT de hospital de referencia</i>
Últimos fármacos evaluados http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/102/html/Home.htm Archivo completo de evaluaciones		

http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/102/html/Home.htm		
Protocolos de la Guía Farmacoterapéutica http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/102/html/Home.htm		
ANDALUCIA	Comisión Asesora Central para armonizar los criterios de utilización de medicamentos en el hospital (Resolución Armonización 2008) Servicio Andaluz de Salud	<i>Pendiente de iniciar</i>
<i>Pendiente de iniciar</i>		
PAÍS VASCO	Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de hospital (Resolución 2007)	<i>Informes de evaluación</i>
<i>Ya descrito anteriormente.</i>		

Algunos hospitales disponen de páginas web propias en las que se pueden encontrar sus informes de evaluación:

hospital	organismo evaluador Publicaciones
Hospital U Son Dureta. Palma de Mallorca	http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EV ALFARMPORTAL.htm http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PRTOTOCOLOSHSDPRINCIPAL.htm
Hospital GU Alicante	http://www.dep19.san.gva.es/intranet/servicios/Farmacia/NewCFT_ Informes.htm
Hospital Princesa Sofía. Córdoba	http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs/areamedica.html http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs2/profesionales/area_medica/comision_de_farmacia_y_terapeutica/informes/
Hospital Duran i Reynalds. Hospitalet	http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes.htm

4-Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)

Creadas en los años 80 y 90, disponen de recursos y estructura para elaborar informes independientes. La ETS evalúan los efectos de diferentes tecnologías sobre la salud (equipamientos médicos, dispositivos, fármacos y procedimientos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención sanitaria para la prevención, diagnóstico, tratamiento, paliación y rehabilitación de condiciones clínicas concretas). Su aportación en el campo del medicamento, son en general y hasta ahora muy limitadas, aunque existen ejemplos de interés (Ver más adelante)

Sus principales productos son:

-**Informes técnicos de evaluación.** Algunos de ellos centrados en procedimientos farmacoterapéuticos o directamente sobre medicamentos.

-**Guías de práctica clínica,** que en sus apartados de terapéutica posicionan los fármacos con los criterios técnicos definidos para su redacción.

-**Metodología.** La metodología de evaluación de tecnologías y de medicamentos es común. Existe también algunos ejemplos de documentos específicos elaborados por la ETS para la evaluación de medicamentos. Por ejemplo AETSA ha publicado en 2007 su actualización de la Guía GINF (Guía para la incorporación de nuevos medicamentos) que es actualmente de referencia en la mayor parte de los hospitales españoles.

Tabla 5. Listado de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y direcciones URL		
Comunidad Autónoma	organismo evaluador	Productos
ANDALUCÍA	<p>Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA</p> <p>Informes: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?id=293</p> <p>Informes de síntesis: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?id=294</p> <p>Documentos de consenso: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/documento.asp?id=295</p>	<p>-<i>Informes técnicos de evaluación (algunos de medicamentos)</i></p> <p>-<i>Guías de Práctica Clínica (con áreas de terapia farmacológica)</i></p>
GALICIA	<p>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia - AVALIA-T</p> <p>Consultas técnicas: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60058</p> <p>Guías de practica clínica: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60838</p> <p>Investigación avaliativa: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60063</p> <p>Informes breves: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60060</p> <p>Fichas técnicas: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N2_T01.aspx?IdPaxina=60536</p>	<p>-<i>Manuales metodológicos (Ej Guía GINF)</i></p>
CATALUÑA	<p>Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - AATRM</p> <p>http://www.gencat.net/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/Du8/index.html</p>	

COMUNIDAD DE MADRID	<p>Agencia Lain Entralgo – AETS http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=1109266101003&idConsejeria=1109266187266&idListConsejeria=1109265444710&idOrganismo=1109266228196&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&pid=1109265444699&sm=1109266101003</p>	
CANARIAS	<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías de Canarias pendiente</p>	
NACIONAL	<p>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III http://www.isciii.es/isp/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp</p>	
PAÍS VASCO	<p>OSTEBA- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/publicaciones_osteba/es_1215/pubst.html</p>	

5- Otros centros

Existen otros centros e instituciones que producen informes y documentación de utilidad para la evaluación de medicamentos.

Cabe destacar las Fundació Institut Català de Farmacología del profesor JR Laporte, asociada a la UAB y al Hospital de la Vall de Hebrón.

Fundació Institut Català de Farmacologia	<p>http://www.icf.uab.es/hospital/Infipicf_c.htm</p> <p>Butlletí GROC</p> <p>http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp</p>
--	--

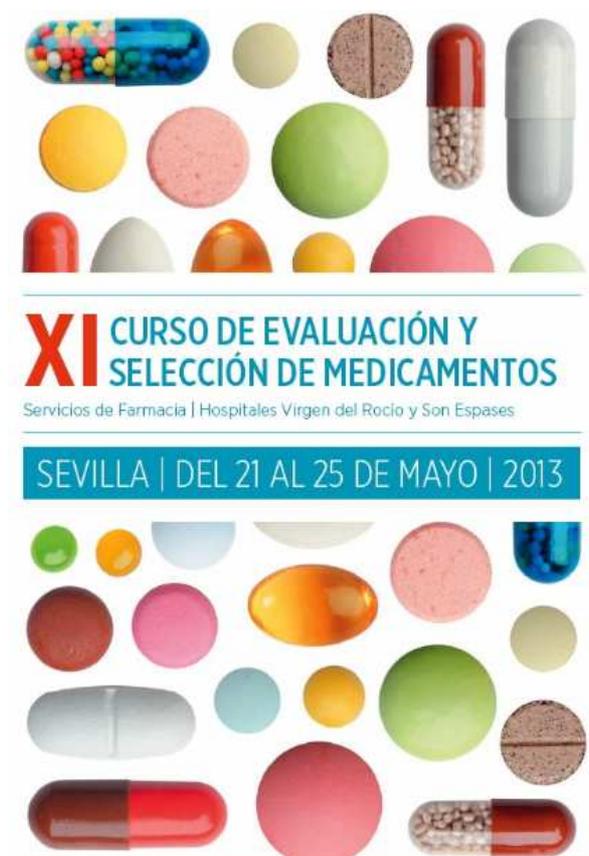
Igualmente, los centros de farmacovigilancia de las diferentes comunidades autónomas que publican boletines y estudios de utilidad en evaluación y selección de medicamentos (algunos ya se han incluido en los apartados anteriores).

6-Localización y acceso a las publicaciones

Los documentos e informe elaborados por todos los organismos mencionados se publican en internet dentro de páginas institucionales y no suelen venir recogidas en las bases de datos bibliográficas tradicionales. Su localización puede ser compleja.

En Baleares hemos desarrollado un buscador específico para literatura de la "evidencia gris", que permite la búsqueda de información independiente nacional e internacional, orientada a la evaluación y selección de medicamentos.

<p>Es el buscador "ALQUIMIA"</p> <p>en la dirección siguiente: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm</p>



**CUADERNO DE APUNTES.
TEMA 4**

**APLICACIÓN DE LA EVALUACIÓN
FARMACOECONÓMICA A LA PRÁCTICA
CLÍNICA**

Bernardo Santos Ramos
María Espinosa Bosch
Javier Bautista Paloma
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Email: bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Francisco Fernández
Revisión 2010 para el 8º curso de evaluación y selección:
Servicio de Farmacia. Hospital de Inca

INDICE

1.	Lectura crítica de estudios farmacoeconómicos	
1-1	Introducción	91
1-2	Principales problemas metodológicos	93
	1-2.-A.- Omisión de importantes costes o beneficios	94
	1-2.-B.- Inadecuada selección de alternativas para comparación	96
	1-2.-C.- Realización de comparaciones clínicas indirectas	96
	1-2.-D.- Representación inadecuada de los datos de efectividad	98
	1-2.-E.- Extrapolación inadecuada de los datos clínicos más allá del periodo de observación de los estudios	98
	1-2.-F.- Abuso de las asunciones	99
	1-2.-G.- Inadecuada caracterización de la incertidumbre	100
	1-2.-H.- Problemas en la presentación de resultados	101
1-3	Otros problemas	101
1-4	Evaluaciones publicadas sobre la calidad de los estudios farmacoeconómicos	103
1-5	Sesgo de patrocinio	104
1-6	Instrumentos para evaluar los estudios farmacoeconómicos	106
2.	Aplicación de los estudios farmacoeconómicos en distintos ámbitos	
2-1	Introducción	111
2-2	Ejemplos de aplicación a nivel internacional	111
2-3	La fármaco-economía en España	112
2-4.	Impacto de los estudios farmacoeconómicos en distintos ámbitos asistenciales	113
	2-4.-A.- Aplicaciones en el hospital	113
	2-4.-B.- Aplicaciones en Atención Primaria	121
3.	Bibliografía	126

APLICACIÓN DE LA EVALUACIÓN FARMACOECONÓMICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Lectura crítica de estudios farmacoeconómicos

1-1. Introducción

- **La finalidad de los estudios farmacoeconómicos como ayuda a la toma de decisiones.**

La fármaco-economía es una **disciplina eminentemente aplicada**, es decir, tiene su razón de ser no tanto en el conocimiento en sí mismo, sino en el conocimiento que ayuda a la toma de decisiones.

A diferencia de otras disciplinas basadas en sistemas más o menos estables como los biológicos, los matemáticos o los lógicos, la evaluación económica, y la fármaco-economía como su disciplina derivada, se basan en **materiales de análisis altamente cambiantes**.

Las alternativas terapéuticas que deben ser comparadas en cada momento, los datos de efectividad, pero sobre todo los costes, son sustratos que varían rápidamente con el tiempo y el lugar geográfico en el que se aplican.

Por todo ello, la fármaco-economía, es decir la relación entre los costes y los efectos de los medicamentos, no tiene sentido en abstracto, sino que tiene sentido en **su aplicación concreta en un ámbito determinado y en un tiempo dado**.

Las áreas de la toma de decisiones que pueden beneficiarse de la evaluación económica de medicamentos son múltiples. Tradicionalmente el ámbito donde la evaluación económica ha sido más importante y en el que hay mayor experiencia y mayor cantidad de literatura publicada es el ámbito de las **decisiones sobre financiación de medicamentos** en los estados o en los servicios de salud, o en las organizaciones sanitarias de gestión de cuidados.

Las experiencias de organismos como **NICE** (National Institute for Clinical Excellence) en Inglaterra y Gales, o el **PBAC** (Pharmaceutical Benefits Advisory Comité) en Australia, son dos ejemplos de ello. Estos organismos emplean las herramientas de evaluación económica para recomendar la financiación de medicamentos en sus ámbitos de influencia y han permitido un impresionante desarrollo de la fármaco-economía en nuestros días.

También determinadas grandes **organizaciones de gestión de cuidados de salud** en los Estados Unidos de Norteamérica utilizan criterios farmacoeconómicos para la inclusión de nuevos medicamentos en sus Guías Farmacoterapéuticas. Algunos ejemplos de estas organizaciones son las siguientes: Wellpoint Pharmacy Management, Veterans Health Administration o Regence Blue Shield.

Más adelante nos referiremos brevemente a estas experiencias arriba indicadas, que son de gran trascendencia, no sólo para los ámbitos geográficos que tienen obligación legal o moral de aplicarlas, sino para todo el mundo desarrollado. Sin embargo, en este capítulo nos vamos a centrar en la aplicación de la evaluación económica en el ámbito clínico. Es decir, en el ámbito habitual de trabajo de los especialistas en farmacia hospitalaria, a quienes va dirigido este curso de formación. Tanto en farmacia hospitalaria como en farmacia de atención primaria.

En **nuestro ámbito**, la evaluación económica tiene interés en el proceso de **selección de nuevos medicamentos** para la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital o de atención primaria.

Más recientemente crece el interés en la evaluación económica para la decisión sobre la **priorización de distintas alternativas terapéuticas** que incluyen medicamentos tradicionales. Realmente, la evaluación económica está implícita en la mayoría de las decisiones que se toman en la práctica clínica. El reto es que deje de aplicarse de una manera implícita para hacerlo de una manera explícita mediante metodologías adecuadas.

El caso más simple es la decisión a tomar ante alternativas con la misma efectividad, es decir la minimización de costes. Decisiones sobre compra de medicamentos basadas en procedimientos legales establecidos, o bien en decisiones sobre procedimientos de adquisición directa están basadas en un simple análisis de minimización de costes. Un caso especial de este tipo de análisis es la gestión de compras basada en equivalentes terapéuticos.

Ante diversas alternativas terapéuticas que presentan resultados de efectividad diferentes, o para las cuales existe poca información sobre la efectividad, es necesario tomar decisiones basadas en una evaluación económica más compleja:

- Análisis coste-efectividad: los costes se evalúan en relación a un efecto común, el cual difiere en magnitud entre las alternativas.
- Análisis coste-beneficio: se aplica a una comparación de alternativas donde no es posible reducir los resultados de interés a un único efecto común. La necesidad de homogeneizar la medición de las consecuencias de las diferentes alternativas lleva a ir más allá de efectos específicos. La medida de valor común más utilizada para comparar beneficios es la unidad monetaria
- Análisis coste-utilidad: otra medida de valor del efecto de las diferentes alternativas es la utilidad. Se refiere a la valoración que realiza el paciente o la sociedad de la utilidad práctica de la intervención, y que no puede ser medida en términos monetarios. Una unidad de medida de la utilidad empleada con frecuencia es “años de vida ajustados por calidad” (AVAC, o QALY en inglés).

• **Lectura crítica de los estudios publicados**

Lógicamente, la realización de estudios farmacoeconómicos ajustados al problema de decisión concreto que se plantea en la práctica clínica, en la mayoría de las ocasiones está fuera del alcance de la rutina diaria de los profesionales. Este es el momento en el que los **estudios farmacoeconómicos publicados** podrían ser de gran ayuda. Es por esto, como luego veremos, que la publicación de estudios económicos ha crecido exponencialmente en los últimos años existiendo en la actualidad una gran disponibilidad sobre prácticamente todas las áreas de la terapéutica.

Sin embargo, como también luego veremos, no siempre encontraremos un estudio fármacoeconómico adecuado a nuestro problema clínico o de selección de medicamentos, y en el caso de encontrar un artículo debemos incorporarlo a nuestra práctica desde un **punto de vista crítico**.

Es necesario que nos preguntemos primero por la **validez interna** del estudio, es decir por su calidad metodológica, por la consistencia o veracidad de los resultados que expone.

En segundo lugar tendremos que preguntarnos si este trabajo publicado puede ser aplicado a nuestro problema clínico concreto, es decir si cuenta con **validez externa**. Como más adelante se detallará, tendremos que preguntarnos sobre si los

pacientes incluidos en el estudio, los resultados de efectividad y los costes, fueron los mismos que los que se dan en nuestro entorno concreto.

¿Qué suele suceder? Para la mayoría de las estrategias terapéuticas consolidadas con fármacos más o menos antiguos sí existen evaluaciones económicas publicadas que puedan tener validez interna y mayor o menor validez externa para la práctica del farmacéutico de hospital en España. Hay que pensar que se trata de medicamentos para los cuales los datos de efectividad son muy bien conocidos, incluyendo sus reacciones adversas y los subgrupos de pacientes a tratar están bien caracterizados. En todo caso puede que haya problemas de validez externa con los costes que en ocasiones son fácilmente soslayables mediante un recálculo de algunas de las relaciones de costo efectividad que presentan.

Sin embargo, en el caso de los nuevos medicamentos es probable que no existan estudios de evaluación económica que los comparen con las alternativas precedentes. En el caso de que estos estudios existan también es probable que carezcan de utilidad para el farmacéutico hospitalario español medio, puesto que al inicio de la comercialización los datos de efectividad sobre los nuevos medicamentos son escasos, o en el mejor de los supuestos se han ensayado en pequeñas poblaciones de pacientes, careciendo de información relevante sobre seguridad y normalmente, careciendo de información comparada con las alternativas existentes.

Además, en el inicio de la comercialización los costes que implicará el nuevo fármaco suelen ser bastante desconocidos, a excepción del coste de adquisición. Todo esto hace que la validez externa de los estudios farmacoeconómicos de los nuevos medicamentos, cuando los hay, sea escasa y su aplicabilidad sea difícil.

Figura 1. Esquema conceptual para la evaluación económica de un nuevo medicamento.



1-2 Principales problemas metodológicos

En primer lugar cabría preguntarse cómo es la calidad de los estudios farmacoeconómicos publicados en la literatura. Como se verá más adelante, existen abundantes referencias sobre los problemas metodológicos de los estudios de fármaco-economía. Por motivos pedagógicos en este capítulo vamos a seguir el siguiente artículo:

Drummond et al. Common methodological flaws in economic evaluations. Medical Care 2005;43:5-14.

Mike Drummond es profesor de Economía de la Salud y fue director del “Centre For Health Economics” desde Diciembre de 1995 hasta Septiembre de 2005.



Es autor de uno de los libros de texto más importantes en el campo de la farmacoeconomía ya que sienta las bases de esta reciente ciencia: “*Methods for the economic evaluation of health care programmes*”. Fue elegido presidente del la “International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)” en Julio de 2006.

Existe una **controversia sobre la calidad de la evidencia** que aportan los dos grandes modelos de estudios farmacoeconómicos. Es decir, los estudios basados en un ensayo clínico, en los que los costes se recogen a la vez que se realiza el ensayo, frente a los estudios basados en modelos en los que los costes se recogen de una amplia variedad de fuentes documentales.

La mayoría de los investigadores coinciden en que los estudios farmacoeconómicos basados en ensayos clínicos producen una evidencia superior. Sin embargo este tipo de estudios no están exentos de diversos sesgos y problemas metodológicos y no siempre son factibles. En muchas ocasiones sólo es factible, económica y operacionalmente, la realización de estudios basados en modelos

Tabla 1.-Principales problemas metodológicos descritos por Drummond

- Omisión de importantes costes o beneficios
- Mala selección de alternativas para comparación
- Problemas en la recogida de datos y el análisis**
- Realización de comparaciones clínicas indirectas
- Representación inadecuada de los datos de efectividad
- Extrapolación inadecuada de los datos clínicos más allá del periodo de observación de los estudios
- Abuso de las asunciones
- Inadecuada caracterización de la incertidumbre
- Problemas con la presentación de los datos**
- Problemas en la agregación de resultados
- Utilización de la relación de coste efectividad media
- Falta de consideración de las cuestiones de generabilización
- Informe selectivo y excesivo énfasis en los resultados

1.2.- A.- Omisión de importantes costes o beneficios

Idealmente, todos los costes deberían ser considerados en el análisis. Sin embargo, es habitual una **aproximación pragmática** a la estructura de costes, por la cual se trata de incluir solamente los costes relevantes para hacer el estudio más factible. En general está establecido que es posible no incluir:

- aquellos costes para los que existen evidencias de que se reparten por igual entre las dos alternativas

- aquellos costes de imposible o muy difícil medición que a su vez se estime que no puedan tener un efecto determinante en el resultado
- aquellos costes de eventos extremadamente infrecuentes y de cuantía no importante.

Es decir, los costes a analizar dependen de que se distribuyan de manera desigual entre las alternativas de análisis y de la factibilidad de obtenerlos.

En este sentido sería inadmisibles omitir costes que sólo afectarán a una de las alternativas. Por ejemplo, omitir costes por efectos adversos que sólo se dan en una de las alternativas, omitir costes indirectos importantes que sólo son imputables a una de las alternativas, u omitir descuentos cuando en la práctica clínica sólo se producen en el mercado para una de las alternativas.

Un aspecto importante a considerar es que habitualmente los costes incluidos en análisis dependen en mucho del **punto de vista adoptado por el evaluador**. A su vez el punto de vista depende de si el estudio está enfocado a apoyar el registro o la financiación de un nuevo medicamento en un determinado ámbito geográfico, o bien a promocionar la toma de decisiones terapéuticas respecto a una controversia clínica relevante. En el primer caso el punto de vista del financiador parece obligado, mientras que en el segundo caso parece más adecuado un punto de vista social.

El punto de vista, y por tanto los costes a incluir en el estudio, pueden encubrir una manipulación de los resultados que afecte a una de las alternativas.

Por ejemplo, aquellos medicamentos que tienden a reducir la estancia hospitalaria suelen ser evaluados desde el punto de vista del hospital, eliminándose así los posibles costes derivados para pacientes y familiares en el domicilio. Inversamente aquellos medicamentos para uso crónico, especialmente en salud mental, que mejoran la capacidad funcional de los pacientes, suelen ser evaluados con un punto de vista social, incluyendo costes indirectos como por ejemplo costes evitados en cuidadores domiciliarios.

1-2.- B.- Inadecuada selección de alternativas para comparación

Este problema suele ser frecuente en la evaluación fármaco-económica de nuevos medicamentos, a menudo por no disponer de datos de efectividad comparativos.

La mala selección de la alternativa, es decir la no elección del *gold standard*, del mejor tratamiento disponible, puede venir determinada por diversas causas:

- **Diferencias en la práctica clínica en diversos ámbitos geográficos**, especialmente entre los Estados Unidos de Norteamérica (USA) y Europa. Por ejemplo, es habitual el uso de carbapenem para la infección del tracto urinario en USA. Un estudio fármaco-económico que analizara un nuevo medicamento frente a un carbapenem sería adecuado en ese ámbito, pero no lo sería en Europa. Lo mismo ocurriría en un estudio que comparara una nueva heparina de bajo peso molecular frente a 30 mg de enoxaparina para la profilaxis de alto riesgo, pauta habitual en USA pero no en Europa, en donde se utilizan 40 mg.

Un ejemplo muy interesante es el trabajo de Swart y colaboradores que compararon la sedación producida por una infusión continua de midazolam frente a una infusión continua de lorazepam en pacientes ingresados en UCI. Este trabajo demostraba como la sedación con lorazepam era 10 veces menos costosa que la de midazolam para un mismo efecto

terapéutico. Sin embargo la utilidad de este trabajo es muy limitada en España puesto que el lorazepam parenteral no está disponible en nuestro país.

- **Ausencia de datos de efectividad respecto a las alternativas deseables**
Ejemplo. Un trabajo realizado en España en el año 2003 analizaba la relación coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Se utilizaron como comparadores tinzaparina, heparina no fraccionada y placebo. La elección del comparador debió ser complicada. Ni en el año 2003, ni, probablemente, en la actualidad, existe un verdadero *gold standard* para la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, puesto que se pueden utilizar diversas heparinas. Las que tenían mayor nivel de evidencia, más estudios publicados en aquel momento, eran probablemente enoxaparina, dalteparina y nadroparina. Sin embargo no existían estudios comparativos entre ellas, y el único existente en aquel momento era el que comparaba tinzaparina y enoxaparina. La no existencia de estudios comparativos frente a las otras heparinas principales les obligó a utilizar como comprador tinzaparina, una heparina marginal en aquel momento en el panorama internacional, heparina sódica, un fármaco prácticamente en desuso para esta indicación en el año 2003 e incluso placebo, un comparador inaceptable.

1-2.- C.- Realización de comparaciones clínicas indirectas

Como se ha repetido anteriormente, en el momento de la selección puede no haber ensayos clínicos comparativos entre las alternativas a evaluar. Se ha visto más arriba el caso de las heparinas de bajo peso molecular, pero puede ser el caso también de los medicamentos anti-TNF.

En estos casos es necesario hacer estimaciones indirectas de la efectividad utilizando ensayos clínicos de cada una de las alternativas en las que éstas se hayan comparado independientemente con un medicamento común.

Esta metodología que puede ser asumible con algunas limitaciones para la declaración de equivalentes terapéuticos entraña graves riesgos como fuente de efectividad para los estudios farmacoeconómicos, puesto que las diferencias en efectividad obtenidas pueden estar sujetas a innumerables factores de confusión.

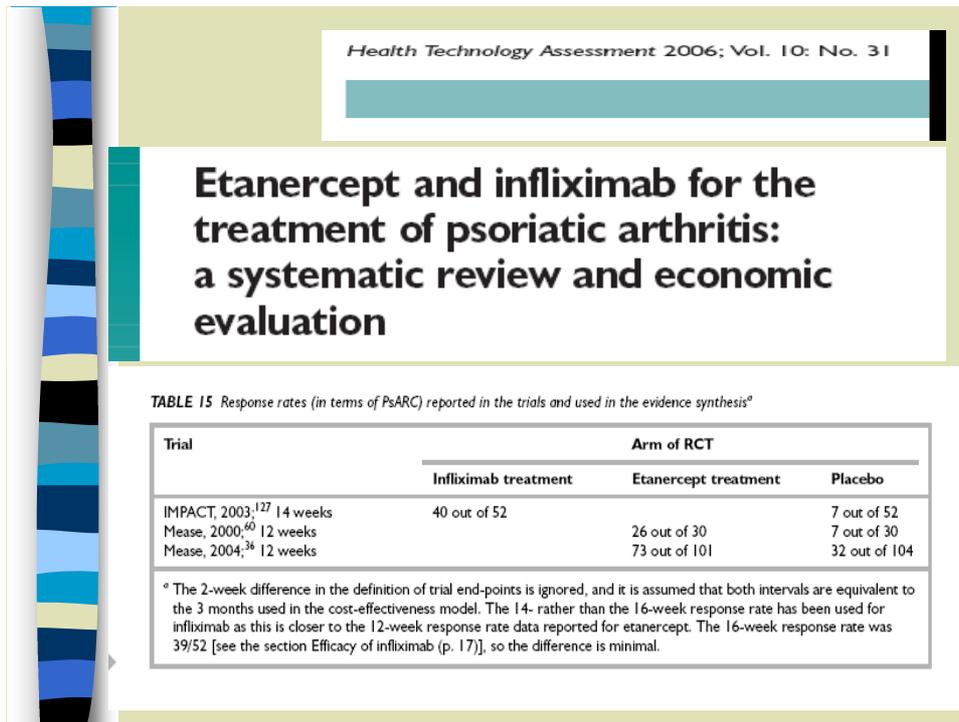
En todo caso debe garantizarse que los ensayos paralelos frente un comprador común que se están evaluando:

- contaron con pacientes con características basales similares
- se realizaron en entornos de investigación similares
- por supuesto tuvieron como medidas de efectividad variables idénticas, pero además existen garantías de que los métodos de determinación de estas variables también fueron similares.

Este es uno de los aspectos que generan más controversia. Así por ejemplo, el Australian Pharmaceutical Benefit Advisory Committee no admite estas comparaciones mientras que el NICE o en la agencia canadiense de evaluación de tecnologías sanitarias sí las admite.

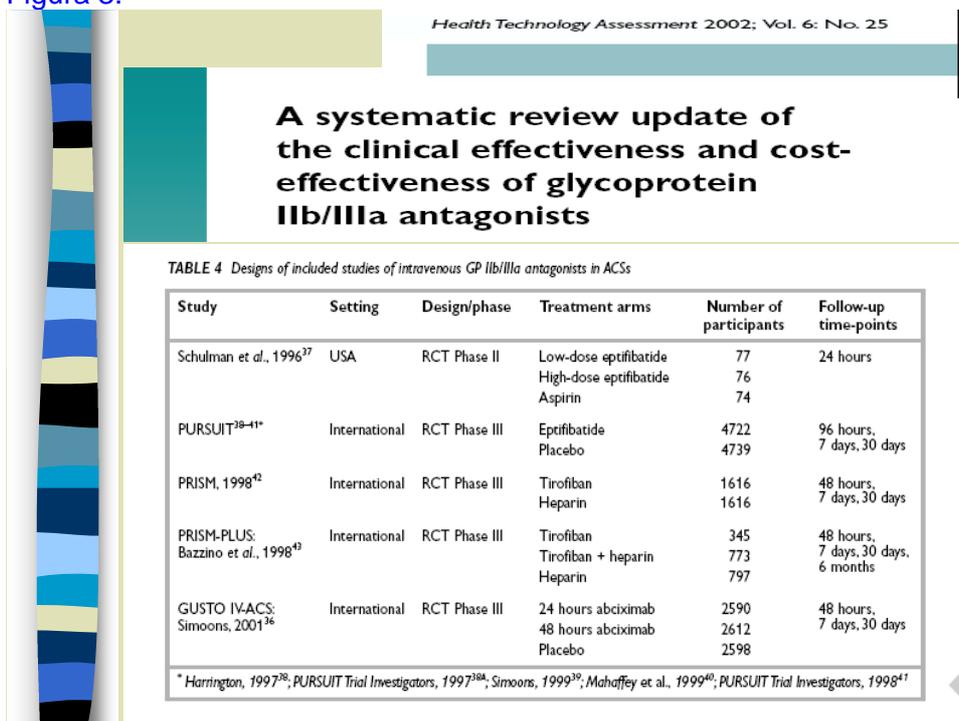
Un ejemplo de este tipo es el trabajo de Woolcott et al. en el que se comparan etanercept e infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica, y en el que se admiten estudios paralelos comparativos de cada uno de estos fármacos frente a placebo como fuente de efectividad. Figura 2.

Figura 2.



Otro ejemplo más antiguo y más complejo fue el trabajo de Robinson et al. publicado en la misma revista en 2002 en el que se comparan tirofiban y eptifibatide en el manejo de la profilaxis tromboembólica de las intervenciones coronarias y en el que se incluyen ensayos clínicos de ambos fármacos tanto frente a placebo como frente a heparina, a diversas pautas y dosis. (Figura 3).

Figura 3.



La validez interna de este tipo de análisis puede ser cuestionable, pero a veces, son la única aproximación posible a la relación coste efectividad de alternativas reales disponibles en la práctica clínica, ante la imposibilidad de realizar costosos ensayos clínicos comparativos.

De todas maneras, la **cuestión importante** que se debe preguntar es si, dados los datos disponibles en el momento de realizar el estudio, los investigadores han hecho todo lo posible para realizar una contribución honesta al proceso de toma de decisiones.

1-2.- D.- Representación inadecuada de los datos de efectividad

Una evaluación económica debe estar sustentada en la **mejor evidencia de la efectividad comparada**. Ya se ha dicho más arriba que esta evidencia comparada suele ser escasa o inexistente en el caso de nuevos medicamentos recientemente comercializados puesto que las agencias de registro, normalmente sólo exigen ensayos clínicos comparativos frente a placebo.

El estudio farmacoeconómico debería estar sustentado idealmente en un **metaanálisis publicado** que englobara toda las evidencias de efectividad disponibles. Alternativamente el propio estudio farmacoeconómico podría incluir la realización previa de un metaanálisis. Esto es especialmente importante en el caso de que los ensayos disponibles tuvieran resultados contradictorios tanto en la dirección de los efectos como en su magnitud entre las alternativas a comparar.

No es infrecuente que se utilice como fuente para la efectividad ensayos clínicos que no demostraron **diferencias estadísticamente significativas** entre los tratamientos comparados.

Por ejemplo, en un estudio fármacoeconómico realizado por Piñol et al., se analizó la relación de coste-efectividad entre el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel en la prevención secundaria tras el infarto agudo de miocardio. Este trabajo basaba los datos de efectividad en el estudio Caprie, en el que se midió una variable compuesta de resultado final para la que hubo 19,3% de eventos en el brazo de clopidogrel frente a 19,0% de eventos en el brazo de ácido acetilsalicílico, con una diferencia relativa del 3,7% (intervalo de confianza al 95% de -22.1% a -12%); es decir, una diferencia entre ambos fármacos que no era estadísticamente significativa. Sin embargo, a partir de estos resultados se hace todo un estudio farmacoeconómico.

No es infrecuente tampoco que se realicen estudios farmacoeconómicos a partir de la efectividad evidenciada en ensayos clínicos en los cuales las diferencias entre las alternativas de tratamiento sí son estadísticamente significativas, pero no son **clínicamente relevantes**.

1-2.-E.- Extrapolación inadecuada de los datos clínicos más allá del periodo de observación de los estudios

Este problema surge cuando existe una importante discrepancia entre la corta duración de los ensayos clínicos de los cuales se toman los datos de efectividad y las implicaciones sobre los costes que puedan tener esos mismos resultados a largo plazo.

Sería importante resaltar tres ideas fuerza:

- **Solo en pocos casos los beneficios y costes se limitan al periodo de observación del estudio** como podría ser el caso del uso de antibióticos en infecciones agudas. El tratamiento se mantiene hasta que aparece el efecto, en este caso la curación microbiológica o clínica, y el efecto no se modifica en el futuro

- **Incluso en procesos agudos los beneficios y costes (evitados) pueden durar más tiempo.** El caso paradigmático es el de la fibrinólisis en el IAM, en el que mientras el tratamiento es de corta duración, prácticamente minutos y horas, los efectos pueden durar años, prácticamente toda la vida restante del enfermo. En este caso los ensayos clínicos de medicamentos fibrinolíticos evalúan las principales variables de resultado, especialmente la mortalidad, al mes, a los nueve meses, como mucho al año del tratamiento, mientras que en la práctica clínica los efectos del tratamiento pueden durar muchos más años, y con ellos los costes o la evitación de costes asociados.
- **La validez de la extrapolación depende de la calidad de los datos epidemiológicos que la permitan.** La extrapolación de resultados de un ensayo clínico a periodos más largos puede ser factible si existen datos epidemiológicos de la situación de esa enfermedad que demuestren que sus efectos se mantienen a lo largo del tiempo o evolucionan de una manera predecible.

Aunque hay diferentes maneras de abordar este problema, la más conservadora es la que se ha venido en llamar "**stop and drop**" que consiste en asumir que no hay más beneficios de la terapia más allá del periodo que realmente se observó en el ensayo clínico. Esto sin embargo tiene varios problemas puesto que, para un determinado medicamento evaluado frente a otras alternativas, por un lado los beneficios pueden aumentar al haberse evitado importantes factores de riesgo, como pueden declinar por el simple efecto del paso del tiempo.

Por otro lado hay que destacar que este problema es especialmente importante en estudios de coste-efectividad que miden supervivencia o en estudios de coste utilidad.

1-2.- F.- Abuso de las asunciones

Las asunciones son inherentes a los estudios farmacoeconómicos. Sin embargo, deben ser reducidas al mínimo posible.

En general, las asunciones reflejan el grado de incertidumbre sobre la efectividad con los costes, especialmente en fármacos nuevos.

Sin embargo, también puede ser sensato renunciar a la realización del estudio si el grado de incertidumbre es tan alto que puede comprometer la credibilidad del trabajo.

De hecho, las excesivas asunciones que se prodigan en la literatura científica de este tipo de publicaciones son la principal causa de falta de credibilidad de los estudios farmacoeconómicos.

Como norma general es fundamental:

- reducir las asunciones al mínimo imprescindible, renunciando a la realización del estudio si estas son excesivas
- realizar todas las asunciones en base a la mejor evidencia disponible
- incluir todas las asunciones en el análisis de sensibilidad.

Por ejemplo, tal es el caso del artículo de Casado et al, publicado en la revista Farmacia Hospitalaria en el que se realiza un análisis de impacto presupuestario para dos alternativas de tratamiento de la hepatitis C en el que, en la sección de métodos, se explicitan hasta un total de seis asunciones. (Ver figura 4).

Figura 4.

Análisis de impacto presupuestario en el tratamiento de la hepatitis por virus C en un hospital

M.A. Casado Gómez, L. Álvarez-Rubio¹, S. Miró Manero², E.L. Mariño Hernández³, M. Buti Ferrer⁴

Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid.

Servicios de Farmacia y Aparato Digestivo, Hospital General de L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica,

Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona.

Servicio de Hepatología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Asunciones

El AIP se ha basado en las siguientes asunciones o premisas:

—La población objeto de estudio es la misma para ambas combinaciones farmacológicas (modelos 1 y 2). Por tanto, presenta la misma distribución de pesos y genotipos en las dos alternativas evaluadas.

—No existen diferencias en el número y gravedad de los acontecimientos adversos. Por tanto, no se han considerado los costes asociados con el tratamiento o monitorización de los acontecimientos adversos (modelos 1 y 2).

—Ambas estrategias tienen la misma duración del tratamiento que se basa a su vez en los genotipos de los pacientes (modelos 1 y 2).

En el modelo 1, ambos pegIFN se han considerado

—En el modelo 1, ambos pegIFN se han considerado como equivalentes terapéuticos con la misma eficacia, seguridad, reducción de dosis, discontinuaciones y duración de tratamiento (24 semanas para genotipos 2 y 3; 48 semanas para genotipos 1 y 4).

—En el modelo 2, igualmente ambos pegIFN se han considerado como equivalentes terapéuticos, pero se ha considerado que al 13% de los pacientes se les realiza un ajuste de dosis por acontecimientos adversos durante el tratamiento, a partir de la semana 14, en función de los datos del hospital.

—La discontinuación de la semana 12 se realiza en la semana 16 tras la comunicación al paciente de los resultados analíticos correspondientes a la semana 12.

1-2.- G.- Inadecuada caracterización de la incertidumbre

Este aspecto es, probablemente, el más debatido en la literatura. Los problemas con el **análisis de sensibilidad** se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Los parámetros elegidos no se justifican. Se puede dar apariencia de solidez a un trabajo realizando un análisis de sensibilidad sobre numerosas variables pero omitiendo mover aquellos parámetros para los que se sospecha que puedan variar el resultado final. Es necesario justificar que variables o parámetros se incluyen en el análisis de sensibilidad y por qué, y asimismo justificar por qué no se incluyen aquellas que se han omitido.
2. El rango o magnitud de la variación no se justifica. Es inadmisibles aquel análisis de sensibilidad para el cual se ha calculado previamente la magnitud de variación de cada una de las variables que hacen que cambie el resultado de forma que finalmente se eligen tramos de variación inferiores a esta cifra. Es necesario justificar, en base a datos previamente publicados, estudios epidemiológicos o fuentes de otro tipo el límite de variación de cada una de las variables.
3. La magnitud del efecto clínico o de la probabilidad de un evento no debe variarse más allá del intervalo de confianza al 95%. Los resultados clínicos de efectividad son los que son y no podemos realizar hipótesis de que fueran de otra manera.
4. Sin embargo otros parámetros como los costes, las probabilidades de efectos adversos, y otros parámetros más sujetos a incertidumbre deben variarse más abundantemente. Respecto a los costes deben de tratar de variarse en dirección y magnitud compatible con las orientaciones del mercado o las previsiones más racionales de futuro.
5. El mayor problema del análisis de sensibilidad actual es que se sigue realizando un **análisis univariante**, es decir se varían cada una de las variables independientemente y sólo una cada vez. Esto no tiene en

cuenta el efecto combinado de la variación de varios parámetros al mismo tiempo.

Para intentar solucionar los problemas del análisis univariante en el análisis de sensibilidad, se han desarrollado **nuevos enfoques multivariantes**. Aunque excede de los objetivos de este curso, algunos de estos nuevos modelos son los siguientes:

- Análisis de sensibilidad multimodal (Multiway sensitivity analysis)
- Threshold analysis
- Scenario analysis
- Probabilistic sensitivity analysis
- Analysis of stochastic data
- Curvas de aceptabilidad de coste efectividad

1.-2- H.- Problemas en la presentación de resultados

Uno de los principales problemas de los estudios farmacoeconómicos es la presentación de **costes medios** de cada alternativa, en lugar de la presentación del **coste incremental**.

Ejemplo. Supongamos el caso de comparación de dos tratamientos. El tratamiento A tiene una incidencia de eventos del 10% y el tratamiento B tiene una incidencia de eventos del 10,3%. Se sabe que esta diferencia absoluta del riesgo del 0,3% es estadísticamente significativa y también clínicamente relevante.

Por otro lado, el coste unitario de tratamiento A es de 5.000 € y el del tratamiento B es de 1.500 €.

Una presentación correcta de los resultados sería la siguiente:

Diferencia absoluta del riesgo = 0.3.

$NNT = 100 / 0.3 = 334$

Diferencia de costes unitarios = 5.000 € – 1.500 € = 3.500 €

Coste efectividad incremental = $NNT \times$ diferencia de coste

Coste efectividad incremental = $334 \times 3.500 = 1.169.000$ €

Interpretación = es necesario tratar a 334 pacientes para evitar un evento

Interpretación = es necesario emplear 1.169.000 € para evitar un evento

Otro problema es la presentación de **datos agregados** en lugar de la presentación de datos agregados, pero también **datos desagregados**.

En la presentación de los resultados es fundamental:

- presentar la **relación de coste efectividad**
- incluir un apartado crítico respecto a las **posibilidades de generalización** del resultado
- realizar un **informe que no sea selectivo** de los datos favorables a una de las alternativas sino ponderado

1.3 Otros problemas

Diversos problemas relacionados con la **validez externa** pueden comprometer la utilidad práctica de un estudio farmacoeconómico publicado.

Algunos problemas relacionados con la **transparencia en los costes** son bastante frecuentes:

1. El tipo de moneda utilizado. Si se trata de una moneda extranjera que está sujeta a fluctuaciones en el cambio respecto a la moneda nacional, es posible que el

cambio existente en el momento del estudio sea diferente o un muy diferente al cambio actual de la moneda, produciendo problemas en la transferibilidad de los resultados en distintas fechas.

2. Diferencias en los costes relativos entre países. Las diversas alternativas evaluadas deben tener relaciones de costes diferentes según en qué países. El ejemplo paradigmático en estos últimos años ha sido el de la pareja atracurio/cis-atracurio. El precio de adquisición de atracurio es sensiblemente más bajo que el de cis-atracurio en España. Sin embargo en U. S. A. esta relación es inversa, siendo el cis-atracurio más barato que el atracurio. Un análisis fármacoeconómico realizado en Estados Unidos puede arrojar resultados inversos al mismo estudio repetido en España.
3. **Problemas relacionados con la no actualización de los costes.** Estudios realizados hace muchos años que deban ser aplicados en la actualidad, y estudios en los que se midan costes o se cuantifique el valor monetario de los efectos a largo plazo deben haber realizado actualización.
4. Sin embargo, **el precio real de adquisición** es, con mucho, el principal problema de validez externa de los estudios publicados:
 - a. Es habitual la realización de estudios fármacoeconómicos de medicamentos de uso fundamentalmente hospitalario en los que los precios incluidos son los precios oficiales, fundamentalmente el PVL cuando, sin embargo, estos medicamentos se están comprando en la práctica clínica con importantes descuentos en la mayoría de los hospitales.
 - b. Este problema es especialmente relevante si las diferencias en los costes de adquisición entre distintos hospitales son grandes. Esto suele suceder entre hospitales de distinto tamaño, pertenecientes a distintos servicios de salud, o bien se producen diferencias entre hospitales que ejercen políticas de equivalentes terapéuticos y aquellos que no las ejercen. Estudios realizados con modelos basados en un solo hospital sobre grupos de medicamentos de estas características pueden ser poco aplicables a otros centros.

También son posibles los problemas derivados de **la falta de transparencia en datos demográficos y epidemiológicos**. Pueden darse en caso de existir grandes diferencias en la edad media de la población, en la incidencia de enfermedades, en las características de los pacientes, en los estilos de vida, y en otras características entre las poblaciones utilizadas en el estudio y la población real donde queremos aplicarlo.

Hay que tener en cuenta que los programas de inmunización, los programas de profilaxis y en general todas las medidas preventivas son más costo efectivas en aquellos países donde la incidencia es mayor.

En el ejemplo de la Figura 5 se puede ver el estudio de Casado et al. comentado anteriormente, en el que la modelización se realiza en base a los datos de un solo hospital, por lo que los condicionantes de los precios, los costes, las características de los pacientes tratados en ese centro hacen difícil la extrapolación de los resultados a otros ámbitos asistenciales.

Nótese, por ejemplo, cómo en el análisis de sensibilidad se establece un porcentaje de descuento para una de las alternativas de un 28,11% cuando la variabilidad de los precios de adquisición de este medicamento en nuestro país es probable que exceda esta cantidad. Igualmente se asume un coste fijo para la ribavirina, medicamento con grandes oscilaciones en el precio de compra en nuestro medio.

Figura 5.



1.4 Evaluaciones publicadas sobre la calidad de los estudios farmacoeconómicos

Las evaluaciones económicas son, inherentemente, más propicias a los problemas metodológicos que otro tipo de estudios. Como se ha visto anteriormente, la dificultad en la medición de todos los costes, los problemas en la obtención de datos sobre efectividad y las excesivas asunciones pueden comprometer la validez interna de los estudios.

Además, existe una extendida mala calidad metodológica de los estudios publicados demostrada en numerosas revisiones. Probablemente la cuestión de la calidad de las evaluaciones económicas sea uno de los tópicos más investigados en la literatura biomédica. Vamos a ver los que a nuestro juicio son ejemplos preferentes en la literatura:

1. *Jefferson et al. Quality of systematic reviews of Economic Evaluations in health care. JAMA 2002*

Este trabajo es una revisión de revisiones sobre calidad en las evaluaciones económicas publicadas entre el año 1990 y el año 2000 con unos criterios de inclusión bastante estrictos para incluir sólo revisiones de calidad. Finalmente detectan 102 revisiones de las que pasan los criterios sólo 39. Estas 39 revisiones abarcan 3.189 evaluaciones económicas individuales publicadas.

Entre sus resultados es de destacar que encuentra serios problemas metodológicos en un número significativo de trabajos. Especialmente una pregunta de investigación confusa, perspectiva no declarada, excesivas asunciones, falta de definición de los criterios de efectividad, excesivas estimaciones de los costes y ausencia o mala calidad del análisis de sensibilidad.

Las conclusiones de los autores son que se deben tomar acciones urgentes para afrontar el problema de la pobre calidad metodológica en las evaluaciones económicas en salud.

2. *Cornago et al. Pharmacoeconomic studies in Italy: a critical review of the literature. Eur J Health Econ 2006.*

Se trata de una evaluación de todos los estudios farmacoeconómicos publicados por autores italianos o en Italia entre los años 1994 y 2003, incluyendo todo tipo de diseños. Como característica interesante de este trabajo es el hecho de haber evaluado toda la producción de un país, en muchos aspectos similar a España.

Realizan un análisis descriptivo y de calidad, en primer lugar de la eficacia, considerando que los ensayos clínicos de los que se extrae esta información tienen un diseño adecuado, los resultados eran estadísticamente significativos y las variables relevantes. En segundo lugar analizan los costes, en el sentido de si eran asunciones, si se medían otros costes distintos al medicamento, si se aplicaba descuento y si se hacía análisis de sensibilidad.

Los resultados de los 92 trabajos incluidos en esta revisión muestran que sólo el 19% de ellos medían calidad de vida, sólo el 14% median costes indirectos, y hasta un 24% de los estudios no realizaba análisis de sensibilidad.

Por otro lado, sólo se consideró que la fuente de datos para la efectividad era adecuada en un 29% de los trabajos, que el análisis económico era útil para el sistema nacional de salud en el 23% de los casos y que ambas características combinadas sólo se reunieron en el 8% de los trabajos.

3. *Schwappach et al. A systematic review of German economic evaluations of health care published 1990-2004. BMC 2007.*

Se trata de un trabajo similar al anterior en el que se analizan todos los estudios económicos publicados por autores alemanes. Con una metodología similar al anterior detectan que un 44,5% de los trabajos no indica la perspectiva, de entre ellos, el 40% tienen la perspectiva del financiador y sólo un 15% tiene una perspectiva amplia.

Respecto al diseño, un 27% son trabajos observacionales o descriptivos, el 54% está basado en modelos y sólo un 12% está basado en ensayos clínicos. Por último sólo el 16% de los trabajos es de coste-utilidad.

1.5 Sesgo de patrocinio

Se define el **sesgo de patrocinio** como aquel que se produce en un trabajo financiado por un grupo con intereses, cuando hay una mayor probabilidad de encontrar diferencias de coste efectividad significativas en el fármaco objeto de estos intereses. Existen numerosas revisiones que analizan y cuantifican el sesgo de patrocinio. En este momento vamos a destacar dos de ellas:

1. *Lexchin et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 2003;326:1167-1170*

Se trata de una revisión de revisiones. Incluye revisiones que comparan estudios con financiación privada con otros estudios que declaraban ausencia de financiación. Analiza 30 revisiones.

En cinco de ellas se analiza la probabilidad de que el resultado del nuevo fármaco fuera económicamente más favorable que el comparador en los estudios financiados, comprobándose este efecto en las cinco revisiones.

En 16 revisiones se analiza el sesgo de patrocinio en los ensayos clínicos o metaanálisis en los que se basaron los datos de efectividad siendo el resultado equivalente al caso anterior. El odds ratio de probabilidad de que un estudio financiado favorezca al nuevo tratamiento fue de 4.05 (IC95% 2.98-5.51), es decir,

la probabilidad de que un estudio financiado favorezca a su tratamiento es cuatro veces mayor que la de un estudio no financiado.

2. [Miners et al. Comparing estimates of cost effectiveness submitted to the National Institute of Clinical Excellence \(NICE\) by different organisations: retrospective study. BMJ 2005; 330:65-677.](#) Como es sabido, NICE realiza evaluaciones económicas de medicamentos para Inglaterra y Gales de forma que admite evaluaciones realizadas por el fabricante que luego son replicadas por un instituto independiente de investigación, normalmente universitario.

En este trabajo se analizan los resultados arrojados por cada una de estas investigaciones, la del fabricante frente a la del instituto independiente, realizadas sobre la misma pareja de opciones terapéuticas.

El resultado es que la probabilidad de que las evaluaciones del fabricante favorezcan a su medicamento está en torno a 2-3 veces la del instituto independiente.

1.6 Instrumentos para evaluar la calidad de los estudios farmacoeconómicos.

Para perfeccionar la comparabilidad de resultados en los estudios farmacoeconómicos, desde hace años se intenta precisar cuál debería ser el contenido y las cuestiones claves que conviene responder en cada una de las fases esenciales de la evaluación, a fin de aplicar métodos homogéneos a los diferentes estudios, mediante el acatamiento de **checklists o listados de comprobación**. Es decir, establecer una estandarización metodológica consensuada, mediante normas, métodos y criterios universalmente aceptados:

[Philips et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. Health Technol Assess 2004 Sep;8\(36\):iii-xi, 1](#)

Desde los años 80, se han publicado varias guías para la elaboración de evaluaciones de tecnología sanitaria. Sin embargo, dada la velocidad con que ha progresado la metodología económica de la evaluación, era oportuno repasar, valorar y consolidar las pautas existentes, e identificar las cuestiones pendientes de mejora.

Objetivos:

- Identificar y describir las guías publicadas hasta el momento.
- Desarrollar una guía sintetizada y acompañada de una lista de comprobación.
- Identificar las cuestiones pendientes de mejora y desarrollo de las mismas:
 - Búsqueda bibliográfica para la estimación de parámetros en los modelos de decisión.
 - Ajuste para evitar sesgos cuando se utilizan estudios observacionales en la estimación de los efectos.
- Considerar las implicaciones de esta investigación en las evaluaciones realizadas por el NICE.

Resultados:

- Se identificaron 26 guías para la realización de evaluaciones de tecnología sanitaria.
- De éstos, 15 cumplieron los criterios de inclusión y fueron repasados y agregados en una única lista de breves recomendaciones de buena práctica

De acuerdo con esta revisión, se desarrollo una lista de comprobación y fue aplicada a tres modelos de decisión analítica independientes.

Numerosas agencias (tanto públicas como privadas) con competencias en el ámbito de la farmacoeconomía han elaborado listados de comprobación. Mencionaremos algunas de las más importantes:

- [Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to de BMJ. BMJ 1996; 313:275-283.](#)

En 1995 se estableció un grupo de trabajo con la intención de mejorar la calidad de los artículos de evaluación económica enviados y publicados en el *British Medical Journal*. Los objetivos de este grupo de trabajo eran elaborar:

- Una guía para la evaluación económica fácilmente comprensible tanto para especialistas como no especialistas en este área.
- Un *checklist* para ser usado por revisores y autores.
- Un *checklist* para ser usado por los editores.

El **documento final**, publicado en 1996, es resultado del consenso entre los miembros del grupo de trabajo. Algunas diferencias reflejan diferentes perspectivas en el papel de las evaluaciones económicas y en el grado de interés de algunos miembros en aspectos concretos de la metodología pero todos están de acuerdo en la necesidad de mejorar la estandarización de los informes.

Se reconoce que los autores pueden no ser capaces de cumplir todos los criterios establecidos en la guía, y en tal caso, se recomienda que aporten documentación suficiente (por ejemplo, los detalles del modelo farmacoeconómico utilizado) o indicar al lector alguna otra fuente de información.

Esto suscita alguna crítica, ya que algunos autores argumentan que el límite en el número de palabras les impide aportar estos datos.

Finalmente concluyen que la existencia de listados de comprobación no puede reemplazar el juicio crítico y razonado sobre la calidad de los artículos.

En cuanto a su **utilidad**, los mismos autores publicaron dos años más tarde un artículo en el que se evaluaba el impacto de este listado, y concluían que había ayudado a los editores a mejorar la eficiencia del proceso editorial, pero no había influido en la calidad de las evaluaciones económicas recibidas ni en las publicadas.

A continuación aparecen un diagrama de flujo sobre como debe usarse el listado de comprobación (Figura 6) así como la versión resumida del mismo dirigida a los revisores (e implícitamente, también a los autores) (Figura 7).

Figura 6. Diagrama de flujo para la utilización del listado de comprobación del BMJ.

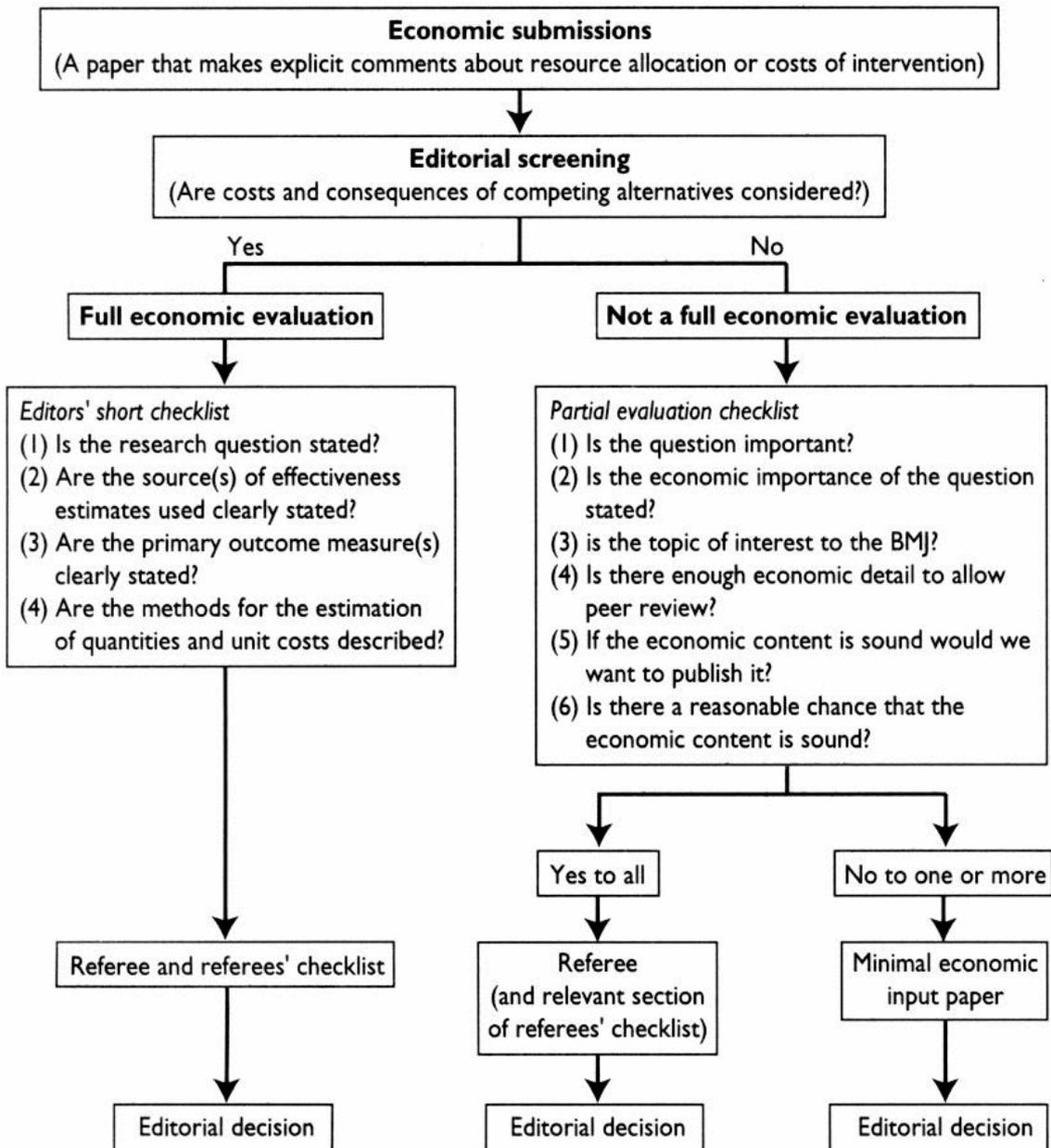


Figura 7. Listado de comprobación del BMJ.

Item	Yes	No	Not clear	Not appropriate
Study design				
(1) The research question is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(2) The economic importance of the research question is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(3) The viewpoint(s) of the analysis are clearly stated and justified	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(4) The rationale for choosing the alternative programmes or interventions compared is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(5) The alternatives being compared are clearly described	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(6) The form of economic evaluation used is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(7) The choice of form of economic evaluation is justified in relation to the questions addressed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection				
(8) The source(s) of effectiveness estimates used are stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(9) Details of the design and results of effectiveness study are given (if based on a single study)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(10) Details of the method of synthesis or meta-analysis of estimates are given (if based on an overview of a number of effectiveness studies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(11) The primary outcome measure(s) for the economic evaluation are clearly stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(12) Methods to value health states and other benefits are stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(13) Details of the subjects from whom valuations were obtained are given	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(14) Productivity changes (if included) are reported separately	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(15) The relevance of productivity changes to the study question is discussed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(6) Quantities of resources are reported separately from their unit costs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(17) Methods for the estimation of quantities and unit costs are described	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(18) Currency and price data are recorded	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(19) Details of currency of price adjustments for inflation or currency conversion are given	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(20) Details of any model used are given	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(21) The choice of model used and the key parameters on which it is based are justified	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Analysis and interpretation of results				
(22) Time horizon of costs and benefits is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(23) The discount rate(s) is stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(24) The choice of rate(s) is justified	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(25) An explanation is given if costs or benefits are not discounted	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(26) Details of statistical tests and confidence intervals are given for stochastic data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(27) The approach to sensitivity analysis is given	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(28) The choice of variables for sensitivity analysis is justified	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(29) The ranges over which the variables are varied are stated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(30) Relevant alternatives are compared	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(31) Incremental analysis is reported	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(32) Major outcomes are presented in a disaggregated as well as aggregated form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(33) The answer to the study question is given	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(34) Conclusions follow from the data reported	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(35) Conclusions are accompanied by the appropriate caveats	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

- [Hailey D. Listado de comprobación para informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias \(versión en español, mayo de 2002\).](#)

<http://www.inahta.org/HTA/Checklist/Checklist/>

En la Reunión Anual de INAHTA del año 2000, y como consecuencia de las sesiones del Grupo de Trabajo sobre metodología, acreditación y conflicto de intereses en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), se llegó al acuerdo de desarrollar un listado de comprobación, con la intención de que fuera un paso más en la mejora de los estándares de los informes de los ETS. Éste finalmente se publicó en mayo de 2002 con el objetivo de disponer de una herramienta que, ante un informe de ETS, permitiese identificar con claridad cómo se llevó a cabo el informe y cuales eran las principales limitaciones del análisis que contuviese.

El listado desarrolla de forma concisa diversos elementos importantes de los informes de ETS, siendo la intención proporcionar una guía esquemática inicial. Debería ser considerado como un complemento a las guías metodológicas para la realización de informes que han elaborado diversas agencias de ETS.

Es importante señalar que los informes de ETS pueden ser fuentes de información válidas y útiles aún cuando no cubran varios de los puntos del listado. No es esencial que los informes de ETS cumplan todos los atributos incluidos en este instrumento de comprobación.

El listado es útil para comprobar los elementos incluidos y los ausentes de los informes de ETS, lo cual puede ser de interés tanto para lectores como autores de informes. La importancia de un elemento ausente depende del uso que el lector haga del informe. Finalmente, la inclusión de la dirección de contacto puede ser de utilidad para aquellos que precisen más datos sobre las características y calidad de la evaluación.

El listado se compone de 17 preguntas que pueden plantearse tanto los que revisan como los que elaboran informes de ETS (Figura 8)

Figura 8. Listado de comprobación del INAHTA

TABLA RESUMEN – LISTADO INAHTA

Este listado abreviado tiene como objetivo facilitar el registro de las respuestas de cada informe de ETS a las 17 preguntas planteadas.

No es una ficha que pueda servir para calificar los informes de ETS de acuerdo con un estándar de calidad. Un informe puede ser perfectamente válido y útil a pesar de no cumplir alguno de los criterios del listado.

ITEM	SÍ	Parcial	NO
Información preliminar			
1. ¿Se ofrecen datos de contacto para solicitar más información?			
2. ¿Se identifican los autores?			
3. ¿Se incluye una declaración de conflicto de intereses?			
4. ¿Se ha realizado una revisión externa?			
5. ¿Se ofrece un resumen en un lenguaje comprensible para lectores no especializados?			
¿Por qué?			
6. ¿Se especifica la pregunta de evaluación y el contexto de aplicación?			
7. ¿Se especifica el ámbito cubierto por el informe?			
8. ¿Se ofrece una descripción técnica de la tecnología?			
¿Cómo?			
9. ¿Se detallan las fuentes de información empleadas?			
10. ¿Se especifican los criterios de selección de la información?			
11. ¿Se informa de los criterios de interpretación de la información seleccionada?			
Resultados			
12. ¿Se presentan con claridad los resultados de la evaluación?			
13. ¿Se incluye una interpretación de los resultados de la evaluación?			
¿Qué implica?			
14. ¿Se discuten los hallazgos de la evaluación?			
15. ¿Se han considerado las implicaciones médico-legales?			
16. ¿Se especifican con claridad las conclusiones de la evaluación?			
17. ¿Se sugieren líneas de actuación futuras?			

Las técnicas de evaluación económica de medicamentos tienen aún mucho que recorrer; pero, gracias a una mayor precisión en los datos que corresponden a los flujos de costes y a la evidencia de los fenómenos clínicos, se puede mejorar la transparencia y la coherencia en el ámbito de la toma de decisiones en salud.

Aplicación de estudios farmacoeconómicos en distintos ámbitos asistenciales

2- Aplicación de los estudios farmacoeconómicos en distintos ámbitos

2-1 Introducción.

Los estudios de evaluación económica pueden ser utilizados por diversos agentes:

- los financiadores (incluidos los gobiernos) → toma de decisiones en cuanto a cobertura sanitaria.
- los gestores → elaboración de guías farmacoterapéuticas.
- los clínicos → elaboración de guías de práctica clínica y su utilización.

Aunque los estudios farmacoeconómicos son los mismos, en cada nivel de responsabilidad son muy distintos los objetivos que se persiguen y por tanto son distintas las metodologías para trasladar sus conclusiones a las decisiones concretas.

Existen diversos modelos teóricos para la incorporación de la farmacoeconomía a la práctica. El más conocido internacionalmente es el siguiente:

[*Helfand M. Incorporating information about cost-effectiveness into evidence-based decision-making: the evidence-based practice center \(EPC\) model. Med Care 2005 Jul;43\(7 Suppl\):33-43.*](#)

En este artículo se evalúa cómo **incorporar la información económica en la toma de decisiones basadas en la evidencia**, tal y como se lleva a cabo en el Evidence-Based Practice Center (EPC) al utilizar estudios de evaluación económica en la realización de revisiones sistemáticas.

Al igual que en los metaanálisis, la síntesis cualitativa o cuantitativa de estudios económicos debe explorar las fuentes de incertidumbre que subyacen en la aparición de resultados divergentes, así como los posibles sesgos.

2-2 Ejemplos de aplicación a nivel internacional

Respecto a la utilidad de los estudios farmacoeconómicos en el ámbito de la gestión y la financiación, encontramos una serie de ejemplos a nivel internacional:

- [*Laupacis A. Incorporating economic evaluations into decision-making: the Ontario experience. Med Care 2005 Jul;43\(7 Suppl\):15-9.*](#)

El Drug Quality and Therapeutics Committee (DQTC) y el Canadian Expert Drug Assessment Committee (CEDAC) hacen recomendaciones sobre la **financiación** de los medicamentos en Ontario y Canadá respectivamente. En este artículo se describen los procedimientos para la toma de decisiones y se discuten los potenciales sesgos a tener en cuenta.

- [*Aspinall SL et al. The evolving use of cost-effectiveness analysis in formulary management within the Department of Veterans Affairs. Med Care 2005 Jul;43\(7 Suppl\):20-6.*](#)

The Veterans Health Administration (VHA) posee una **Guía Farmacoterapéutica** cuyo objetivo es disponer de medicamentos seguros y coste-efectivos para sus afiliados. Tradicionalmente, las decisiones se basaban en un análisis de minimización de costes. Más recientemente, la VHA utiliza estudios de coste-efectividad, sobre todo cuando se trata de medicamentos nuevos con un elevado coste económico. Recientemente, han empezado a solicitar formalmente a la industria farmacéutica la realización de dichos estudios.

- [*Buxton MJ. Economic evaluation and decision making in the UK. Pharmacoeconomics 2006;24\(11\):1133-42.*](#)

Este artículo repasa el desarrollo de la evaluación económica de las tecnologías sanitarias en el Reino Unido y de su impacto en la toma de decisiones.

Después de un período largo de tiempo en el que el impacto de los estudios, realizados principalmente como ejercicios académicos, era muy limitado, surge el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 1999 con el propósito de proporcionar un contexto transparente de la toma de decisiones donde la evaluación económica juega un papel central.

- Su principal objetivo es favorecer la rápida adopción de nuevos tratamientos eficaces, para promover un acceso más equitativo a la asistencia sanitaria, mejorando el uso de los recursos de NHS.
- Para llevar a cabo su cometido, el NICE elabora **Guías de Práctica Clínica** basadas en la mejor evidencia disponible.
- Para su elaboración, se realiza previamente una evaluación de tecnologías sanitarias, en las que se recaba evidencia sobre la efectividad y sobre los costes.
- El tipo de análisis que utiliza el NICE es el de coste-utilidad, basado en el coste por año de vida ajustado por calidad de vida (AVAC o QALY)

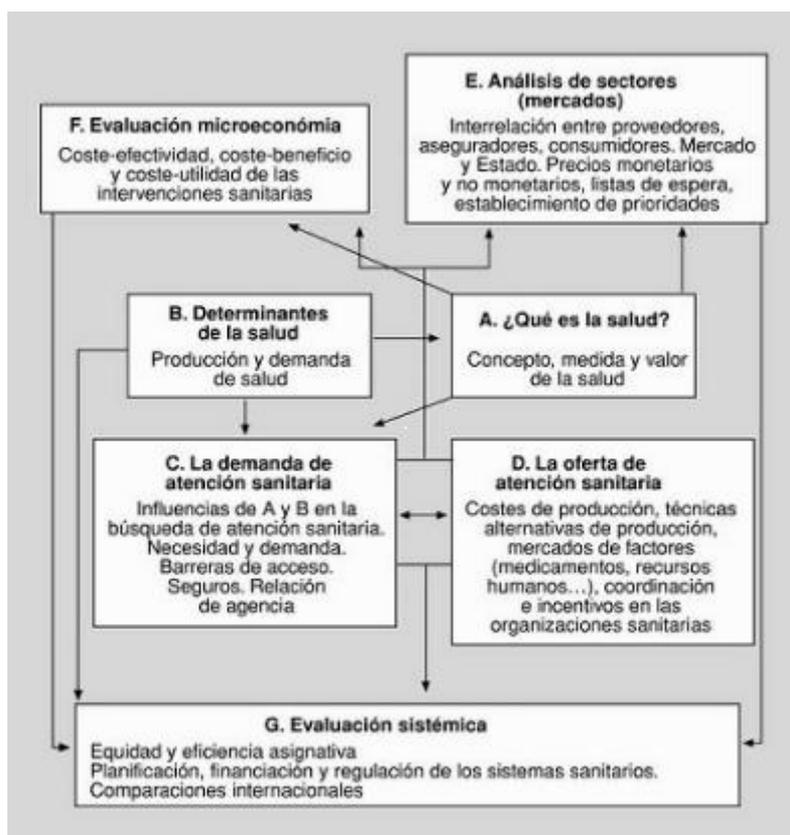
Las recomendaciones del NICE pueden consultarse en:

<http://www.nice.org.uk/>

2-3 La farmacoeconomía en España

Según Ortún Rubio et al. la economía de la salud en **España** ha compartido su enfoque poblacional con otras disciplinas como la epidemiología, y ello ha tenido traducción organizativa a través de la Asociación de Economía de la Salud (www.aes.es). Las aplicaciones de la economía a la gestión están iniciando su despegue y tienen todavía escasa presencia en el cuadro D de la figura 9 (en el cual se encuentra la aplicación práctica de los estudios farmacoeconómicos)

Figura 9. Panorama de la Economía de la Salud



2-4. Impacto de los estudios farmacoeconómicos en distintos ámbitos asistenciales

Van Velden et al. publicaron una revisión sobre el impacto de las evaluaciones económicas en salud en la toma de decisiones. En el se concluye que pese a que las evaluaciones económicas se consideran útiles, la influencia directa en la toma de decisiones es moderada, especialmente a nivel macro y micro (ver figura 10).

Figura 10. Número de estudios que documentan la influencia de las evaluaciones económicas en la toma de decisiones sanitarias.

Table II. Number of studies reporting the influence of economic evaluations on healthcare decision making

Healthcare decision	Macro					Meso					Micro					Total
	0	1	2	3	9	0	1	2	3	9	0	1	2	3	9	
Hospital formulary						5	1	1		2						9
Reimbursement	3	2	1		1						1					8
Prescribing behaviour											1	1	4	1		7
Managed-care formulary							2	3								5
Clinical guidelines	3									1						4
Regional health policy	1	1			1											3
Policy in common (not further specified)	1					1						1				3
Managing the pharmacy benefit									1	1						2
Priority setting	2															2
Purchasing		1							1							2
Accepting, rejecting or deleting new/ existing technology and interventions			1													1
Advising GPs and health authorities			1													1
Major health service expenditure decisions or policy advice about this	1															1
Monitoring indicative prescription amounts					1											1
Price	1															1
Total per intensity	12	6	1		3	6	3	6		5	1	2	4	1		
Total					22					20				8		50

0 = no influence; 1 = minor influence; 2 = moderate influence; 3 = major influence; 9 = unknown influence.

2.4.- A.- Aplicaciones en el hospital

Uno de los capítulos que supone un mayor consumo de recursos dentro del hospital es el gasto en medicamentos.

La atención hospitalaria ha sufrido importantes cambios y reformas entre las cuales cabe destacar: descentralización y flexibilidad en la gestión de los hospitales, potenciación de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica para racionalizar el uso de los medicamentos, mayor protagonismo de las mismas y la posibilidad de fijar incentivos económicos ligados a objetivos.

Por todo ello, se ha incrementado la importancia de determinadas estrategias como la consideración y realización de evaluaciones económicas de medicamentos, la exigencia de una justificación previa al uso de determinados fármacos dentro del hospital o los programas de intercambio terapéutico.

En el mundo hospitalario existen, primordialmente, dos agentes que intervienen en la correcta utilización de los medicamentos en la práctica asistencial habitual: a nivel micro el facultativo **prescriptor**, y a nivel meso la **Comisión de Farmacia y Terapéutica**, por ser el organismo que decide qué nuevos fármacos se incorporan al arsenal terapéutico del hospital y cuáles se retiran de su uso.

- **A nivel micro:**

Clásicamente, el **facultativo hospitalario** ha venido utilizando los medicamentos basándose en criterios de *eficacia, seguridad y calidad*.

Con la creación de los **presupuestos descentralizados** por centros hospitalarios (con lo que cada centro gestiona directamente su presupuesto, pudiendo existir incentivos si se realiza una buena gestión) y, aún más, con la instauración de los

presupuestos por servicios (donde cada servicio gestionará su presupuesto), el facultativo prescriptor deberá tener presente el criterio de eficiencia de forma complementaria, ya que así podrá contribuir a maximizar los presupuestos existentes y obtener el máximo de rentabilidad, manteniendo (e incluso incrementando) la calidad asistencial.

- **A nivel meso:**

Las **Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT)** son los organismos encargados de velar por el uso racional de los medicamentos en el hospital, y los principales interesados en evaluar de forma continuada el uso apropiado de los medicamentos y controlar las prácticas de utilización de los fármacos a nivel hospitalario.

Además, deberán promover el empleo de los fármacos más coste-efectivos, con el objetivo de conseguir los mejores resultados clínicos con el menor coste posible, pudiendo destinar los recursos liberados a cubrir nuevas necesidades asistenciales de cada centro.

Para poder cumplir con este cometido:

- será necesario que en la **guía farmacoterapéutica** del hospital estén incluidos los medicamentos con una mejor relación coste-efectividad, por lo que será imprescindible que uno de los criterios a emplear al valorar la incorporación de un nuevo fármaco al vademécum hospitalario sea la eficiencia, conjuntamente con la eficacia, seguridad, calidad y grado de innovación terapéutica.
- Por otra parte, la CFT debe ser el organismo que **promueva la realización de estudios** de utilización de medicamentos, lo cual llevará a identificar el uso de fármacos inadecuados, innecesarios e ineficientes dentro del hospital.
- Una de las acciones que más pueden contribuir a su consecución es el diseño de estrategias educativas, mediante la elaboración de forma consensuada de **protocolos clínicos y guías de práctica clínica**.
- Los estudios de farmacoeconomía permiten incluir en estas propuestas los medicamentos más eficientes, con lo cual se incrementa la efectividad clínica, disminuyéndose a la vez el consumo de recursos.
- Otra posible actuación en este sentido sería la confección de **boletines de información terapéutica**, en los que se exponga de manera clara, concisa y didáctica todo tipo de información relacionada con el tratamiento farmacológico del hospital. Uno de los temas que debería incluirse sistemáticamente en estos boletines es la información veraz y actualizada (conforme sea publicada en las revistas biomédicas) sobre la relación coste-efectividad y otros tipos de estudios de farmacoeconomía disponibles en el hospital, lo que permitiría a todos los profesionales sanitarios conocer y estar al día sobre la eficiencia de los diferentes medicamentos que pueden emplearse en el hospital.

En el ámbito hospitalario, el uso de las evaluaciones económicas **no está tan extendido** como parecería necesario. Algunas **razones** pueden ser:

- Problemas para transferir los recursos de un epígrafe contable a otro
- Rigidez de los presupuestos a la hora de liberar recursos para otros empleos
- El control del gasto parece más importante que la relación coste/efectividad
- Los estudios necesitan demasiadas hipótesis para que sean aplicables en el mundo real
- Los estudios son sofisticados y difíciles de leer
- La diversidad de partidas de costes dificultan la comparación con otros estudios
- El sesgo de patrocinio
- Los temas tratados muchas veces difieren de los cotidianos.

Algunas de estas barreras son salvables mediante el aumento de formación del personal sanitario, implicando al mismo en la realización de estudios para que sean más acordes con los problemas a los que se enfrentan, e implicando a los clínicos en actividades de gestión.

Es comprensible que no en todos los hospitales pueden realizarse evaluaciones económicas pero no por ello tienen que dejar de usar las publicadas.

Propuesta del grupo Génesis de la SEFH para la incorporación de consideraciones farmacoeconómicas a la evaluación de nuevos medicamentos:

<http://genesis.sefh.es>

Tradicionalmente, el proceso de selección de medicamentos se ha venido realizando en cada centro hospitalario de forma independiente, existiendo pocas experiencias de colaboración y coordinación entre centros. En la actualidad, todos los aspectos vinculados con la información y la toma de decisiones en el área de sanidad están cada vez más interrelacionados. Todo ello en un **contexto de gran dinamismo y cambios** en cuanto al papel que desempeñan las agencias reguladoras y los agentes de la administración, que sin duda conducirá a importantes cambios en los próximos años.

De aquí la necesidad de una mayor coordinación y colaboración entre los hospitales. Con este objetivo ha nacido con gran impulso el grupo de trabajo **GÉNESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos)**, dentro de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria).

Para la evaluación de nuevos medicamentos con vistas a su posible inclusión en la guía farmacoterapéutica del hospital este grupo propone la utilización del Programa Madre, del cual se expondrá la parte concerniente a la evaluación económica.

Como principal virtud de este programa se puede destacar que es el primer intento de sistematización de la información disponible sobre costes y eficacia para los nuevos medicamentos en el momento de la evaluación hospitalaria. También su enorme sencillez y por tanto, la posibilidad de aplicación en cualquier entorno y por profesionales sin conocimientos específicos.

Como principal limitación se puede destacar que el modelo está orientado desde un punto de vista de análisis hospitalario del gasto en medicamentos por lo que básicamente, aunque se contempla la posibilidad de contabilizar otros costes, habitualmente sólo se consideran los costes de adquisición del medicamento y una sola dimensión (variable) de efectividad. En puridad, no se trata de un modelo de evaluación económica sino de un modelo de costes de medicamentos, pero que es de extremada utilidad en la toma de decisiones en el nivel en que se aplica.

Este grupo propone el siguiente análisis:

1. Descripción comparativa de costes:
2. Coste incremental:
3. Relación de coste eficacia:
4. Impacto presupuestario:

Descripción comparativa de costes:

Se trata, en resumen, de una tabla en la que se deben consignar los costes de adquisición del medicamento evaluado de forma comparativa respecto a las alternativas existentes.

Como se ha visto a lo largo de este capítulo la elección de las alternativas es de la suma importancia, debiéndose elegir el mejor tratamiento disponible en la actualidad.

Los precios a considerar deben ser siempre los precios reales de adquisición del hospital para los comparadores. Para el nuevo fármaco en evaluación, lógicamente no existe este precio, pero es conveniente estimar con el fabricante posibles descuentos que aproximen el cálculo.

Es, así mismo crucial, identificar la posología más habitual o más probable tanto para el fármaco en evaluación como para el comparador, cuestión compleja cuando las pautas posológicas son muy diferentes:

- *En caso de tratamientos agudos* es conveniente indicar el coste del tratamiento completo. Por ejemplo si se compara un tratamiento de corta duración con Azitromicina o Fosfomicina con otro tratamiento de 7 a 14 días, o por ejemplo si se compara una profilaxis de la necesidad de transfusiones en cirugía ortopédica con distintas pautas de r-EPO o bien con auto-donación.
- *En caso de tratamientos crónicos* se puede calcular el “coste tratamiento/ día”, parámetro habitual en Atención Primaria, aunque es mejor calcular el coste por periodos más largos como meses o años, o aún mejor, el coste del periodo en el que se evaluó la variable principal del ensayo clínico que se vaya a utilizar como medida de efectividad.
- *En el caso específico de oncología*, es necesario calcular los costes de cada alternativa terapéutica por ciclo, aunque a veces es difícil la comparación, sobre todo cuando entran a formar parte de una de las alternativas medicamentos de administración crónica como los nuevos antiangiogénicos. En todo caso es necesario estimar el coste de la mediana de tratamientos administrados en el ensayo clínico de referencia puesto que algunas alternativas puede ser probable que no completen los ciclos previstos por toxicidad.

Coste incremental:

Consiste básicamente en la diferencia entre la alternativa con menor coste y el resto de ellas. Si los costes están bien calculados para tratamientos completos o periodos amplios de tratamiento, éste dato puede dar idea aproximada de las **diferencias de coste por paciente tratado**.

Tabla 2.- Modelo de tabla para definición de coste incremental para el informe de evaluación. Programa Madre GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0. Septiembre 2005.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento			

completo o tratamiento/año			
Costes asociados a **			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			

Figura 11. Ejemplo de tabla de coste incremental para la comparación de Linezolid frente a otras alternativas.

Propuesta GENESIS.- 1 análisis de costes comparados

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas			
	medicamento		
	Linezolid 600mg	Vancomicina 1g	Teicoplanina 500mg
Precio unitario (PM+IVA)	66,04€	12,31€*	47,23€
Posología	600mg q/12h	1g q/12h	500mg q/8h
Coste día	132,08€	24,62€	141,69€
Coste tratamiento completo 14 días	1849,12€	344,68€	1983,66€
Costes asociados a **			
Vialtes	0	31,45€	47,17€
Monitorización	0	48€	0
Hospitalización	1153,92€	2307,84€	4338,67€
Coste global ***			
Sin considerar hospitalización	1849,12€	424,13€	2030,83€
Considerando hospitalización	3003,04€	2731,97€	4338,67€
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			
Sin considerar hospitalización		-1425€	181,71€
Considerando hospitalización		-271,07€	1335,63€

Relación de coste eficacia:

Para la relación coste-eficacia, el grupo Génesis propone una tabla (Ver tabla XX) en la que es posible indicar diversas fuentes de efectividad, es decir diversos ensayos clínicos, aunque se recomienda, por simplicidad, la elección de uno sólo, el ensayo pivotal. Este ensayo deberá ser el que reúna las mejores características metodológicas, el mayor número de pacientes incluidos, el que cuente con el mejor comparador, etc.

Para cada ensayo será necesario elegir una o diversas variables (siempre en número reducido) y calcular para cada una de ellas el valor de NNT y el coste diferencial resultante de tratar a ese número de pacientes.

Cómo único análisis de sensibilidad, este grupo propone el cálculo del intervalo de confianza del coste efectividad incremental, para trasladar a este valor la variabilidad del propio dato de efectividad del ensayo clínico.

Como principal problema de esta propuesta es su inaplicabilidad en el caso de resultados de efectividad basados en variables continuas como muchas de las biológicas, o resultados basados en curvas de supervivencia u Hazard Ratio,

para los que es imposible calcular el NNT. Para este caso el grupo está trabajando en diversas propuestas para el futuro.

Tabla 3.- Modelo de tabla para el cálculo de la relación de coste-eficacia incremental . Programa Madre. Programa Madre GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0. Septiembre 2005.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
VARIABLES BINARIAS						
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 7.1						

Una característica especial de la tabla propuesta por el grupo Génesis y citada anteriormente, es la sugerencia de realizar análisis de la relación de coste-efectividad incremental por subgrupos.

A pesar de las limitaciones que este análisis tiene y que no hacen ahora al caso, siempre que los resultados de los ensayos clínicos lo permitan, el análisis de subgrupos permite identificar subgrupos de pacientes que se puedan beneficiar más o menos de la nueva terapia en relación a la terapia estándar y por tanto presentar relaciones de coste-efectividad también muy diferentes.

Estas diferencias en la relación de coste efectividad pueden llevar a decisiones importantes para la Comisión de Farmacia de restringir el uso del fármaco sólo a los subgrupos de pacientes para los que esta relación es más favorable, normalmente reduciendo en el hospital las indicaciones aprobadas oficialmente.

Las condiciones en las que el análisis de subgrupos es factible son aquellas cuando se diseñó inicialmente calculándose una muestra representativa, bien porque el análisis *post hoc* demostró que los grupos eran comparables y los resultados significativos.

El ejemplo más sobresaliente en este sentido en la historia de la farmacoterapia en los últimos años ha sido el de la Proteína C. Simplificando

mucho, este medicamento se presentó a registro en los USA mediante el ensayo PROWESS en el que se midió la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y comparado frente a placebo. Los resultados fueron los siguientes

Placebo: 30.8%
Drotecogin: 24.7% p=0.005
Reducción absoluta de riesgo= 6.1%
NNT= 16.4

Sin embargo la FDA exigió al fabricante un análisis de subgrupos según la gravedad inicial, asignándose una puntuación en la escala APACHE de 25 como punto de corte. Los resultados de estos subgrupos fueron los siguientes:

Mortalidad Apache II >25

Placebo: 44%
Drotecogin: 31%
Reducción absoluta de riesgo= 13%
NNT= 7.7

Mortalidad Apache II <24

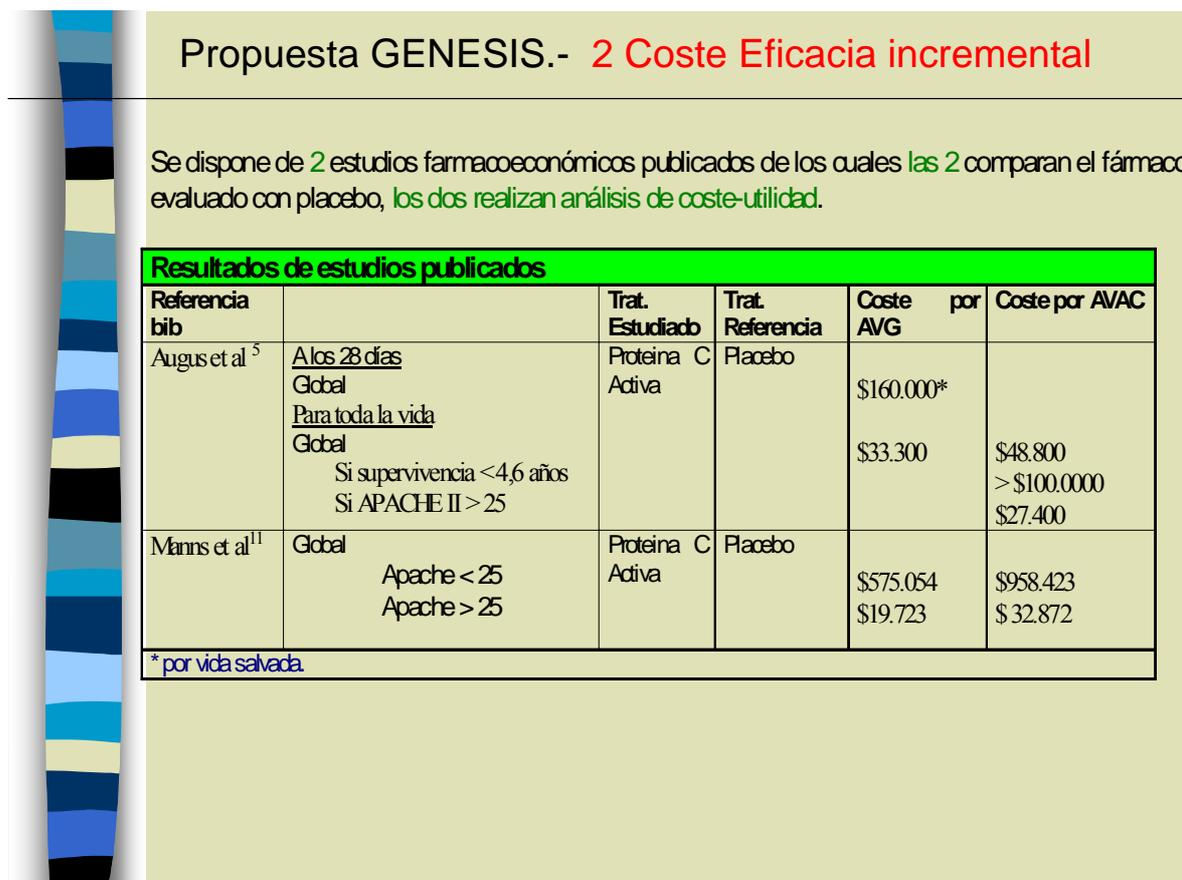
Placebo: 18.99%
Drotecogin: 18.80%
Reducción absoluta de riesgo= 0.19%
NNT= 526

Estas importantes diferencias entre la efectividad de los subgrupos se trasladan lógicamente a los costes. (Ver tabla siguiente y la Gráfica XX en la que se muestran dos estudios farmacoeconómicos publicados sobre este medicamento)

PROTEÍNA C ACTIVADA EN SEPSIS GRAVE

COSTE / VIDA
APACHE II>25 (NNT=7.7) 60.676 E (10 Mptas)
APACHEII<25 (NNT=526) 4.144.000 E (688 Mptas)
TODOS (NNT= 15,4) 121.352 E (20 Mptas)

Figura 12. Ejemplo de tabla de coste-eficacia incremental para la comparación de Proteína C frente a placebo.



Impacto presupuestario:

El impacto presupuestario propuesto por el grupo Génesis consiste en el cálculo del coste añadido por el medicamento, es decir el coste incremental frente a la terapia anterior, que tendrá que asumir el hospital en un año.

Lógicamente deriva de multiplicar el coste incremental del tratamiento completo (o anual en el caso de medicamentos de uso crónico), de un paciente por el numero de pacientes a tratar.

El dato de pacientes a tratar es crítico en este análisis y puede provenir de diversas fuentes. Del dato aportado por el peticionario en la Guía [GINF \(Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos\)](#), de estimaciones epidemiológicas disponibles o de datos asistenciales del propio hospital. Normalmente, cuando la Comisión de Farmacia establece criterios de uso restrictivo para subgrupos específicos de pacientes el dato disponible para el conjunto de pacientes a tratar suele no estarlo para el subgrupo.

Estimar el impacto económico y resultados sobre la salud ayuda a dimensionar cuales serán los costes y beneficios esperables sobre la salud en un ámbito concreto y es de especial interés para los directivos del hospital (en nuestro caso).

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.

Tabla 4.- Modelo de tabla para el cálculo de impacto presupuestario. Programa Madre. Programa Madre GÉNESIS-SEFH. Versión nº 3.0. Septiembre 2005.-

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

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

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 n nº anual de pacient4s, el NNT y por tanto el impacto económico anula y las unidades de eficacia anuales.

2.4.- B.- Aplicaciones en Atención Primaria

En relación con la atención primaria, las posibles aplicaciones de los estudios de evaluación económica son:

1. Diseño de protocolos clínicos.
2. Demostración de la eficiencia de las diferentes opciones terapéuticas en la práctica médica habitual.
3. Elaboración de una lista de medicamentos para ser utilizados en el área sanitaria.
4. Colaboración en la elaboración de boletines divulgativos.
5. Ayuda a la hora de confeccionar guías de práctica clínica de forma objetiva y racional.
6. Posibilidad de cambio de visión y mentalidad en los profesionales sanitarios como prescriptores: concienciación de la limitación de recursos sanitarios.
7. Promoción del uso racional de los medicamentos.

Este tipo de estudios servirá de ayuda al profesional de atención primaria, conjuntamente con los datos aportados por otro tipo de estudios (ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de utilización de medicamentos, etc.) para decidir qué medicamentos emplear en la **práctica asistencial diaria**, incorporando el criterio de eficiencia al proceso de toma de decisiones y asignación de los **recursos disponibles**.

Estas medidas contribuirán a que los profesionales sanitarios vayan adquiriendo formación e información precisa sobre esta disciplina y dispongan de datos de eficiencia de las alternativas terapéuticas que emplean de forma habitual.

Programas de Uso Racional del Medicamento (URM):

La OMS, en 1985, define URM como “la prescripción de la medicación adecuada, en las dosis correspondientes a cada necesidad, durante el tiempo necesario y al menor coste posible para el paciente y para la comunidad”.

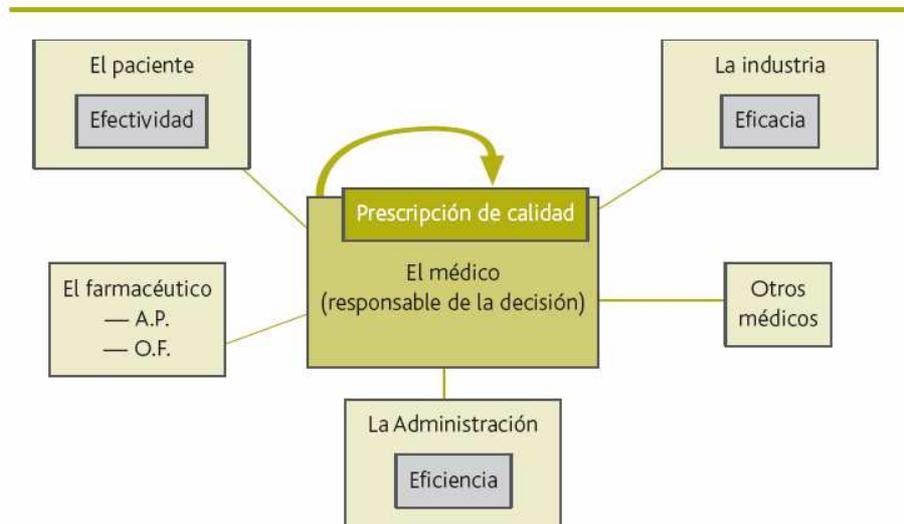
En el documento de opinión para Atención Primaria coordinado por Saavedra Miján, “Farmacoconomía desde Atención Primaria”-se recuerda que cuando el médico se enfrenta a la decisión de prescribir un tratamiento, está influido por distintos actores (Figura 11):

- La industria farmacéutica. Para quien es importante la **eficacia**, y para ello analiza la utilidad del medicamento en condiciones ideales de uso.
- La administración. Busca la **eficiencia** (es decir, la adecuación de costes).

- El paciente. Nos pide **efectividad** (resultados en este paciente concreto, es decir, en condiciones reales).

Figura 13. Cadena del medicamento

Figura 1. Cadena del medicamento



Podríamos considerar que una **prescripción de calidad** ideal es la que resuelve clínicamente el problema de salud que ocasionan las patologías agudas o contribuye a su control en el caso de las patologías crónicas. Además, la prescripción de calidad debe lograr óptimos resultados en términos de calidad de vida de los pacientes tratados y, por último, conseguir óptimos resultados en términos económicos

De manera generalizada, se van diseñando y construyendo **indicadores de calidad de la prescripción**. (Tabla 5, extraída del artículo de Torres et al.)

Tabla 2. Aspectos globales de la prescripción (indicadores)	
EFICACIA	Porcentaje de especialidades de valor intrínseco elevado sobre el total de especialidades (en envases)
PERTINENCIA	Porcentaje de medicamentos prescritos que se encuentran en la guía farmacológica seleccionada sobre el total de envases prescritos
SEGURIDAD	Porcentaje de envases de medicamentos con potencial terapéutico C autorizados en los 3 últimos años, sin contar el actual, sobre el total de envases prescritos
EFICIENCIA	Porcentaje de ahorro potencial sobre el gasto total (cuanto menos ahorro, mayor eficiencia)
	Porcentaje de genéricos sobre el total prescrito

En la evaluación de la calidad de prescripción, los criterios usados son los basados en la cuantificación del empleo de medicamentos de utilidad terapéutica baja (UTB), el porcentaje de fármacos prescritos que se encuentran en la Guía Farmacoterapéutica del Área y la prescripción de medicamentos genéricos.

Idealmente, los indicadores de prescripción deben ser usados para mejorar la calidad y la efectividad de la prescripción y no simplemente para reducir el coste. Se pueden elaborar indicadores de consumo farmacéutico que, como medida de calidad de la prescripción, presenta el inconveniente de no relacionar el tratamiento con el

diagnóstico del paciente. Sin embargo, se consideran indicadores de calidad debido a que se construyen sobre la base de recomendaciones clínicas establecidas, destinadas a facilitar la mejora continua de la calidad de la prescripción. Mediante la notificación y la educación sobre estos indicadores, los médicos pueden determinar si son necesarios, dónde son necesarios y cambiar su prescripción para mejorar el cuidado de sus pacientes.

Un ejemplo de indicadores establecidos por un grupo de consenso es el publicado por Gómez et al y que aparecen a continuación (Tabla 6):

TABLA 1 Indicadores y estándares establecidos por el grupo de consenso

Códigos	Indicadores	Valor óptimo
IN1	n.º DDD ibuprofeno + n.º DDD naproxeno + n.º DDD diclofenaco n.º de DDD AINE	> 70%
IN2	n.º DDD analgésicos n.º DDD AINE + n.º DDD analgésicos	> 50%
IN3	n.º DDD furosemda n.º DDD diuréticos de asa	> 80%
IN4	n.º DDD antibióticos de primera línea ^a n.º DDD total antibióticos	> 80%
IN5	n.º DDD cefalosporinas n.º DDD penicilinas	< 15%
IN6	n.º DDD eritromicina + n.º DDD azitromicina n.º DDD macrólidos	> 70%
IN7	n.º DDD codeína + n.º DDD dextrometorfano n.º DDD antitusivos	> 60%
IN8	n.º DDD deflazacort n.º DDD esteroides orales	< 20 %
IN9	Volumen benzodiacepinas	< 25 DHD
IN10	Volumen AINE	< 15 DHD
IN11	Volumen antibióticos	< 10 DHD

^aAntibióticos de primera línea: amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-benzatina, cloxacilina, eritromicina, azitromicina, ácido nalidixico, nitrofurantoina, norfloxacino, ácido pipemídico, doxicilina.
DDD: dosis diaria definida; DHD: dosis diaria definida por mil habitantes IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Comentario crítico sobre su utilidad

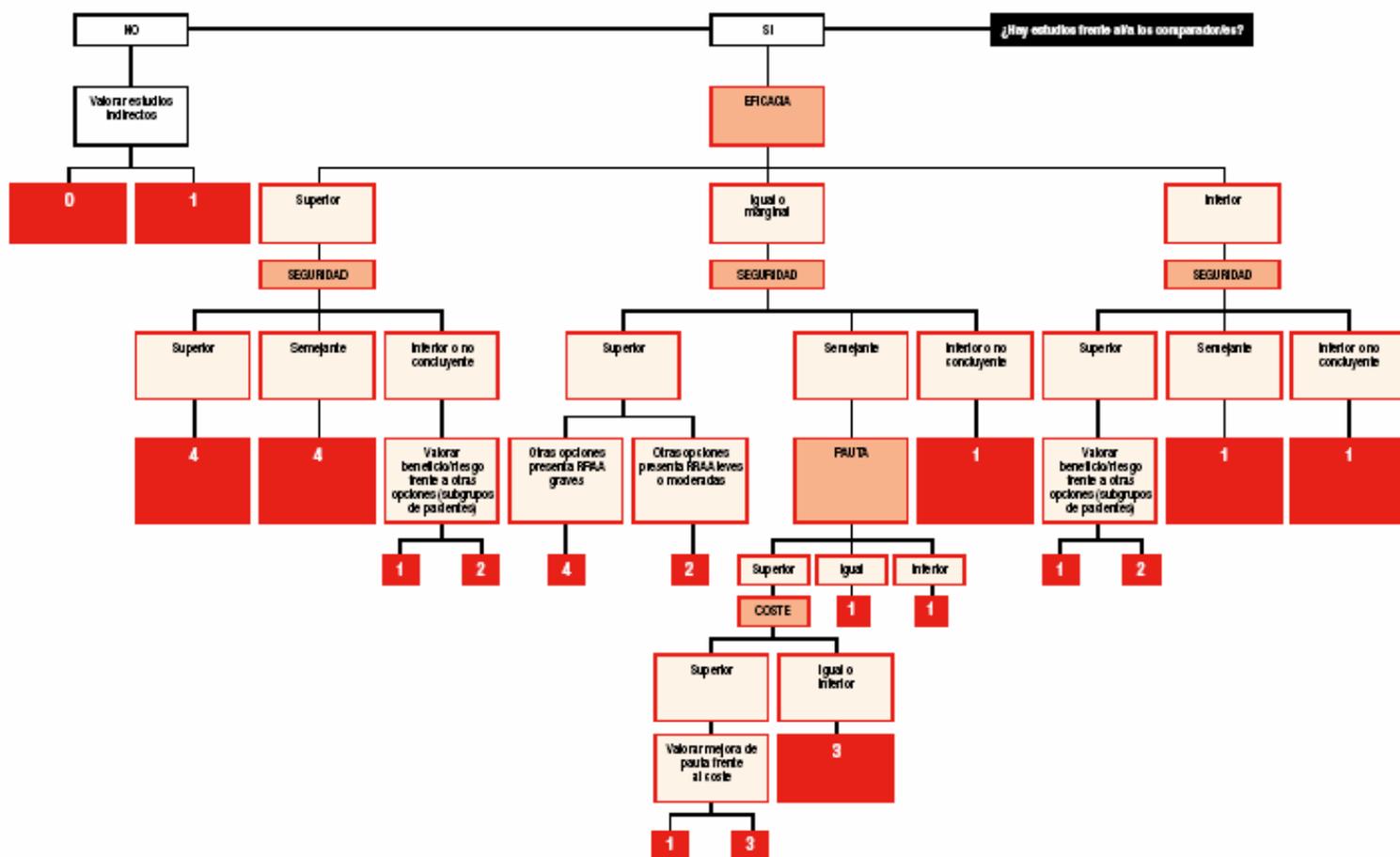
- Existen claros y diferenciados patrones de posicionamiento ante los estudios de evaluación económica en relación con el trabajo que desempeña cada grupo de decisores dentro de la AP.
- El criterio fundamental de las decisiones cotidianas de cada grupo de decisiones es el clínico. Desde las gerencias y los farmacéuticos de AP se comienza a considerar la utilidad de los estudios de análisis económico como guía de racionalización de los recursos existentes.
- Se distinguen tres tipos de barreras a la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones: administrativas, relativas al método y de aplicación práctica. Algunas de ellas son fácilmente superables.
- La importancia creciente de la evaluación económica se manifestará probablemente a través de un proceso lento y progresivo, si bien será constante y mantenido en el tiempo.
- El rigor científico y la credibilidad de los investigadores, la aplicabilidad práctica de los estudios, los incentivos de los que se dote a los agentes y el esfuerzo de todas las partes determinarán el desarrollo futuro de la evaluación económica.

Propuesta de Centros Autonómicos de Información de Medicamentos para la evaluación compartida de nuevos medicamentos.

El Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos, creado en el año 2003 y compuesto actualmente por los comités de evaluación de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra, tiene como principal objetivo evaluar la aportación terapéutica que supone la comercialización de nuevos medicamentos con relación a las alternativas disponibles en el momento, para proporcionar a los profesionales sanitarios recomendaciones específicas al respecto. Este comité dispone de un **Procedimiento Normalizado de Trabajo** que garantiza que los procesos de evaluación de los nuevos medicamentos se realicen de forma homogénea y consensuada entre los diferentes comités integrantes. La aportación terapéutica de cada nuevo medicamento se establece en función de los criterios de eficacia, seguridad, aplicabilidad y coste. A partir de los cuales y, mediante un algoritmo de decisión, se asigna la calificación, que consta de cinco categorías. (Ver figura 12).

Figura 14. Algoritmo para la calificación de los nuevos medicamentos según el grado de innovación terapéutica.

Figura 2. Algoritmo para la calificación de los nuevos medicamentos según el grado de innovación terapéutica.



El apartado de **evaluación económica** del PNT establece que:

“Se proporcionarán datos económicos tanto del medicamento evaluado como de todos los comparadores considerados. Adicionalmente, podrán incorporarse datos económicos de otros fármacos representativos con los que se considere que el medicamento nuevo debe compararse. En principio el método de análisis económico empleado será el de minimización de costes. Puntualmente y cuando las características del nuevo medicamento así lo aconsejen, se podrá solicitar a

otras instituciones ajenas al CMENM la realización de estudios farmacoeconómicos más complejos. En cuanto al modo de cálculo, en el caso de los procesos agudos se determinará el coste global del tratamiento teniendo en cuenta las presentaciones existentes que son necesarias para completarlo. En los procesos crónicos se determinará el coste de la DDD/día o mes o año. Cuando no esté definida la DDD se considerará la dosis habitual en la indicación principal que figure en la ficha técnica. Para el cálculo del coste del comparador y del resto de fármacos implicados en el análisis se utilizará siempre que esté disponible el precio de referencia. Si no existiese, el coste de los medicamentos se obtendrá calculando la media de todas las especialidades farmacéuticas que se encuentren en el mercado para cada principio activo, con la misma presentación que el nuevo medicamento (exceptuando por tanto las presentaciones pediátricas)."

Este procedimiento de trabajo estandarizado entre los diversos centros autonómicos de información y evaluación de medicamentos es un paso muy positivo hacia la estandarización de la toma de decisiones, sobre todo para el ámbito de la atención primaria.

Sin embargo, podría ser opinable la evaluación de los costes sólo en el caso igualdad en eficacia y seguridad. Esto es así porque tanto en España como en la mayoría de las agencias internacionales se parte de la premisa de que la evaluación de las tecnologías sanitarias debe basarse principalmente en criterios de eficacia y efectividad; **el coste únicamente se compara cuando las alternativas presentan similar efectividad.**

Por último hay que tener en cuenta que

- una tecnología puede ser eficiente si a igual efectividad es menos costosa, pero también si su beneficio adicional compensa el coste extra. Alternativamente, aunque este supuesto es de improbable aceptación en la práctica clínica una tecnología o medicamento menos eficaz pero también mucho menos costosa podría ser implementada si la pérdida de eficacia fuera no relevante desde un punto de vista clínico
- no hay intervenciones sanitarias eficientes o ineficientes en si mismas, sino en función de cómo se utilizan, y frente a qué se comparan.
- el objetivo de los análisis de evaluación económica no es la mera contención de gastos sino favorecer la adopción por parte del SNS de tecnologías, procedimientos y medicamentos en condiciones eficientes que permitan obtener mayores beneficios con unos recursos limitados.

3. Bibliografía

Aspinall SL, Good CB, Glassman PA, Valentino MA. The evolving use of cost-effectiveness analysis in formulary management within the Department of Veterans Affairs. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):20-6.

Berger ML, Teutsch S. Cost-effectiveness analysis: from science to application. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):49-53.

Brosa RM, Rubio-Terres C, Nadipelli V, Casado CA, Martinez BF. [Cost-effectiveness analysis of enoxaparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery patients]. *Farm Hosp* 2003 Jul;27(4):210-8.

Buxton MJ. Economic evaluation and decision making in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006;24(11):1133-42.

Casado Gomez MA, varez-Rubio L, Miro MS, Marino Hernandez EL, Buti FM. [Budget impact analysis of the treatment of chronic hepatitis C in a hospital]. *Farm Hosp* 2006 Sep;30(5):291-9.

Cornago D, Li BL, De CP, Garattini L. Pharmacoeconomic studies in Italy: a critical review of the literature. *Eur J Health Econ* 2007 Jun;8(2):89-95.

Davey P, Malek M. The impact of pharmacoeconomics on the practitioner and the patient: a conflict of interests? *Pharmacoeconomics* 1994 Oct;6(4):298-309.

Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):5-14.

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996 Aug 3;313(7052):275-83.

Gomez-Castro MJ, Arcos P, Rubiera G, Rigueira AI. [Comparison of two models of prescription quality indicators in primary care]. *Gac Sanit* 2003 Sep;17(5):375-83.

Helfand M. Incorporating information about cost-effectiveness into evidence-based decision-making: the evidence-based practice center (EPC) model. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):33-43.

Jefferson T, Smith R, Yee Y, Drummond M, Pratt M, Gale R. Evaluating the BMJ guidelines for economic submissions: prospective audit of economic submissions to BMJ and The Lancet. *JAMA* 1998 Jul 15;280(3):275-7.

Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA* 2002 Jun 5;287(21):2809-12.

Kernick DP. The impact of health economics on healthcare delivery. A primary care perspective. *Pharmacoeconomics* 2000 Oct;18(4):311-5.

Laupacis A. Incorporating economic evaluations into decision-making: the Ontario experience. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):15-9.

Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003 May 31;326(7400):1167-70.

Luce BR. What will it take to make cost-effectiveness analysis acceptable in the United States? *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):44-8.

Macias WL, Vallet B, Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, Nelson DR, et al. Sources of variability on the estimate of treatment effect in the PROWESS trial: implications for the design and conduct of future studies in severe sepsis. *Crit Care Med* 2004 Dec;32(12):2385-91.

Mather DB, Sullivan SD, Augenstein D, Fullerton DS, Atherly D. Incorporating clinical outcomes and economic consequences into drug formulary decisions: a practical approach. *Am J Manag Care* 1999 Mar;5(3):277-85.

Miners AH, Garau M, Fidan D, Fischer AJ. Comparing estimates of cost effectiveness submitted to the National Institute for Clinical Excellence (NICE) by different organisations: retrospective study. *BMJ* 2005 Jan 8;330(7482):65.

Neumann PJ. The arrival of economic evidence in managed care formulary decisions: the unsolicited request process. *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):27-32.

O'Brien JA, Jr., Jacobs LM, Pierce D. Clinical practice guidelines and the cost of care. A growing alliance. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16(4):1077-91.

Ortega EA. [Possibility of generalizing the results of an economic evaluation]. *Farm Hosp* 2003 Jul;27(4):205-9.

Ortun-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J. [Health economy and its application to evaluation]. *Aten Primaria* 2001 Jan;27(1):62-4.

Ortun-Rubio V, Pinto-Prades J, Puig-Junoy J. [Establishing priorities]. *Aten Primaria* 2001 May 31;27(9):673-6.

Perez Rodriguez MT, Catalan RA, Parellada EN. [Criteria for the development of a formulary of drugs in a basic health area and impact on prescription]. *Aten Primaria* 1994 Dec;14(10):1128-34.

Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004 Sep;8(36):iii-xi, 1.

Robinson M, Ginnelly L, Sculpher M, Jones L, Riemsma, Palmer S, et al. A systematic review update of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Health Technol Assess* 2002;6(25):1-160.

Saavedra J. Farmacoeconomía desde Atención Primaria. Documentos de Opinión para Atención Primaria. 2005. SEMERGEN.

Saura LJ, Saturno HP. [Clinical protocols: how are they constructed? Proposal of a model for its design and elaboration. Evaluation and Improvement of Clinical Protocols Group]. *Aten Primaria* 1996 Jun 30;18(2):91-6.

Schwappach DL, Boluarte TA. HEE-GER: a systematic review of German economic evaluations of health care published 1990-2004. *BMC Health Serv Res* 2007;7:7.

Siegel JE. Cost-effectiveness analysis in US healthcare decision-making: where is it going? *Med Care* 2005 Jul;43(7 Suppl):1-4.

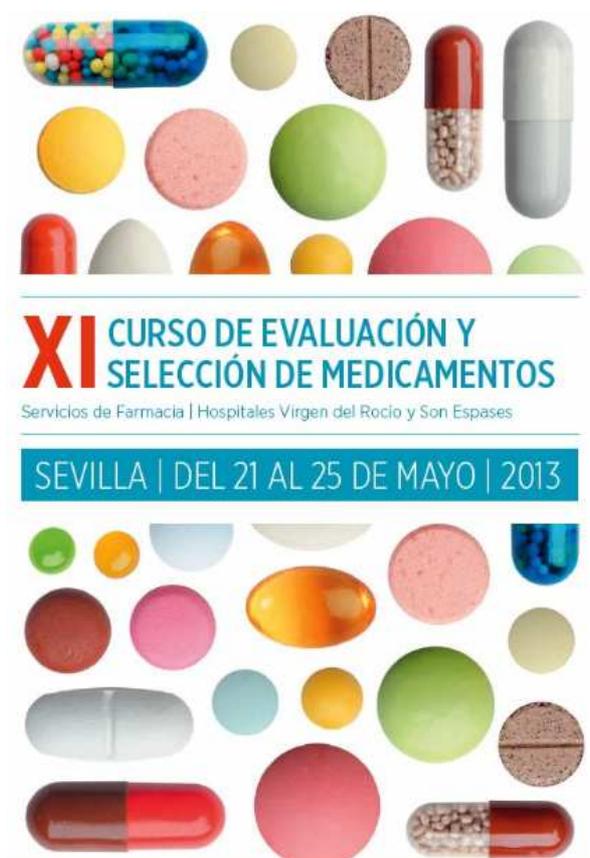
Swart EL, van Schijndel RJ, van Loenen AC, Thijs LG. Continuous infusion of lorazepam versus medazolam in patients in the intensive care unit: sedation with

lorazepam is easier to manage and is more cost-effective. Crit Care Med 1999 Aug;27(8):1461-5.

Torres JJ, Calderón J. Gestión de la prescripción en atención primaria orientada a la calidad y su repercusión en el gasto farmacéutico. Cuadernos de Gestión. 10[3], 129-147. 2004.

van Velden ME, Severens JL, Novak A. Economic evaluations of healthcare programmes and decision making: the influence of economic evaluations on different healthcare decision-making levels. Pharmacoeconomics 2005;23(11):1075-82.

Woolacott N, Bravo VY, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006 Sep;10(31):iii-xvi, 1.



Anexo 1

Informe base modelo Génesis

Versión 4.0 (2012)

**NOMBRE DEL FÁRMACO
e indicación clínica**
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital xxxxxxxxxx)
Fecha xx/xx/xx
Modelo de informe del MADRE 4.0

ÍNDICE:

Glosario:

Citar este informe como:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco:

Indicación clínica solicitada:

Autores / Revisores:

Tipo de informe:

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

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACION

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud:

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Fecha recepción de la solicitud:

Petición a título:

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico:

Nombre comercial:

Laboratorio:

Grupo terapéutico. Denominación:

Código ATC:

Vía de administración:

Tipo de dispensación:

Información de registro:

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma. Puede abordarse la estrategia de búsqueda de las distintas secciones del informe, y describirla en un anexo.

Descripción del problema de salud

Definición

Principales manifestaciones clínicas	
Incidencia y prevalencia	
Evolución / Pronóstico	
Grados de gravedad / Estadiaje	
Carga de la enfermedad*	

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Resumen estructurado y con algoritmos que incluya:
 - Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia
 - Finalidad del tratamiento: ¿preventivo/curativo/paliativo?
 - Efectividad del tratamiento actual

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	XXXX	XXXXX	XXXXX
Presentación			
Posología			
Indicación aprobada en FT			
Efectos adversos			
Utilización de recursos			
Conveniencia			
Otras características diferenciales			

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS: [Fecha de aprobación]
 EMA: [Fecha de aprobación]
 FDA: [Fecha de aprobación]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:
 Mayores de 65 años:
 Insuficiencia renal:
 Insuficiencia hepática:

4.5 Farmacocinética.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico

Relación entre medidas intermedias y medidas finales aportadas: clasificar relación entre **variable subrogada** y final.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El objetivo de este apartado es presentar los resultados de los ensayos de forma comprensible y resumida, para que el lector vaya avanzando en el análisis. Se expondrá sólo la información necesaria, con la posibilidad de ampliar esta información en **anexos** al final del informe. Se establecen dos estrategias para la presentación de resultados:

A-Medicamentos de registro reciente y pocos ensayos pivotaes. En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla 1, utilizando una tabla para cada ensayo. Siempre que sea posible los resultados se expresarán utilizando medidas finales; si son dicotómicas utilizaremos RAR y NNT con sus IC95%, pero el modelo general debe adaptarse al tipo de variable (ver instrucciones). Los resultados secundarios y de subgrupos se presentan sólo si son de interés para la evaluación. Los datos completos podrán presentarse en **un anexo** al final del informe

B-Medicamentos de registro antiguo y muchos ensayos disponibles. Resumir información de todos ellos en una sola tabla

[Pulse aquí para instrucciones](#)

Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:					
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:					
- Cálculo de tamaño muestral:					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)			
Resultado principal -Breve descripción variable			Presentación de resultados según tipo de variable, ver instrucciones de ayuda		
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable					
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable					
-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe. Pulse aquí ; SIGN: Pulse aquí .					
-Calculadora para variables continuas: R.Saracho. Pulse aquí					
-Otras calculadoras/programas en página GENESIS: http://gruposdetrabajo.sefn.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm					

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

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos de mayor relevancia, de cada uno de los tres puntos: validez interna, aplicabilidad y relevancia clínica.

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Evaluación del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane. Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones y se presentan en forma de anexo, al final del informe de evaluación.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones.

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Valorar la **magnitud del efecto**, si hay evidencias de superioridad y si ésta es de relevancia clínica.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Valorar si hay evidencias de **equivalencia terapéutica**, de acuerdo con los estudios publicados

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Valorar si son **Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE)**, de acuerdo con la evaluación propia o con estudios de ATE publicados

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos que deben tenerse en cuenta para valorar la utilidad de un test de cribado (pruebas farmacogenéticas, biomarcadores...).

- Validez analítica de la prueba (precisión diagnóstica)

- Validez clínica de la prueba
- Utilidad clínica en la práctica habitual

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metaanálisis serán la base de la evaluación.

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

Si se dispone de metaanálisis, la forma de presentar los resultados en el informe de evaluación será similar a la de un ensayo individual. Para interpretarlos es importante considerar la heterogeneidad y la consistencia de los resultados.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de xx ensayos comparaciones indirectas publicados y de xx network metanálisis o MTC.

En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla siguiente (ver ejemplos de tablas resueltas en **instrucciones**):

Tabla 5.3.b.1 RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS				
Variable principal estudiada	Intervención A / control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/RAR (IC 95%)	P (peso si metaanálisis)
RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DIRECTA (en caso de que existan comparaciones directas)				
Variable principal estudiada	Intervención A/ control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Cómo se interpretaron:				
Se discutió la heterogeneidad SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
Otros comentarios:				
Está justificada la comparación indirecta: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Realizada por: Laboratorio fabricante <input type="checkbox"/> Patrocinada por laboratorio <input type="checkbox"/> Organismo independiente <input type="checkbox"/>				
Nombre:				

Se dispone de una tabla (5.3.b.1.1) a incluir aquí cuyo propósito es facilitar la extracción de la información necesaria para valorar la similitud de las características de los EECC que se comparan, aspecto básico para la valoración de una CI publicada.

Para la interpretación de los resultados deberá evaluarse la validez y aplicabilidad de la CI. Se dispone de listas de comprobación (ver instrucciones) que se incluirán en el anexo al final del informe (tabla de validez interna de la CI y tabla de aplicabilidad de la CI).

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se recomienda emplear el método Bucher de CI ajustadas, En general, seguir el modelo de presentación de resultados de la tabla siguiente:

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. Variable estudiada Med 1 vs Comp				
REFERENCIA 2. Variable estudiada Med 2 vs Comp				
Comparación indirecta ajustada			RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)	p

Variable estudiada Med 1 vs Med 2	
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Requiere descargarla Pulse aquí	
-Calculadora de Joaquín Primo Pulse aquí .	

Valorar adecuadamente la validez interna y la aplicabilidad de los resultados. Ver listas de comprobación del apartado anterior.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional
Otros países

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACION DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

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

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco xxxx en xxx pacientes para la indicación xxxx al menos expuestos durante x meses (o año) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: xxxxx

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

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
 Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí](#).
 _Calculadoras/programas en web GENESIS:
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Mismo esquema que punto 5.2.

El objetivo de seguridad xxxxx es un objetivo definido en la metodología del ensayo. Los resultados globales y por subgrupos se exponen en la tabla, en los que cabe destacar xxxxx

Referencia:					
<i>Breve descripción del ensayo y diseño</i>					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
<i>Resultado principal de seguridad</i>					

11º Curso. Evaluación y selección de medicamentos Sevilla, 21 a 25 de Mayo 2013

-Breve descripción variable	% (N)	% (N)	% (IC95 : x% a x%)	X (x a x)
Resultados de seguridad por subgrupos				
-En subgrupo 1	%(n1)	%(n1)	%(IC95 : x% a x%)	X (x a x)
-En subgrupo 2	%(n2)	%(n2)	%(IC95 : x% a x%)	X (x a x)
-En subgrupo 3	%(n3)	%(n3)	%(IC95 : x% a x%)	X (x a x)
etc				

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$ (**).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
 - A nivel nacional
 - Otros países
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.
Contraindicaciones
Interacciones
Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.

7. AREA ECONOMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

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

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.
**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.
***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.
****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Como alternativas en columnas se pueden incluir opciones no medicamentosas cuando son relevantes. En caso necesario se pueden añadir más filas, por ejemplo, añadir una fila del coste por unidad de tiempo relevante, ej. el coste/ciclo en tratamientos de quimioterapia en oncología. Esta fila se recomienda añadirla entre el coste por día y el coste del tratamiento completo.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.a 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 ...)

Utilizar una tabla para cada estudio

Referencia

-Tipo de estudio:			
- Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional, modelo de Markov...			
- Perspectiva:			
- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo X):			
- Variables principales de resultado:			
- Horizonte temporal:			
- Costes incluidos en el estudio:			
- Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...):			
- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:			
- Valores de utilidad considerados:			
- Análisis de sensibilidad:			
-Conflicto de interés:			
COSTES (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
Coste del fármaco (3)	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco xx €
Coste total del paciente (4)	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFFECTOS (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
AVGs ganados	xx AVGs	xx AVGs	Incremento AVGs por paciente xx AVGs
AVACs ganados	xx AVACs	xx AVACs	Incremento AVACs por paciente xx AVACs
Utilidad calculada (5)	xx	xx	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)			CEI
Caso base			€/AVG ó €/AVAC
Otros escenarios de interés			€/AVG ó €/AVAC
(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos.			
(2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B			
(3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con el fármaco de referencia presentados en el estudio			
(4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio			
(5) Relación AVACs/AVGs			

Otros estudios publicados: Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados.

Realizar breve resumen narrativo del resultado del caso base y presentar los principales resultados derivados de los análisis de sensibilidad.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal		Ef A unidades	Ef B unidades	Ef A – Ef B = D (D inf-D sup)	A-B	(A-B) / D (A-B) / D inf (A-B) / D sup
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Referencia y	Principal						
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						

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

Interpretación: Según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (etc.) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx €..

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
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)	(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 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos del estudio 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 entre xx € y xx€.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Coste Eficacia Incremental (CEI) Análisis de sensibilidad			
Variable	Rango de variación	CEI máximo	CEI mínimo
IC95% del resultado			
Coste del fármaco			
Duración de tratamiento			
Media/na de ciclos (onc)			
Costes de monitorización			

En este apartado se pueden eliminar filas de la tabla si no son relevantes e introducir tantos factores como se considere oportuno, sobre todo aquellos en los que exista una mayor incertidumbre (ver instrucciones).

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En caso de variables continuas:

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	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.

En caso de variables binarias:

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

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, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Interpretación. 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 que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de xx (definir 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: xxxx

Calcular el impacto presupuestario con diferentes escenarios para distintos posicionamientos.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Sólo cumplimentar en informes de referencia de GENESIS

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Desarrollar especialmente este apartado en caso de que la eficacia, seguridad y/o eficiencia sean comparables, si existen pruebas de diferencias entre eficacia y efectividad, o existen aspectos de conveniencia claramente diferenciales entre el medicamento evaluado y sus alternativas.

8.1 Descripción de la conveniencia

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Beneficio clínico comparado: eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad, inconvenientes del tratamiento actual y necesidades no cubiertas.
- Subgrupos de pacientes con beneficios/riesgos diferenciales frente a la media
- En caso de beneficios y riesgos cuantificables se recomienda calcular el LHH = (1/NNT)/(1/NNH)
- Otra posibilidad es calcular beneficios y riesgos por 1000 pacientes tratados.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF
Identificar si la propuesta incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

10. BIBLIOGRAFÍA

Incluir las referencias utilizadas en el informe de evaluación, según su orden de aparición en el texto y siguiendo las normas Vancouver

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:**

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc. (contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

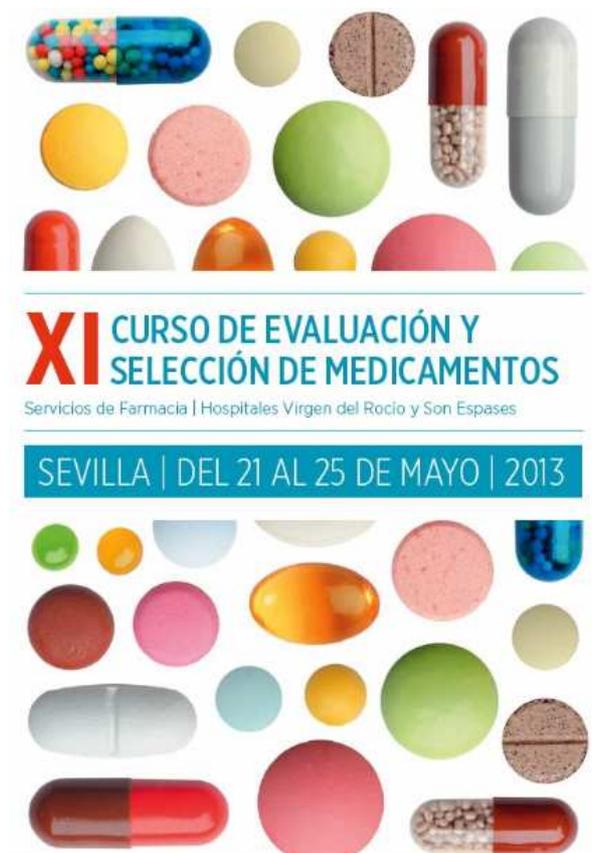
NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA



Anexo 2

Solicitud modelo GINF

Versión

3.0

Guía para la incorporación de nuevos fármacos a la Guía Farmacoterapéutica

GINF

Versión 3.0

Comisión de Farmacia y Terapéutica

Hospital _____



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Plan de Calidad
Sistema Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo

IIS Carlos III
Instituto de Salud Carlos III



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

¿Qué es este cuestionario?

Este cuestionario es el instrumento por el que se solicita la inclusión de un medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital.

La incorporación de medicamentos a la práctica asistencial tiene repercusiones clínicas, organizativas y económicas, y por tanto es necesario que venga precedida de una evaluación basada en criterios de evidencia. La evaluación final es responsabilidad de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, pero la puesta a disposición a la comisión de los datos pertinentes es responsabilidad del peticionario, que es quien mejor conoce el fármaco en cuestión.

En este sentido esta Guía se ha diseñado como un instrumento que facilite de forma ordenada la información que el peticionario debe recoger para que se produzca una evaluación con fundamento. El papel de los evaluadores, en este caso, consiste en ayudar al clínico a manejar el instrumento y coordinar las posibles solicitudes que existan sobre un mismo fármaco desde distintos ámbitos asistenciales.

Esta guía ha sido desarrollada a partir de la Guía para la Toma de Decisiones en la Incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías a los Centros de Andalucía, conocida como Guía GANT, elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Recomendaciones de cumplimentación.

1. Este cuestionario se ha diseñado como un documento interno del hospital por el que se comunican peticionario y Comisión de Farmacia. En el pasado se han detectado **GINFs cumplimentadas por el fabricante del medicamento**. El fabricante puede ser una valiosa fuente de información para el peticionario, pero es éste último el que debe valorar la información clínicamente útil y exponerla en esta guía.
2. Es importante cumplimentar el cuestionario de la forma más completa y detallada posible. Debe tener en cuenta que la carencia de información puede impedir que se realice la evaluación de forma adecuada.
3. El cuestionario se ha diseñado para evaluar un **medicamento tipo**, por lo que puede que no sean aplicables algunas de las preguntas. Si lo cree oportuno hágalo constar en los apartados correspondientes.
4. Alguno de los **términos empleados** puede estar sujeto a varias interpretaciones o ser ambiguo. En caso de duda, utilice la definición operativa que considere más adecuada y especifíquelo como aclaraciones al final. Si usa abreviaturas, especifique su significado en la primera ocasión.
5. Alguno de los datos que se solicitan podría requerir un estudio más detallado o no estar disponible en el momento de cumplimentar el cuestionario. Hágalo constar así en un **anexo**, especificando una propuesta para obtener la información o realizar el estudio.
6. Este documento puede ser reproducido total o parcialmente siempre que se mencione la fuente. En ningún caso debe ser modificado.
7. El cuestionario está disponible en la página web de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

SOLICITANTE

Datos del solicitante

Nombre:

Servicio:

Categoría profesional:

Su petición es:

- A título individual
- Ha sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros
- Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

Indique si ha recibido ayuda externa en la elaboración de esta solicitud:

- No
- Sí, de miembros de la Comisión de Farmacia y Terapéutica
- Sí, de miembros del Servicio de Farmacia
- Sí, del laboratorio fabricante

En caso de responder afirmativamente ¿En qué apartados recibió ayuda externa?

Declaración de situaciones que podrían suponer un conflicto de intereses potencial:

1. ¿El solicitante ha participado en algún ensayo clínico del fármaco solicitado?

- SI.
- NO.

2. ¿El solicitante mantiene algún tipo de relación personal, comercial o profesional con el laboratorio del fármaco solicitado?

- SI.
- NO.

3. ¿El solicitante interviene en algún proyecto de investigación financiado por el laboratorio del fármaco solicitado?

- SI.
- NO.

4. ¿Considera que existe alguna otra circunstancia que pueda modificar su juicio profesional?

- SI.
- NO.

Especifique en su caso los conceptos que haya señalado positivamente.

Fecha de solicitud:

Firma:

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

EL MEDICAMENTO

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

2. ¿Está comercializado en España?.

SI.

NO.

Por favor, indique las presentaciones comerciales y los laboratorios que las comercializan. (En caso de medicamento extranjero indique en qué países está comercializado)

3. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.

4. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. ¹

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

... Hospitalización/Servicio de Urgencias

... Hospitales/Unidades de día (o similar) / Hospitalización domiciliaria

... Ambulatoriamente. En este caso, ¿es el fármaco de uso hospitalario?²

SI

NO

6. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco? ¿Cuál? ¿Cree que la Comisión de Farmacia y Terapéutica podría contactar con alguien en especial para consultar sobre la inclusión del fármaco en nuestro hospital?

¹ Las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento. En el caso de solicitar un medicamento extranjero, enuncie las indicaciones aprobadas en el país de origen.

² La categoría de uso hospitalario (**H**) figura en la ficha técnica del medicamento.

LA INDICACIÓN

7. Haga una breve descripción del problema clínico para el que se solicita el fármaco, (incidencia y prevalencia, estadiaje, evolución, subgrupos de tratamiento, supervivencia, calidad de vida, etc.).

8. ¿Con qué fármacos u otros tratamientos alternativos y con qué pautas se está tratando actualmente la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

Si existe un protocolo o guía de práctica clínica escrito en su servicio que incluya tratamientos farmacológicos para esa indicación, por favor, adjunte una fotocopia.

9. Describa según su criterio qué ventajas presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente aprobadas por la CFyT.

- Mayor efectividad
- Mayor seguridad
- Facilita la adherencia/cumplimiento
- Mejora la administración: posología / vía de administración.
- Otras:

B. EFICACIA Y SEGURIDAD

Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad. Seleccione **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento. Por favor, rellene la tabla que figura más abajo. **Rellene una tabla para cada uno de los ensayos seleccionados.** Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

Autor y año.				
Diseño del estudio				
Randomizado	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	Características basales de los pacientes:	
Abierto	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No		
Frente a placebo	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No		
Análisis por ITT	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No		
			Número de pacientes:	
			% Pérdidas:	
			Duración del estudio:	
Tratamiento del grupo activo			Tratamiento del grupo control	
Resultados de eficacia y seguridad				
Variables evaluadas en el estudio (indicar)	Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia				
Otras variables de eficacia				
Otras variables de eficacia				
Variable principal de seguridad				
Otras complicaciones / Reacciones Adversas				
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica?			<input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante?	

10. ¿Existen otros estudios que puedan aportar información de interés y no sean ensayos clínicos, pero que desee aportar por alguna razón?.

- Meta-análisis
- Revisión sistemática
- Guía de práctica clínica (organismos oficiales)
- Estudio Observacional
- Evaluación por organismos oficiales
- Otros.

Indique la cita, un breve resumen y la razón por la que considera que el trabajo es importante para la evaluación.

C. EFECTIVIDAD Y APLICABILIDAD

11. ¿Cree Vd. que las conclusiones de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital? ³

- SI.
- NO.

12. ¿Existe, a su juicio, algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse especialmente del tratamiento solicitado?

13. ¿Cuál sería el lugar en terapéutica del fármaco solicitado, en caso de ser incluido en nuestro centro? ⁴

³ Es decir, ¿podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, no disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

⁴ Por ejemplo, línea de tratamiento propuesta, condiciones clínicas que deben reunir los candidatos, tratamiento de rescate, etc.

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

14. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc. para el fármaco?. Por favor, reseñe la cita y aporte copia.

- Si.
 No.

CITA BIBLIOGRÁFICA
1.
2.

15. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

- Reemplazará completamente al tratamiento actual.
 Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)
 Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.
 Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

16. En caso de no realizarse una sustitución absoluta del tratamiento actual, o de introducir el nuevo tratamiento solo en determinados subgrupos de pacientes, ¿en qué proporción de pacientes estima que se utilizará el nuevo fármaco?.

17. Cuál es actualmente la prevalencia y la incidencia del problema clínico objeto de indicación de este fármaco en nuestro hospital.

PREVALENCIA (Total de pacientes ACTUALMENTE candidatos a recibir este tratamiento en nuestro hospital):

INCIDENCIA (Nº de pacientes nuevos cada año):

18. Por favor, rellene la siguiente tabla⁵:

	Coste tratamiento	Diferencia respecto al tratamiento actual
Tratamiento actual		-----
Tratamiento solicitado		

19. ¿La introducción del nuevo fármaco supondrá un cambio en la utilización de tratamientos concomitantes?. En caso afirmativo detallar la respuesta.

- Si.
- No.

20. ¿Cuáles serían las posibles repercusiones de la introducción del fármaco sobre la prescripción a pacientes no ingresados (Atención Primaria, Consultas Externas, etc.)?

21. En el caso de que los hubiera, señale y desarrolle los ahorros que pudieran derivarse de la introducción del nuevo fármaco:

- En medicamentos
- En estancia hospitalaria
- Otros costes sanitarios
- Costes no sanitarios

⁵ Si es de uso crónico especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar coste por día; en caso de quimioterapia indique el coste por tratamiento completo, etc.

Clasificación de las solicitudes

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

1. Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 1,2,3,17 y/o Tabla apartado B) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos y ser reevaluada.
2. Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria, el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5) **y no es precisa su administración durante la hospitalización**, se clasificará como **Categoría A-2**
3. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, o ensayos con problemas metodológicos importantes, o ensayos sin resultados clínicamente relevantes, se clasifica en **Categoría B-1**.
4. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
5. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) no hay criterios para la elección entre el nuevo fármaco o las alternativas y tampoco existe diferencia en el perfil de coste efectividad, el nuevo fármaco puede considerarse equivalente terapéutico a las terapias ya existentes y se clasifica en **Categoría C**. Esta decisión puede venir motivada por dos situaciones:
 - ✓ Existen ensayos clínicos comparativos con la alternativa en los que los que se demuestra equivalencia terapéutica
 - ✓ O BIEN existen resultados clínicamente relevantes en ensayos paralelos de cada alternativa frente a un tercer comparador cuya metodología, población de estudio, variable de resultado y otras características relevantes son similares

Las condiciones de mercado y las implicaciones que pueda tener la inclusión o no de la nueva alternativa equivalente en la gestión del hospital conducirá, según los casos, a la **Categoría C-1** o **Categoría C-2**.

6. **Si los resultados de los ensayos clínicos** sobre eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente disponible en el hospital, O BIEN el perfil de coste efectividad es claramente favorable, se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo
7. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la necesidad de prevenir efectos adversos, garantizar que el manejo se realizará únicamente por los clínicos más expertos, adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo o **cualquier otra circunstancia que aconseje una restricción específica**.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores, la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías, figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

A. EL FÁRMACO 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 estar indicado en una patología que no requiere ser atendida 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.

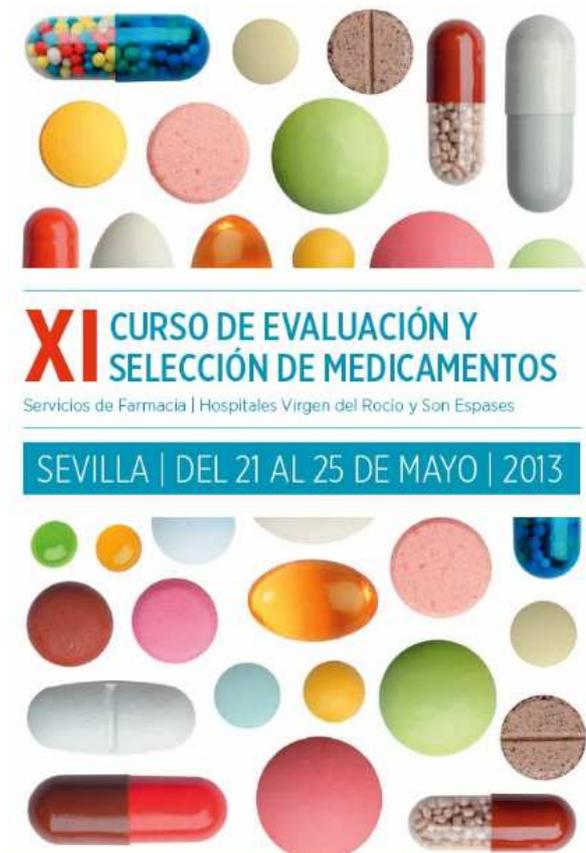
C-2. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión.

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-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

E. SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.



Anexo 3

EVALUACION DE MEDICAMENTOS EN ESPAÑA

Clopés A, Puigventós F.

Evaluación de medicamentos en España. Racionamiento o racionalidad. ¿a donde vamos?
Gestión Clínica y Sanitaria. 2011; 13 (2): 43-5.

Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E.

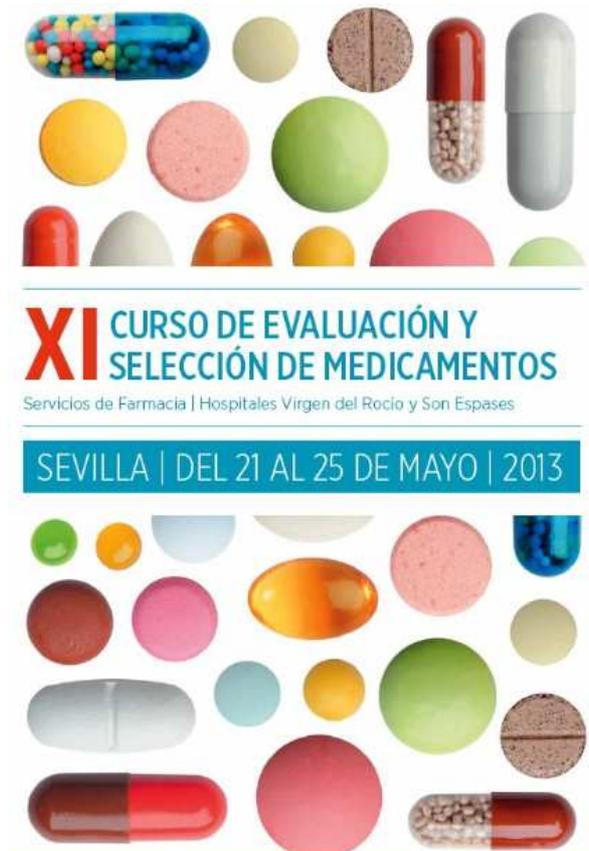
Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals.

Pharm World Sci. 2010; 32(6):767-75. PubMed PMID: 20820918.

Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME; en representación de GENESIS de la SEFH.

Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica en los hospitales en España.

Farm Hosp. 2011; 35(6):305-14. PubMed PMID: 21497125.



Anexo 4

INDICACIONES FUERA FICHA TECNICA

Propuesta del grupo GENESIS de PNT para la utilización en el hospital de medicamentos fuera de indicación, fuera de ficha técnica u “off label”. Procedimiento normalizado de trabajo
“Utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica”
7-11-2009

http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/PNT_FFT_GENESIS_Borrador_07_11_2009.pdf

Delgado O, Puigventós F, Clopés A

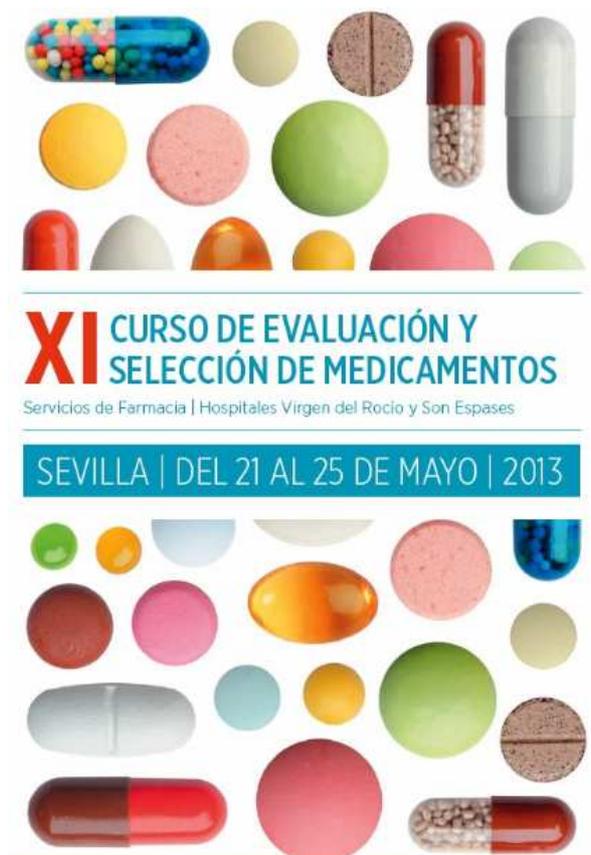
Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

Farm Hosp. 2009;33(5); 237-9

Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A.

Role of the hospital pharmacy and therapeutics committee in detecting and regulating off-label drug use, reply to Letter.

Int J Clin Pharm. 2011; 33:722–23. PubMed PMID: 21847686



Anexo 5

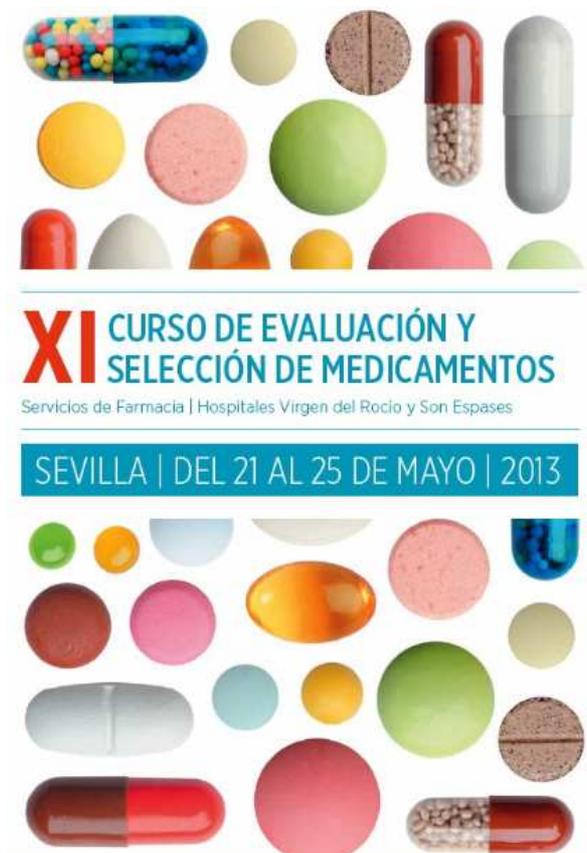
FUENTES DE INFORMACION. MOTOR DE BUSQUEDA: ALQUIMIA

Do Pazo-Oubiña F, Calvo Pita C, Puigventós Latorre F, Periañez-Párraga L, Ventayol Bosch P.
Desarrollo de un motor de búsqueda de información farmacoterapéutica no publicada en revistas biomédicas.

Farm Hosp. 2011; 35:254.e1-e5. PubMed PMID: 21641846.

Buscador ALQUIMIA:

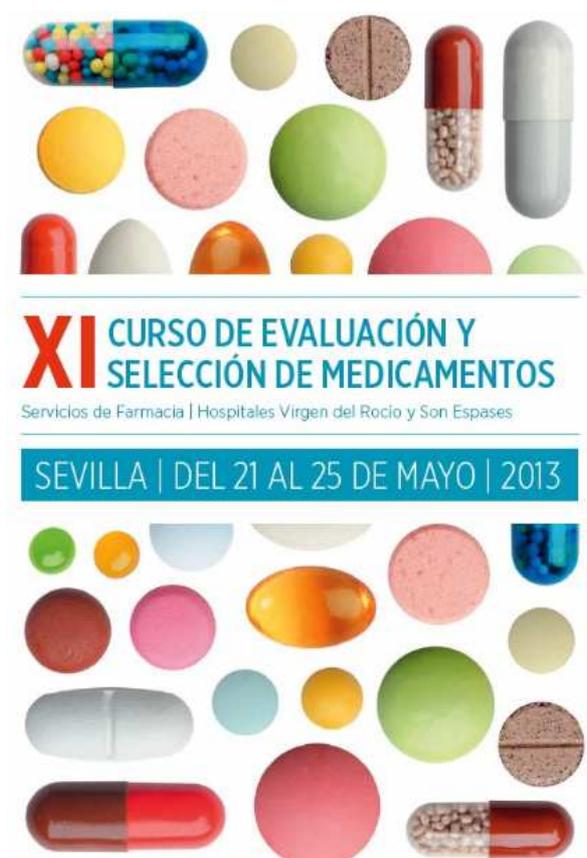
<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm>



Anexo 6

COMPARACIONES INDIRECTAS

Ortega Eslava, M.D. Fraga Fuentes, E.J. Alegre Del Rey y P. Ventayol Bosch
Comparaciones indirectas.
Farm Hosp. 2012. doi:10.1016/j.farma. 2011.06.007



Anexo 7

REINVERSION E IMPACTO PRESUPUESTARIO

Campillo C, Bernal-Delgado E:

Reinversión en sanidad: fundamentos, aclaraciones, experiencias y perspectivas.

Gaceta sanitaria 2012 . doi:10.1016/j.gaceta.2012.01.010